



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
PROGRAMA DE MAESTRÍA EN BIOÉTICA  
CENTRO NACIONAL DE BIOÉTICA

**ENFERMEDAD DE FABRY EN PACIENTES PEDIÁTRICOS ASINTOMÁTICOS.  
ASPECTOS BIOÉTICOS DE LA TERAPIA ENZIMÁTICA**

Trabajo de Grado que se presenta para optar al título de Magister Scientiarum en  
Bioética

Jacobo José Villalobos Azuaje

Tutora: Maritza Padrón

Caracas, 22 de febrero 2018

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

VICERRECTORADO ACADÉMICO

SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y TECNOLÓGICA (SICHT)

FECHA: 19 DE MARZO DE 2018

**AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRÓNICA DE LOS TRABAJOS DE LICENCIATURA, TRABAJOS ESPECIALES DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.**

*Yo, (Nosotros) JACOBO JOSÉ VILLALOBOS AZUAJE, autor del trabajo de grado ENFERMEDAD DE FABRY EN PACIENTES PEDIÁTRICOS ASINTOMÁTICOS ASPECTOS BIOÉTICOS DE LA TERAPIA ENZIMÁTICA. Presentado para optar al título de Magister Scientiarum en Bioética*

Autorizo a la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor. Artículo 18, 23, y 42 (Gaceta Oficial N 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993)

X	<i>Si autorizo</i>
	<i>Autorizo después de 1 año</i>
	<i>No autorizo</i>
	<i>Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo</i>
<i>Indique:</i>	

***Firma de autor***

---

***C.I. N V-6.555.334***

***e-mail: villazu@yahoo.com***

***En Caracas, a los 19 días del mes de marzo de 2018.***

**Nota:** En caso de no autorizarse la Escuela o Comisión de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.

La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.

---

Maritza Padrón  
Tutora

---

Isis Nezer de Landaeta  
Director del Curso

---

Gladys Velázquez.  
Coordinador del Curso

## INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MÉTODOS	41
RESULTADOS	42
DISCUSIÓN	48
REFERENCIAS	64
ANEXOS	69

## Enfermedad de Fabry en pacientes pediátricos asintomáticos.

### Aspectos bioéticos de la terapia enzimática

**Jacobo José Villalobos Azuaje.** Médico – Especialista en Medicina Interna y Nefrología. C.I. 6.555334. Sexo: masculino.  
e-mail: [villazu@gmail.com](mailto:villazu@gmail.com). Tlf.: 0416-6209844 / 0212-6053415.  
Dirección: Escuela “Luis Razetti”. Facultad de Medicina UCV. Caracas.  
**Tutor: Maritza Padrón.** Doctora en Farmacología. C.I. 4.682.496. Sexo: femenino. e-mail: [mapa2111@gmail.com](mailto:mapa2111@gmail.com). Tlf.: 0416-9109506 / 0212-6715526.  
Dirección: Escuela “Luis Razetti”. Facultad de Medicina UCV. Caracas.

### RESUMEN

**Objetivos:** Proponer un marco bioético para la administración de la terapia enzimática en niños con enfermedad de Fabry asintomáticos. **MÉTODOS.** Se realizó un estudio de campo de corte transversal, observacional, descriptivo, con análisis cuantitativo y cualitativo a la luz de la bioética. La población estuvo conformada por médicos que han diagnosticado y tratado pacientes con la enfermedad de Fabry, a nivel nacional e internacional. Se diseñó una encuesta con preguntas cerradas validada por juicio de expertos, orientada a evaluar la aplicación de los principios de no maleficencia, justicia y sacralidad de la vida en la administración del tratamiento enzimático para estos pacientes. La información fue agrupada y procesada estadísticamente para su análisis por métodos de estadística descriptiva, mediante la determinación de la media y la desviación estándar con intervalo de confianza de 95% y valor de  $\alpha$  de 0,5 para la significancia estadística. **Resultados** El 83,33% de los encuestados consideró que un niño con enfermedad de Fabry asintomático debe recibir tratamiento enzimático específico, independientemente de su costo (justicia), y además debe ser financiado por el Estado, para prevenir las complicaciones de la enfermedad, lo cual fue reconocido por el 75% de los médicos encuestados (no maleficencia). El 66.66% de los médicos consideró que la sacralidad de la vida está en función de prevenir las complicaciones que condicionan la muerte de los pacientes con enfermedad de Fabry. **Conclusión:** Con base a la bioética principialista se justifica iniciar la terapia enzimática específica para el tratamiento de niños con enfermedad de Fabry asintomáticos.

**Palabras clave:** Enfermedad de Fabry. Enfermedad de Fabry en niños. Terapia enzimática. Bioética.

## **Fabry disease in asymptomatic pediatric patients. Bioethical aspects of enzyme therapy**

**Jacobo José Villalobos Azuaje.** Médico – Especialista en Medicina Interna y Nefrología. C.I. 6.555334. Sexo: masculino.

e-mail: [villazu@gmail.com](mailto:villazu@gmail.com). Tlf.: 0416-6209844 / 0212-6053415.

Dirección: Escuela “Luis Razetti”. Facultad de Medicina UCV. Caracas.

**Tutor: Maritza Padrón.** Doctora en Farmacología. C.I. 4.682.496. Sexo: femenino. e-mail: [mapa2111@gmail.com](mailto:mapa2111@gmail.com). Tlf.: 0416-9109506 / 0212-6715526.

Dirección: Escuela “Luis Razetti”. Facultad de Medicina UCV. Caracas

### **SUMMARY**

**Objectives:** To propose a bioethical framework for the administration of enzymatic therapy in children with asymptomatic Fabry disease. **Method.** It is a cross - sectional, observational, descriptive field study with quantitative and qualitative analysis in light of bioethics. The population was made up of physicians who have diagnosed and treated patients with Fabry disease, locally and in other countries. A questionnaire was designed with closed questions validated by expert judgment, aimed at evaluating the application of the principles of non-maleficence, justice and sacredness of life in the administration of enzymatic treatment for these patients. The information was grouped and processed statistically for analysis by descriptive statistics methods, determining mean and the standard deviation with 95% confidence interval and  $\alpha$  value of 0.5 for the statistical significance. **Results:** 83.33% of the respondents considered that a asymptomatic child with Fabry disease, should receive specific enzyme treatment, regardless of its cost (justice), and should also be financed by the State, to prevent the disease complications, which was recognized by 75% of the physicians surveyed (not maleficence). The 66.66% of physicians consider that the Sacrality of Life is in function of preventing complications that condition patients death's with Fabry disease. **Conclusion:** Based on the principlalist bioethics, it is justified to initiate specific enzyme therapy for the treatment of children with asymptomatic Fabry disease.

**Key words:** Fabry disease. Fabry disease in children. Enzymatic therapy. Bioethics.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Fabry es un error innato del catabolismo de glucoesfingolípidos, ligado al cromosoma X, debido a la deficiencia en la actividad de la *exoglucohidrolasa  $\alpha$ -galactosidasa A* ( $\alpha$ -Gal A) lisosomal.<sup>(1)</sup> El defecto en la actividad de la hidrolasa lisosomal, genera la acumulación sistemática de globotriaosilceramida (GL3) y glucoesfingolípidos (GSL) con residuo  $\alpha$ -galactosil terminal, principalmente en los lisosomas del endotelio vascular y en el plasma,<sup>(2)</sup> por lo que se considera que esta enfermedad es una endoteliopatía de origen enzimático, con compromiso multisistémico. La incidencia de la enfermedad de Fabry está estimada en 1:40.000.<sup>(3)</sup> Según algunos autores, esta enfermedad es un desorden huérfano pan-étnico con una incidencia de 1:117.000 nacidos vivos<sup>(4)</sup> aunque un reciente sondeo en recién nacidos sugiere que la incidencia puede ser tan alta como 1: 3100 recién nacidos varones, de cualquier raza.<sup>(5)</sup> La patología clínica de la enfermedad de Fabry depende del órgano o los órganos afectados.<sup>(6)</sup>

Los pacientes de sexo masculino, con baja o casi ninguna actividad enzimática de  *$\alpha$ -galactosidasa A*, muestran el fenotipo que se denomina Clásico de la enfermedad, caracterizado por acroparestesias, angioqueratomas, hipohidrosis, y opacidad corneal y lenticular, desde la niñez o la adolescencia. A medida que avanza la enfermedad, la acumulación progresiva de GL3 en los lisosomas del endotelio vascular, lleva a la falla renal crónica, a la enfermedad vascular cerebral y cardíaca, y a la muerte prematura (40 años de edad). En contraste, las mujeres portadoras del fenotipo Clásico muestran un rango de compromiso clínico, desde ser asintomáticas o tener moderadas manifestaciones, hasta llegar a presentar la enfermedad en su estado de gravedad como los varones afectados.<sup>(7)</sup>

El diagnóstico definitivo de la enfermedad de Fabry en varones se establece al demostrar la deficiencia o la ausencia de la actividad de la alfa-galactosidasa A en leucocitos aislados de sangre periférica o cultivo de los mismos. Por otro lado, debido a que en las mujeres la actividad enzimática de la  *$\alpha$ -galactosidasa A* puede presentar valores reducidos o normales, este ensayo no es de utilidad y se debe recurrir al estudio genético.<sup>(8)</sup>

Venezuela forma parte del grupo de países que conforman el Registro de Enfermedades de Depósito Lisosomal, el cual permite conocer las características

clínicas de la enfermedad, y los efectos de la terapia enzimática a nivel mundial. Existe actualmente un importante movimiento científico para el estudio de las enfermedades de depósito lisosomal, así como la pesquisa de los pacientes, y la organización en los diferentes países de la logística del tratamiento específico, todo ello orientado a la obtención de las características nosográficas de la patología con base a los adelantos de la investigación biomédica, más allá de las descritas por los doctores Anderson y Fabry en 1898.

### **Planteamiento y delimitación del problema**

La enfermedad de Fabry afecta a prácticamente todos los órganos; sin embargo, las complicaciones más serias involucran a los riñones, el corazón y el sistema nervioso central. Frecuentemente los síntomas típicos de presentación aparecen en la infancia y en la adolescencia y son básicamente de origen neurológico, que incluyen las acroparestesias y dolor neuropático que puede desencadenarse por cambios de temperatura, sensibilidad alterada del calor y el frío, pérdida de la audición, y dishidrosis. El compromiso gastrointestinal caracterizado por dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, náuseas y vómitos, puede incluso ser de origen neurológico. Muchos pacientes tienen angioqueratomas y muchos presentan opacidad corneal (cornea verticilata) que normalmente no afecta la visión. El dolor y los síntomas gastrointestinales son responsables de una calidad de vida reducida de los pacientes con enfermedad de Fabry. Las complicaciones vitales ocurren casi exclusivamente durante la vida adulta. Estas incluyen la disfunción renal que progresa a la enfermedad renal crónica terminal, cardiomiopatía y disfunción valvular, y alta incidencia de enfermedad vascular cerebral. Los cambios patológicos responsables de estos eventos pueden ser irreversibles en la edad adulta. El mayor compromiso orgánico es la causa principal de la muerte prematura en estos pacientes. <sup>(5)</sup>

Durante muchos años el tratamiento de la enfermedad de Fabry fue de tipo paliativo de acuerdo a los síntomas del paciente, a saber: hidratación para mejorar la sensación de sofocamiento, analgésicos en caso de dolores musculares o viscerales, anticonvulsivantes como la carbamazepina para aliviar las acroparestesias, y la diálisis en caso de falla renal estadio 5. Paralelamente, a partir de los años 60 se inició la búsqueda de la terapia específica por sustitución de la enzima deficiente, la cual se concretó en la década de los años 90; en 2002, la Food and Drug

Administration de los Estados Unidos de América (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos EMEA, autorizaron el uso de la enzima recombinante agalsidasa para el tratamiento específico de la enfermedad de Fabry, la cual debe ser administrada cada 15 días por vía endovenosa, a la dosis de 0,2 mg/kg de peso (Replagal®; Laboratorio Shire) o 1 mg/kg de peso (Fabrazyme®; Laboratorio Genzyme). <sup>(9)</sup>

Estos productos están siendo utilizados a nivel mundial y en Venezuela desde el 2003, en las ciudades de Caracas, Maracaibo, Punto Fijo y Valencia. El Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS) a través de la Dirección de Medicamentos de Alto Costo, se encarga de la dotación y administración de la enzima a los pacientes, quienes deben asistir a los centros de infusión cada 15 días, de por vida, para recibir el tratamiento por vía endovenosa durante 40 minutos a 3 horas, dependiendo del tipo de enzima exógena que se utilice. En Venezuela aún no existe un protocolo nacional para el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad; a pesar de haberse realizado dos intentos (años 2005 y 2007), con participación de médicos de las diferentes especialidades relacionadas con la enfermedad; otros países de la Región tales como Argentina, Chile, Colombia y México han concluido y aprobado tales protocolos. Sin embargo, aún queda por establecer la conducta a seguir con pacientes asintomáticos y con las mujeres portadoras. Con base a la información anterior surgen las preguntas de investigación:

¿Qué aspectos éticos estarían vinculados con el no inicio de la terapia enzimática obtenida por ingeniería genética y costosa, cada 15 días por vía endovenosa, en un niño con diagnóstico de enfermedad de Fabry, asintomático, que va a evolucionar al daño renal, cardíaco, neurológico y sistémico, siguiendo la historia natural de la enfermedad?

### **Justificación e importancia**

La medicina venezolana actualmente presenta un espectro muy amplio de patologías, que va desde las enfermedades infecto contagiosas agudas o crónicas de reciente aparición como la infección por Chikungunya o Zika, y las de muy larga data, anteriormente controladas, como la enfermedad de Chagas, la tuberculosis, la leptospirosis, malaria, fiebre amarilla, entre otras, pasando por las enfermedades crónicas como las enfermedades cardiovasculares, nefrometabólicas, neoplásicas,

respiratorias (EPOC), además de los accidentes, especialmente los viales, para terminar en el campo genético y molecular como las enfermedades heredofamiliares y los errores innatos del metabolismo, que aunque muchas de ellas fueron descritas a finales del siglo XIX, o en los primeros 50 años del siglo XX, la aparición de su tratamiento obtenido por ingeniería genética, las han puesto nuevamente en el tapete y forman parte de los diagnósticos diferenciales que el médico debe hacer en muchos casos. En paralelo a lo anterior, el desarrollo de mejores técnicas de laboratorio ha permitido el diagnóstico de patologías antes no diagnosticadas, por lo que la incidencia de aquellas enfermedades estadísticamente menos frecuentes ha variado, el desarrollo de la biología molecular y su aplicación en medicina ha permitido la obtención de nuevas drogas cada vez más biocompatibles; esto último implica un desarrollo tecnológico importante y consecuentemente costos muy elevados para la producción, adquisición y aplicación de estos medicamentos tanto por los entes públicos como por los privados, con importantes repercusiones en la organización y distribución del presupuesto sanitario de una nación. La enfermedad de Fabry no escapa a esta realidad, la cual ha estado siendo enfrentada en Venezuela desde el año 2003, cuando existe un repunte de las enfermedades infectocontagiosas, la malnutrición, así como enfermedades crónicas (hipertensión arterial y la diabetes mellitus), que afectan a un gran número de pacientes de todas las edades. La pregunta del problema planteado actualmente está en el ambiente médico internacional, sobre todo en los países con bajos recursos económicos o con precarios servicios de salud, como Venezuela.

En consecuencia, se considera que está plenamente justificado investigar sobre los aspectos bioéticos que rodean al tratamiento de una enfermedad rara o de baja prevalencia, cuyo diagnóstico enzimático y molecular ha venido creciendo tanto a nivel nacional como internacional. Es importante sentar las bases bioéticas en las guías de tratamiento de la enfermedad de Fabry, para realizar un tratamiento digno y respetuoso de los derechos de los pacientes administrado de manera justa, para generar el menor daño posible a los pacientes y a sus familiares y promover una mejor calidad de vida, más allá de las indicaciones estrictamente biológicas y médicas y, para poder prevenir las manifestaciones clínicas ya conocidas de esta enfermedad, que como se ha mencionado afectando a todo el organismo y generan una alta morbimortalidad.

## **Antecedentes**

La literatura médica es extremadamente escasa en los aspectos bioéticos de la terapia enzimática para las enfermedades raras o de baja prevalencia, lo que se evidencia en la enfermedad de Fabry. Sin embargo, existen otras patologías que afectan a la población pediátrica en las que sus tratamientos especializados han generado la necesidad de hacer un análisis bioético el cual puede ser considerado y analizado en el contexto de la enfermedad de Fabry.

Según Lantos<sup>(10)</sup> existen muchos dilemas asociados con los tratamientos innovadores, potencialmente peligrosos, y costosos, para las enfermedades raras y debilitantes en la infancia. En primer lugar, existe una relación riesgo/beneficio que debe ser analizada objetivamente antes de la implementación de la nueva terapia, y establece dos ejemplos: 1.- el tratamiento hormonal del hipotiroidismo congénito en el que se describe un éxito parcial de la terapia hormonal, la cual no impide el compromiso crónico severo del paciente, y 2.- la utilización de recursos técnicos y farmacológicos complejos y costosos en recién nacidos al borde de la viabilidad. Los nuevos tratamientos tienen inevitablemente riesgos desconocidos. En segundo lugar debe considerarse la distribución adecuada de los recursos de la sociedad: este asunto alcanza objetivos de justicia, eficiencia, y de costos oportunos asociados con programas marginalmente exitosos y costosos.<sup>(10)</sup>

Burgio y Locatelli <sup>(11)</sup> analizan principios bioéticos relacionados con el trasplante de médula ósea (TMO) en niños, a saber: principio de autonomía, principio de no maleficencia y el de justicia distributiva. En ese sentido consideran que la autonomía estaría asumida por los padres o representantes legales del paciente a través del consentimiento informado, mediante el suministro de información tan objetiva como sea posible,<sup>(11)</sup> sin embargo no hacen referencia al asentimiento informado. El principio de no maleficencia incluye tanto al donante como al receptor del trasplante, y está enmarcado en el valor potencialmente salvador del trasplante de médula ósea; reformula el concepto de *primum non nocere* (primero no hacer daño) por “haz el menor daño posible”, o “no hagas daño a menos que ese daño esté necesariamente asociado con un beneficio compensador”. Los autores además analizan el principio de justicia distributiva a la luz del balance beneficio al paciente trasplantado/costo del financiamiento de dicha terapia, a partir de los recursos económicos de la sociedad y/o del grupo familiar. Con respecto al TMO en pediatría, se puede concluir que este

ha sido confirmado como una práctica ética, porque sus beneficios prevalecen abundantemente sobre los costos y riesgos, porque se asocia completamente con *primum non nocere*, porque es un acto de altruismo, y porque es en cualquier caso una práctica de solidaridad. Es un ejemplo de uno de los avances tecnológicos que se ha ido incorporando en forma progresiva con el propósito de aumentar la supervivencia o mejorar la calidad de vida de los pacientes con diversas patologías.<sup>(11)</sup>

En el área de la Infectología según López Papucci <sup>(12)</sup>, se han hecho consideraciones sobre el tratamiento de niños infectados por HIV asintomáticos; en aquellos pacientes menores de 12 meses de edad, con diagnóstico de infección por HIV, el tratamiento debe iniciarse tan pronto como se confirme el diagnóstico, sin considerar la condición clínica, inmunológica ni virológica. En el caso de niños infectados por el virus del HIV, mayores de 12 meses de edad y asintomáticos, existen dos estrategias para iniciar el tratamiento: la primera sería iniciar el tratamiento en todos los infectados, independientemente de la edad y la sintomatología, lo que aseguraría el tratamiento de los niños infectados tan pronto como sea posible, y la intervención antes de que se produzca el deterioro inmunológico. La segunda estrategia consiste en diferir el tratamiento en situaciones en las cuales el riesgo de progresión clínica es bajo, en cuyo caso el médico debe monitorear el estado clínico, inmunológico y virológico del paciente.<sup>(12)</sup> Lo dicho por López Papucci puede traspasarse a la Enfermedad de Fabry, en relación a si la terapia enzimática debe iniciarse una vez realizado el diagnóstico o esperar a que aparezcan los síntomas o signos de la enfermedad.

Mijares et al<sup>(13)</sup> analizan el tratamiento profiláctico en niños con hemofilia. Esta patología tiene elementos comunes con la Enfermedad de Fabry, tales como: ser una enfermedad genética hereditaria ligada al cromosoma X, iniciar la sintomatología en la infancia, y ser tratada con la administración del factor deficiente en el paciente: factor VIII en la hemofilia A, factor IX en la hemofilia B; (en el caso de la Enfermedad de Fabry se administra la enzima recombinante Agalsidasa). La investigación arroja como resultado, que la administración profiláctica de los factores de coagulación deficientes, mejora el pronóstico y la calidad de vida al reducir las hemorragias, fundamentalmente a nivel articular, tanto agudas como crónicas.<sup>(13)</sup>

De acuerdo con Mehta <sup>(14)</sup> en la Enfermedad de Fabry la terapia en los pacientes asintomáticos es controversial, debido a la falla de marcadores y/o inhabilidad para

predecir el patrón del compromiso orgánico y la severidad de la enfermedad. Sin embargo, la intervención temprana ofrece la mejor posibilidad para prevenir la progresión de la enfermedad y evitar el compromiso de órganos mayores tales como el riñón. Actualmente, el tratamiento es costoso; sin embargo, el costo de este tratamiento debe ser comparado con el de los tratamientos paliativos: diálisis, trasplante renal, marcapaso, equimiento institucional de los eventos isquémicos cerebrales, el apoyo de servicio social y la pérdida de la productividad.<sup>(14)</sup> Lo expuesto por Metha está en sintonía con el análisis realizado por Burgio y Locatelli,<sup>(11)</sup> el cual aplica los principios de no maleficencia y justicia distributiva a la hora de decidir la administración de la terapia enzimática en pacientes asintomáticos.

En 2003, Desnick et al<sup>(15)</sup> recomendaron iniciar la terapia enzimática en todos los pacientes con enfermedad de Fabry, aunque debían resolverse importantes preguntas en relación a la dosificación y los beneficios a largo plazo. Para estos autores, el tratamiento debe comenzar idealmente tan pronto como aparezcan signos y síntomas tales como las acroparestesias o la isostenuria. También opinan que la terapia enzimática debe ser considerada en los pacientes con enfermedad de Fabry sometidos a tratamiento dialítico, debido a que estos pacientes tienen alto riesgo de complicaciones cardíacas y cerebrovasculares.<sup>(15)</sup> Por lo que puede ser beneficioso el inicio del tratamiento en las edades tempranas de la vida, con la terapia de reemplazo enzimático.<sup>(16)</sup>

En Venezuela, Villalobos y Padrón<sup>(17)</sup> realizaron un análisis sobre las consideraciones bioéticas relacionadas con el tratamiento enzimático de la enfermedad de Fabry clásica, haciendo énfasis en el principio de justicia distributiva y en el de beneficencia, mediante la comparación de los recursos necesarios para el tratamiento de enfermedades prevenibles como por ejemplo la gastroenteritis, en la cual la verdadera prevención amerita gastos a nivel educativo, socio-cultural, de infraestructura, además de lo estrictamente terapéutico, y el gasto que implica el tratamiento con enzima recombinante como único elemento a considerar para controlar una enfermedad genética como la de Fabry.<sup>(17)</sup>

Los antecedentes expuestos permiten armar un cuerpo de conocimiento que sirve de base para la investigación que se propone ya que hace referencia a ciertas condiciones médicas similares a la enfermedad de Fabry en los aspectos clínico, terapéutico y bioético.

## **Marco teórico**

### **Enfermedad de Fabry (EF). Descripción**

La falla de la  $\alpha$ - galactosidasa A ( $\alpha$ -Gal A), lleva a un metabolismo incompleto y a la acumulación progresiva en los lisosomas de glucoesfingolípidos, particularmente globotriaosilceramida (GL-3). Este proceso causa daño del endotelio, y del músculo liso vascular, glomerular y de las células tubulares del riñón, células miocárdicas y fibrocitos vasculares, células epiteliales de la córnea y células ganglionares de la vía dorsal del sistema nervioso autónomo, así como de estructuras cerebrales. Uno de los síntomas iniciales y más debilitante es el establecimiento en la infancia de las acroparestesias<sup>(18)</sup> (dolores incapacitantes de manos y pies, de fuerte intensidad con sensaciones mal definidas). Otras manifestaciones comunes son la opacidad lenticular y corneal, los angioqueratomas, la hipohidrosis, el edema y el dolor abdominal. Durante la tercera y cuarta décadas de la vida, la enfermedad se caracteriza por un curso progresivo y alta morbilidad debida a compromiso cardíaco, renal y cerebrovascular. Uno de los órganos más severamente afectados es el riñón; su compromiso puede ser detectado en la niñez o en la edad adulta temprana como proteinuria y microhematuria.<sup>(18,19)</sup> La mayoría de los pacientes muestran falla renal progresiva hasta la enfermedad renal crónica estadio 5 o terminal. La manifestación cardíaca de la enfermedad de Fabry es la hipertrófica concéntrica del ventrículo izquierdo. Algunos estudios reportan cardiomiopatía constrictiva e insuficiencia cardíaca congestiva, así como alteraciones en el sistema de conducción eléctrica, manifestado en el electrocardiograma con intervalo PR corto. Las manifestaciones cardíacas tardías son la cardiomiopatía hipertrófica, la isquemia, la insuficiencia cardíaca y las arritmias con muerte súbita. La edad promedio de establecimiento de los síntomas cerebrovasculares en sujetos homocigotos es de 33 años. Esto incluye hemiparesia, vértigo, diplopía, disartria, náuseas/vómitos, cefalea y hemiataxia. Existe un riesgo elevado de ataques isquémicos transitorios, accidentes vasculares cerebrales prematuros y demencia.<sup>(18)</sup>

## Enfermedad de Fabry en la niñez

El diagnóstico temprano de la EF es necesario para considerar la intervención para prevenir óptimamente o reducir las complicaciones de la enfermedad. El despistaje neonatal de las enfermedades de depósito lisosomal (EDL), incluyendo la EF, se está haciendo más accesible y puede ayudar para identificar a los pacientes a edades tempranas. Sin embargo, muchos niños son diagnosticados por la historia familiar.<sup>(20)</sup>

La acumulación lisosomal de GL-3 empieza in útero, y las inclusiones celulares de GL-3 han sido detectadas en el riñón fetal, cardiomiocitos y en la cornea. Las inclusiones de GL-3 han sido encontradas en la porción fetal de la placenta de madres portadoras heterocigotas de niños no afectados, y tanto en el tejido placentario materno y fetal de las madres heterocigotas portadoras de niños afectados. El tejido placentario de una madre no afectada portadora de una hembra heterocigota carecía de material de depósito. A pesar de esta evidencia sobre la acumulación de GL-3 en el nacimiento, el curso natural de la enfermedad es muy heterogéneo y los signos y síntomas puede tomar años en aparecer.<sup>(5)</sup> Siguiendo con la información recopilada por Morrel,<sup>(5)</sup> según los estudios de: 1.- Ries et al. que estudiaron a 25 niños entre los 6 y 18 años de edad en el Instituto Nacional de Salud (USA), 2.- Ramaswami et al. que describieron 40 niños y 42 niñas entre 7 y 18 años de edad, que fueron reclutadas en el FOS (Fabry Outcome Survey), y 3.- Hopkin et al. que describieron las características de la enfermedad de Fabry en 352 niños y adolescentes incluidos en el Registro Fabry, con algunas excepciones, los signos y síntomas de la enfermedad de Fabry fueron más prevalentes en los niños que en las niñas: acroparestesias en el 63% de los varones y en el 46% en las hembras; los problemas gastrointestinales se presentaron en el 33% de los varones y en el 19% de las hembras. Sin embargo, la disfunción renal fue mayor en las hembras que en los varones. El establecimiento de los síntomas es más temprano en los varones que en las hembras. En el Registro Fabry, el establecimiento de los síntomas ocurre en los varones a los 6 años de edad, y en las hembras a los 9 años de edad. La contribución de los niños, incluyendo varones y hembras, al número total de pacientes Fabry en el Registro es alrededor del 20%. Sin embargo, debido a que algunas niñas y niños asintomáticos pueden no ser incluidos en la base de datos de algunos centros, estos registros deben basarse en los niños más severamente afectados y no reflejan actualmente la historia natural de la enfermedad.<sup>(5)</sup>

Los angioqueratomas sugieren EF, son lesiones vasculares purpúreas que pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, a partir de la adolescencia en los varones e incluso pueden no observarse en algunas mujeres.<sup>(20)</sup>

Pintos-Morrel et al <sup>(5)</sup> señalan que el grupo de Ries et al aplicó el Cuestionario de Salud Infantil (Child Health Questionnaire), y reportó que la puntuación de la calidad de vida relacionada con el dolor corporal era significativamente menor comparada con los varones en la población general. Otras dimensiones de calidad de vida estaban igualmente reducidas en los varones Fabry, aunque la reducción fue estadísticamente significativa solamente para salud mental impuesta a los padres, en varones menores de 10 años de edad.<sup>(5)</sup>

El daño renal es una complicación prevalente que desarrolla la mayoría de los hombres y algunas de mujeres con enfermedad Fabry sin tratamiento. En niños y adolescentes se ha descrito microalbuminuria, proteinuria y reducción de la tasa de filtración glomerular, pero debe ser documentada la caracterización detallada de la enfermedad renal en la etapa temprana de la historia natural de la enfermedad.<sup>(5)</sup>

Wijburg et al <sup>(21)</sup> evaluaron el estatus temprano de la enfermedad en una cohorte de 31 niños sin tratamiento con enfermedad Fabry sin síntomas severos. Es escasa la información en la literatura relacionada con niños sin aparentes manifestaciones clínicas renales de la enfermedad, pero es de gran importancia para la comunidad responsable del cuidado y tratamiento de estos pacientes. La acumulación renal de GL-3 puede estar presente antes de que aparezca clínicamente la disfunción renal. La combinación de la deficiencia completa de la enzima, las mutaciones descritas en la literatura asociadas a la forma clásica de la enfermedad, y los niveles plasmáticos elevados de liso GL-3 sugieren que estos pacientes desarrollarán complicaciones severas de la enfermedad de Fabry en la edad adulta si no reciben tratamiento. En este estudio todos los pacientes tenían una tasa de filtración glomerular (TFG) normal (90ml/min/1,73m<sup>2</sup>). En 6 pacientes la biopsia renal mostró el daño podocitario (ensanchamiento de los pies de podocitos), y arteriopatía Fabry, a pesar de que la TFG y la albuminuria estaban dentro del rango normal y no se reportaron síntomas severos de la enfermedad. Sin embargo, la media de la relación de la albúmina/creatinina urinaria (10mg/g) estaba elevada comparada con los valores de referencia reportada para los adolescentes sanos. Un estudio de biopsia renal en 14 pacientes pediátricos

con enfermedad de Fabry (media de edad de 2 años) reveló las inclusiones lamelares de GL-3 en todos los tipos de células glomerulares de los pacientes, incluyendo un niño de 4 años de edad. Este estudio confirmó las observaciones previas de que el daño de los podocitos ocurre en pacientes jóvenes incluso antes de que se manifieste clínicamente la albuminuria o la proteinuria. Igualmente, se documentó la arteriopatía Fabry, lo que indica que las lesiones vasculares ocurren relativamente temprano en el curso de la enfermedad. La arteriopatía Fabry ha sido reportada por Tøndel et al. en 4 de 9 pacientes jóvenes menores de 18 años. <sup>(21)</sup>

En este estudio de pacientes pediátricos sin síntomas severos de la EF, se evidenció la acumulación significativa de GL-3 en diferentes tipos celulares de las biopsias de piel. Los niveles de la acumulación de GL-3 en las células endoteliales de los capilares de la piel es comparable con los niveles pre tratamiento reportado en los pacientes adultos. De acuerdo a los mismos autores, en el único otro estudio que se han reportado niveles pre tratamiento de GL-3 en los capilares de la piel de pacientes pediátricos, estos son de moderados a severos en las células endoteliales de la dermis superficial en 12 de 14 varones, incluyendo a tres pacientes muy jóvenes, menores de 10 años, cuando comenzaron el tratamiento con Agalsidasa B. <sup>(21)</sup>

El dolor es el síntoma principal de la enfermedad de Fabry durante la niñez. En el 2003, un estudio de 35 pacientes pediátricos reportó las características clínicas de la enfermedad en la niñez. Los principales síntomas identificados incluyeron las acroparestesias, los síntomas gastrointestinales, cefalea, tinnitus y fatiga. La proteinuria se reportó en 13% de los pacientes varones. Las complicaciones cardíacas de la EF pueden ser aparentes en la infancia como cambios sutiles con una progresión lenta pero detectable a lo largo del tiempo. En términos de calidad de vida, los varones y los adolescentes con enfermedad de Fabry sin tratamiento, sin síntomas severos descritos en nuestro análisis tuvieron un score similar en la escala multidimensional de fatiga y las escalas de scores genéricos como las reportadas previamente para niños con enfermedad crónica tales como la artritis reumatoidea juvenil, el cáncer y el asma. <sup>(21)</sup>

La enfermedad de Fabry frecuentemente tiene un impacto serio en la calidad de vida, exacerbado por la pena y los reportes anecdóticos manifestados por los familiares

de los pacientes. Estos incluso comentan de los deficientes cuidados médicos después del diagnóstico, sugiriendo que existen fallas en el entendimiento y simpatía de los profesionales que afecta la calidad de vida de los pacientes. La EF tiene un importante impacto en la asistencia escolar, empleo y vida social en varones y hembras.<sup>(22)</sup>

### **Tratamiento de la Enfermedad de Fabry**

Durante muchos años el tratamiento de la enfermedad de Fabry fue de tipo paliativo de acuerdo a los síntomas del paciente, a saber: hidratación para mejorar la sensación de sofocamiento, analgésicos en caso de dolores musculares o viscerales, anticonvulsivantes como la carbamazepina para aliviar las acroparestesias, y la diálisis en caso de falla renal terminal. Sin embargo, durante todo el siglo XX, se investigó en la búsqueda de una terapia específica para esta enfermedad, orientada a la obtención de la enzima específica que pudiera revertir el daño causado por la deficiencia de la enzima autóloga, lo cual pudo lograrse mediante técnicas de biología molecular, y constituye lo que se conoce como terapia enzimática.

#### Terapia Enzimática

Estudios iniciales sobre la terapia de reemplazo enzimático, en hombres con enfermedad de Fabry Clásico, comenzaron con Mapes et al en 1970 al administrar por vía endovenosa, una dosis única de plasma fresco que contenía  $\alpha$ -GAL-A activa,<sup>(23)</sup> y con Brady et en 1973 quienes administraron una dosis única de enzima placentaria parcialmente purificada.<sup>(24)</sup> Estos estudios demostraron que la enzima obtenida de plasma o de placenta, administrada por vía endovenosa, podía disminuir el nivel de GL-3 acumulado en el plasma. Posteriormente en 1979, Desnick et al suministraron 6 dosis de preparación enzimática, obtenida de plasma o de bazo. Estos investigadores evaluaron dos pacientes con enfermedad de Fabry, y observaron que la concentración de GL-3 circulante se reducía transitoriamente y regresaba a valores de pre-infusión en 48 horas. Estas investigaciones no determinaron los efectos de  $\alpha$ -GAL A en los niveles tisulares de GL-3.<sup>(25)</sup> En un estudio posterior, Desnick et al <sup>(26)</sup> en 1980 administraron a dos hermanos que padecían la enfermedad, 6 dosis de  $\alpha$ -GAL A purificada de tejido esplénico o plasma, en un período de 3 meses. La enzima de origen esplénico fue depurada rápidamente de la circulación (tiempo de vida media 10 minutos), disminuyendo transitoriamente de la

circulación la concentración de GL-3; mientras que la enzima derivada del plasma, más altamente sialilada, tuvo una depuración más lenta (tiempo de vida media de 70 minutos) y mayor disminución de GL-3 circulante. Posteriormente, Desnick et al demostraron una vez más, que dos dosis de la enzima derivada de plasma administradas los días 1 y 3, reducían a niveles casi normales, el nivel de sustrato plasmático. Estos estudios demostraron la viabilidad de la terapia de reemplazo enzimático para la enfermedad de Fabry, el mayor obstáculo para enfrentar el problema era la dificultad para producir suficiente enzima purificada.<sup>(26)</sup>

La viabilidad del tratamiento de la enfermedad de Fabry con la Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE) con  $\alpha$ -GAL A, se basa en el hecho de que las enzimas lisosomales que escapan al sistema de transporte del receptor del aparato de Golgi al compartimiento prelisosomal, son secretadas por las células y con frecuencia son recaptadas por los receptores de manosa-6-fosfato de la superficie celular, que devuelven la enzima al lisosoma por endocitosis. El estudio de Schiffmann et al<sup>(27)</sup> utilizando terapia enzimática con  $\alpha$ -GAL A, en pacientes con enfermedad de Fabry, demostró que ésta enzima obtenida de fibroblastos humanos es segura y bien tolerada a cualquier dosis; la histoquímica del hígado mostró que la infusión de  $\alpha$ -GAL A está distribuida en varios tipos de células. La mayor cantidad de la enzima se detectó en las células de Kupffer y en las células endoteliales sinusoidales; pero también se detectaron cantidades significativas de la enzima en los hepatocitos.<sup>(27)</sup>

La enzima  $\alpha$ -GAL A una vez unida a su receptor de manosa-6-fosfato es internalizada en la célula que contiene el depósito de GL-3; se ha reportado abundante cantidad de GL-3 en todas las células renales de pacientes adultos con enfermedad de Fabry, pero especialmente en el epitelio glomerular y en las células tubulares renales. Es por ello que puede medirse en el sedimento urinario la presencia de glucoesfingolípidos acumulados en las células tubulares descamadas. El día 28 después de la administración de la dosis de la enzima, se observó un descenso significativo en la excreción de GL-3 en el sedimento urinario. La reducción tardía de GL-3 podría reflejar el lento intercambio de las células tubulares y también señalaba una entrega o un aporte efectivo y eficiente de la enzima a las células epiteliales del túbulo renal; además, sugieren que la enzima es activa por un período de tiempo significativo y provee una correlación funcional para la observación de una vida media hepática

prolongada. Estos resultados demostraron que las infusiones únicas de  $\alpha$ -GAL A obtenida de fibroblastos humanos transfectados son seguros y bioquímicamente activos en pacientes con enfermedad de Fabry. La actividad biológica de la enzima está determinada principalmente, por el tiempo de permanencia de la enzima activa, dentro del lisosoma de varios tejidos. La vida media corta en plasma y la vida media larga en los tejidos sugirió que la enzima puede administrarse semanal o quincenalmente.<sup>(27)</sup> Se han obtenido 4 isoformas de  $\alpha$ -GAL A recombinante: AGA-1, AGA-2, AGA-3 y AGA 4, las cuales varían en el número de residuos de ácido siálico y manosa-6-fosfato, las cuales tienen una farmacocinética y una distribución tisular similar. Aunque las formas glicosiladas más sialiladas (AGA-1 y AGA-3) permanecieron por más tiempo en la circulación, la distribución de las 4 isoformas fue similar, ya que aproximadamente el 95% de cada una de ellas era recuperada en el hígado y el resto en el bazo y el riñón. Probablemente, la mayor captación hepática se debe a los receptores de manosa del sistema reticuloendotelial, y de los receptores de manosa-6-fosfato lisosomal intrahepático.<sup>(28)</sup> El GL-3 acumulado en el hígado fue depurado rápidamente, y permaneció indetectable por más de 4 semanas, mientras que las concentraciones de GL-3 en el bazo y el corazón disminuyeron notablemente a las 2 y 3 semanas post-inyección respectivamente, posterior a lo cual comenzó a reaccumularse en dichos órganos. Estos hallazgos sugirieron que la administración quincenal de  $\alpha$ -GAL A puede degradar el GL-3 acumulado y prevenir su reaccumulación<sup>(28)</sup>

En los pericitos del músculo liso vascular, en fibroblastos, histiocitos del corazón, en las células de Kuffer y en los túbulos renales se observó un descenso pronunciado del depósito lisosomal de glucolípidos. La observación de numerosas vacuolas translúcidas limitando el sinusoides hepático después de la administración de la enzima, sugiere que la enzima  $\alpha$ -GAL A es endocitada dentro de vesículas (endosomas), para una posterior distribución a los lisosomas que contiene el sustrato depositado. Debido a que la enzima  $\alpha$ -GAL A no es activa a pH sanguíneo neutro, y que los glucoesfingolípidos circulantes son transportados por lipoproteínas plasmáticas sintetizadas en el hígado, se consideró que después de la administración

enzimática, el descenso en los niveles plasmáticos de GL-3, es el resultado de la depuración del sustrato depositado en los tejidos.<sup>(28)</sup>

Los datos del tiempo de concentración para las infusiones de r-h $\alpha$ -Gal-A (enzima  $\alpha$  galactosidasa A recombinante) mostraron un perfil no lineal, dosis-dependiente, consistente con una depuración de la enzima de la circulación, a través de las vías saturables y no saturables. La concentración plasmática promedio alcanzó el 80% del valor pico a los 60 minutos de una infusión de 0.3 mg/kg de peso, y a los 90 minutos de una infusión de 1 y 3 mg/kg de peso. Cuando las infusiones fueron completadas, las concentraciones promedio cayeron a la mitad del valor pico dentro de los 15, 20 y 45 minutos para las concentraciones de 0.3, 1 y 3 mg/kg de peso, respectivamente. Para todos los grupos de infusión, las concentraciones plasmáticas de GL3 se redujeron de una forma dosis-dependiente. Antes del tratamiento, todos los pacientes tenían niveles plasmáticos de GL-3 elevados, en un rango entre 2 a 53,9 ng/ $\mu$ l (promedio de  $17,1 \pm 12,8$  ng/ $\mu$ l); el nivel normal es menor de 1,2 ng/ $\mu$ L.<sup>(28)</sup> Los niveles plasmáticos de GL3 en pacientes que reciben r-h $\alpha$ -Gal-A quincenal a una dosis de 0,3 mg/kg de peso, tendieron a disminuir con cada administración, alcanzando un valor bajo en la quinta infusión. En contraste, los niveles de GL3, en los pacientes que recibieron la enzima a la dosis de 3 mg/kg de peso, quincenalmente, depuraron totalmente después de la primera infusión, y permanecieron indetectables a lo largo de todo el estudio. Dos de tres pacientes que recibían la enzima recombinante a la dosis de 1 mg/kg de peso, quincenalmente, también mostraron una depuración de GL3 plasmática después de la primera infusión, mientras que el tercer paciente tuvo una reducción de los niveles de GL3 plasmático, pero nunca alcanzó niveles indetectables. Los pacientes que recibían la enzima a la dosis de 1 ó 3 mg/kg de manera interdiaria, mostraron bajos niveles de GL3 a la cuarta dosis, sin embargo, fueron menores que los niveles observados en pacientes con un esquema quincenal.<sup>(28)</sup>

La carga tisular de glucoesfingolípidos y la respuesta a la enzima recombinante es variable. Los niveles inconstantes de glucoesfingolípidos celulares reflejan la síntesis endógena de glucolípidos y la tasa de recambio celular, mientras que la diferencia en la depuración fue una función de la captación celular y lisosomal. Con base en los estudios pre-clínicos en ratones con enfermedad de Fabry, el hígado fue el órgano que mostró los niveles más altos de captación enzimática; todos los regímenes de

administración de la enzima redujeron marcadamente los niveles de GL-3, y por el método de ELISA se observó un 84% de depuración de GL-3 hepático, entre las biopsias pre- y post-tratamiento de los pacientes. Las células endoteliales de los sinusoides hepáticos y las células de Kuffer fueron casi totalmente depuradas de los glucoesfingolípidos.<sup>(28)</sup>

A nivel renal, el contenido vascular total de GL-3 es un componente relativamente menor de la acumulación total de GL-3; la mayor reducción de GL-3 proviene del túbulo. La alta depuración de GL-3 tubular, junto con la depuración del endotelio vascular, sugieren el beneficio potencial de la función renal.<sup>(28)</sup>

Las directrices para la obtención de las enzimas para TRE y el conocimiento de su posterior aplicación, se consiguieron a partir del aislamiento y secuenciación del ADN complementario que codifica para  $\alpha$ -Gal, en el año de 1986 por parte del grupo de investigación liderado por Bishop et al.<sup>(29)</sup>; desde 1992 se informó sobre la producción de grandes cantidades de enzima recombinante Agalcidasa B (Agal B) en células de oocito de hámster chino (Laboratorio Genzyme) y el desarrollo de un modelo de Fabry en ratones,<sup>(28)</sup> y la enzima recombinante Agalcidasa A (Agal A) se produce utilizando un sistema de expresión de una línea de fibroblastos humanos (Laboratorio Shire).<sup>(30)</sup>

Clínicamente ambos productos son administrados IV, cada 15 días. Por un lado, la enzima Agal B es un liofilizado de 35 mg/vial, que se reconstituye y diluye previo a la infusión, y se administra a una dosis de 1 mg/kg, mientras que la enzima Agal A es una formulación líquida de 1 mg/ml en viales de 3,5 ml, que se diluye antes de la infusión y se administra a la dosis de 0,2 mg/kg.<sup>(30)</sup>

El tratamiento con la enzima Agal A y B es bien tolerado; los eventos adversos más frecuentes relacionados con la infusión fueron entre otros: rinitis (57%), tos (49%) cefalea (43%) que disminuyeron a largo plazo; un total de 5 (9%) pacientes tuvieron un ataque cerebrovascular sintomático o un ataque isquémico transitorio durante el tratamiento con Agal A y B.<sup>(31)</sup>

En un estudio realizado en 9 pacientes de sexo masculino y 4 de sexo femenino, cuya edad promedio al inicio del estudio fue de 11 años (3.5 -18), con la enzima Agal A, a una dosis 0,2 mg/Kg en infusión de 40 min, cada 15 días por 23 semanas se reportaron 54 efectos adversos en 11 pacientes, (4,15 efectos/paciente). Se reportaron 11 eventos adversos por infusión (8 leves y 3 moderados) correspondiente a 20,3% de los efectos secundarios. Un solo paciente desarrolló anti cuerpos IgG contra la enzima recombinante. <sup>(32)</sup> Por otra parte también se han reportado eventos adversos serios, que no cumplen completamente con el criterio de que se deban a una falla del tratamiento, posterior al tratamiento con Agal A o con Agal B, entre ellos se consiguió que un paciente masculino de 32 años de edad, tratado con Agal A presentó claudicación intermitente de la pierna derecha debido a estenosis vascular después de 15 meses de terapia, siendo tratado con consejos de cambios de estilo de vida.<sup>(31)</sup>

En un estudio realizado por Germain et al. (2007), luego de 54 meses de tratamiento con Agal B, la mediana de la TFG (tasa de filtración glomerular estimada), la proteinuria, y la creatinina sérica permanecieron estables dentro del rango normal. Seis de los 58 pacientes tuvieron progresión de la nefropatía, a pesar de la efectiva depuración de sustrato con Agal B; estos pacientes compartían características basales comunes que los pueden haber predispuesto a la progresión de la enfermedad renal. La mayoría tenía más de 40 años de edad, lo que se asocia con incremento del riesgo de progresión de la nefropatía en los pacientes con enfermedad de Fabry. Los valores promedio pretratamiento de la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica no mostraron diferencias importantes, lo que sugiere que la presión arterial no contribuye a la progresión de la enfermedad renal. Otros factores que tenían estos pacientes con progresión de enfermedad renal fueron un alto porcentaje de glomeruloesclerosis pretratamiento y elevados niveles basales de proteinuria, lo que indica un extenso compromiso renal. Los pacientes que no mostraban evidencias de glomeruloesclerosis extendida en la biopsia renal y proteinuria elevada a nivel basal pudieron alcanzar una efectiva estabilización de la función renal con Agal B. En este mismo período de 54 meses de tratamiento enzimático, el endotelio capilar renal mostró una depuración completa de los depósitos de GL-3, así como en las células mesangiales. Es importante señalar que los podocitos y las células de los túbulos colectores o de los túbulos contorneados

distales, también mostraron una mejoría o una depuración de los depósitos de GL-3. La depuración a largo plazo de GL-3 también se demostró en las células del endotelio capilar de corazón y piel. Aunque la mayoría de los pacientes mostraron seroconversión en el mes 54, los títulos de anticuerpo de IgG fueron independientes de la respuesta a la terapia de 1 mg/kg de Agal B, evidenciado por la estabilización renal prolongada, la reducción persistente de los puntajes histológicos de depuración celular de GL-3 y los niveles plasmáticos promedio sostenidos de GL-3 dentro del rango normal.<sup>(33)</sup>

En un estudio realizado por Banikazemi et al <sup>(34)</sup> en 26 centros de 6 países, se evaluaron 82 pacientes, de los cuales 51 de ellos pertenecieron al grupo en tratamiento con agalsidasa B y 31 pacientes recibieron placebo. Durante el tratamiento a doble ciego, 61% de los pacientes del grupo de agalsidasa B y 32% de los pacientes del grupo de placebo, manifestaron eventos adversos relacionados con el tratamiento. La mayoría de los eventos adversos asociados con dicho tratamiento fueron reacciones adversas leves o moderadas relacionadas con la infusión (los más comunes fueron escalofríos y fiebre), que se observaron en un 55% de los pacientes del grupo de Agal B y 23% del grupo placebo. La mayoría de las reacciones asociadas a la infusión se produjeron durante los primeros 6 meses de tratamiento.<sup>(34)</sup> Las concentraciones plasmáticas de liso GL-3 (globotriaosilceramida deacilada) y GL-3 en los pacientes masculinos con diferentes regímenes terapéuticos no muestran variaciones significativas en el tiempo basal o tiempo cero. El aumento relativo en el plasma de liso GL-3 excede al de GL-3 en más de un orden de magnitud. En los pacientes masculinos Fabry sintomáticos se observaron altas concentraciones de liso GL-3 en el orden de nanomolares. Incluso en pacientes Fabry femeninos sintomáticos, se observaron niveles elevados de liso GL-3, mientras que las concentraciones de GL-3 están dentro del rango normal. Después de 3 meses de terapia enzimática, se alcanzó una reducción de la concentración plasmática de liso GL-3 independientemente del régimen terapéutico (agalsidasa alfa 0,2 mg/kg; agalsidasa beta 0,2 mg/kg; agalsidasa beta 1 mg/kg). Los niveles de liso GL-3 no disminuyeron más después de 12 meses de tratamiento. La reducción plasmática de GL-3 por efecto de la terapia enzimática se observó dentro de los 3 primeros meses de terapia (Anexo 1). La reducción plasmática de los niveles de liso GL-3 fue significativamente menor en los pacientes con anticuerpos que recibieron una dosis

de 0,2 mg/kg de Agal A (P = 0.008) comparada con aquellos sin anticuerpos (Anexo 2) <sup>(35)</sup>

### **Efectos de la Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE) en niños**

El tiempo óptimo para iniciar la TRE es controversial, aunque existe consenso de que el tratamiento debe iniciarse antes de que ocurra el daño orgánico irreversible.

Actualmente, estudios en pacientes adultos han demostrado que la Agalsidasa B depura la acumulación de GL-3 en el endotelio de los capilares renales. Incluso se ha observado la reducción continua de GL-3 en los podocitos en pacientes adultos con tratamiento sostenido con Agal B, y la terapia enzimática enlentece la progresión del descenso de la función renal a la dosis de 1 mg/kg, lo mismo ocurre a nivel cardíaco, y cerebrovascular y muerte, comparado con placebo en pacientes adultos con enfermedad avanzada. En niños y adolescentes con enfermedad de Fabry, se ha observado reducción efectiva de la acumulación de GL-3 en la piel, y tejido renal y mejoría del dolor, de los síntomas gastrointestinales y del nivel de energía. Pacientes menores de 16,5 años de edad, con tratamiento enzimático durante 5 años tanto con Agal A o Agal B depuraron completamente el GL-3 de las células endoteliales del mesangio glomerular. La depuración de GL-3 de los podocitos fue dependiente de la dosis acumulada de Agal B, y la depuración pronunciada de GL3 estuvo asociada con el mejoramiento de la microalbuminuria y el adelgazamiento de los procesos podocitarios. La TFG se mantuvo normal y estable durante el estudio.<sup>(21)</sup>

La prevalencia de los síntomas gastrointestinales, como dolor postprandial, vómitos y náuseas, se redujeron gradualmente con el tiempo de la terapia enzimática en 16 pacientes. A las 37-48 semanas se redujeron el dolor abdominal y los vómitos. En un estudio de 23 semanas, la terapia enzimática redujo el score de dolor y el uso de analgésicos, y mejoró la calidad de vida de los niños (n=13, media de 11 años). Otros cambios incluyeron el volumen de la sudoración y la reducción de las acroparestesias y los síntomas gastrointestinales; no se observaron cambios en los síntomas auditivos, intolerancia al calor o medidas cardíacas. Resultados similares se observaron después de 26 semanas de terapia enzimática en 24 niños con una media de edad de 1,8 años. En el estudio más largo reportado a la fecha en pacientes

pediátricos, los efectos de la terapia enzimática con Agal A se investigaron en 19 varones y 5 niñas, 10 de los cuales fueron tratados durante 4 años. El score de dolor, medido por el test corto de dolor, disminuyó significativamente durante el tratamiento, y la variabilidad de la tasa cardíaca (aumentó) en los niños a lo largo del estudio. La masa ventricular y la TFGe se mantuvieron estables a lo largo del estudio. <sup>(22)</sup>

El tratamiento temprano de la enfermedad ha demostrado mejorar el pronóstico. Desafortunadamente, no hay estudios que definan los criterios para iniciar el tratamiento en los niños. Hasta recientemente, el monitoreo de los pacientes pediátricos consistió principalmente en el seguimiento de algunos parámetros de la función renal, comúnmente usados en los adultos con enfermedad de Fabry. Estos no acceden adecuadamente al dolor, la hipohidrosis, o los síntomas gastrointestinales que son las mayores quejas en los pacientes pediátricos. Además, el monitoreo del progreso renal y cardíaco no fue suficientemente sensible para ser de ayuda en los pacientes jóvenes. Se está desarrollando un protocolo de monitoreo de pacientes pediátricos Fabry, pero aún no ha sido validado clínicamente. Este incluye la medición de la calidad de vida, el dolor y otros síntomas no específicos así como las tasas de filtración glomerular (TFG) la proteinuria y la función cardíaca.

Los estudios de terapia enzimática (tanto con Agal A como con Agal B) han sido muy pequeños y las mediciones de la evolución no han sido suficientemente sensibles para demostrar claramente la mejoría de los síntomas o el pronóstico a largo plazo. <sup>(20)</sup>

El criterio diagnóstico y las opciones de tratamiento con frecuencia son material de debate y controversia, especialmente en el campo de las enfermedades raras, tales como la enfermedad de Fabry. El Grupo de Trabajo Europeo de Fabry (GTEF) es una organización independiente de los principales médicos comprometidos en el tratamiento de la EF en Europa. En general, la terapia enzimática puede reducir la masa cardíaca y reduce la acumulación de GL-3, mientras que los efectos en el sistema nervioso y en la función renal están menos establecidos. Además, los efectos del tratamiento en los pacientes con enfermedad de Fabry no clásica no han sido estudiados separadamente. Muchos estudios recientes se han enfocado en características específicas, tales como la fibrosis cardíaca o la disfunción renal severa, lo que puede comprometer la efectividad de la terapia enzimática, debido a

que la presencia de estas características apunta a un daño orgánico irreversible. Con base a estos planteamientos, frecuentemente se evoca el inicio temprano de la terapia. Sin embargo, “el inicio temprano de la terapia” no ha sido definido hasta el momento. Además, puede cuestionarse si los pacientes con enfermedad terminal o co-morbilidades puedan seguirse beneficiando del tratamiento. Existen varias guías y protocolos locales y nacionales con criterio de inicio de la terapia enzimática, algunas incluso definen criterios de omisión de la terapia enzimática, pero no se ha obtenido ningún consenso internacional.<sup>(36)</sup>

En general, el inicio de la terapia enzimática está recomendado tan pronto como existan signos de compromiso renal, cardíaco o cerebral, debidos a la EF. El tratamiento con terapia enzimática en hombres con EF clásico debe considerarse antes de que los signos y síntomas clínicos sean evidentes, mientras que es menos fuerte la recomendación de iniciar la terapia en las mujeres con EF no clásica o con signos clínicos tempranos. Sin embargo, en los consensos no se ha aclarado el término “temprano” en el inicio del tratamiento. Algunos consideraron empezar el tratamiento en varones clásicamente afectados entre las edades de 6-10 años. Ellos argumentaron que desde el punto de vista metabólico la terapia enzimática debe comenzarse tan pronto como sea posible. Sin embargo, otros expresaron su preferencia de esperar hasta que los pacientes presenten signos o síntomas de compromiso de órganos, especialmente desde que los datos que muestran el beneficio de iniciar la terapia enzimática en el estado asintomático aún son fallos o débiles. Más aún, los pediatras concordaron en su punto de vista de que el inicio temprano de la terapia enzimática en niños asintomáticos en el contexto de una enfermedad de progreso muy lento interfiere con una infancia normal. Hubo finalmente acuerdo de que el inicio de la terapia enzimática puede considerarse en varones con EF clásica de 16 o más años de edad en ausencia de cualquier signo o síntoma. Se enfatizó, de que muchos varones con enfermedad clásica pueden tener signos y síntomas a la edad de 16 años. Con respecto a comenzar el tratamiento en varones con enfermedad clásica antes de los 16 años de edad sin signos o síntomas, las recomendaciones del consenso pueden actualizarse si aparecen datos nuevos que apoyen el tratamiento temprano en niños.<sup>(36)</sup>

Durante el procedimiento, se enfatizó que la indicación de iniciar la terapia enzimática es la presencia de daño en órganos blanco si este daño es debido a la EF. Todos los

pacientes deben ser evaluados extensamente clínica y bioquímicamente, para determinar el daño orgánico e identificar otras causas de enfermedad renal, cardíaca o cerebral. Esto implica que en algunos casos se impone la realización de biopsia. No se han publicado estudios que respondan al dilema de si se inicia la terapia cuando la tasa de filtración glomerular es menor de 45ml/min/1,73 m<sup>2</sup> corregida por edad (más de 40 años: -1ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).<sup>(36)</sup>

Los niños son un grupo vulnerable con autonomía limitada o en desarrollo y son legalmente impedidos para proveer consentimiento informado. Un balance riesgo/beneficio aceptable para la inclusión de los niños en estudios clínicos depende no solamente en la relación riesgo/beneficio del estudio para un niño en particular, sino en alternativas accesibles y el valor social de la investigación, que para los niños dependen del límite de la enfermedad que está siendo estudiada y la necesidad para la intervención en la población. Un consenso es que la participación de los niños en investigación en estadios tempranos del desarrollo de una droga puede exponerlos innecesariamente a drogas de investigación con un futuro incierto y con riesgos no documentados. Algunas guías éticas requieren que los niños sean incorporados en la investigación solamente si la investigación no puede ser conducida en adultos. Otras proponen iniciar estudios pediátricos, particularmente con niños con enfermedades muy serias o que limitan la vida quienes se podrían beneficiar de intervenir en el estudio, obteniendo posteriormente datos preclínicos seguros y evidencia de eficacia de los estudios de adultos. Aunque la legislación regulatoria de drogas tanto en los Estados Unidos como en Europa provee igualmente incentivos para la inclusión de niños como parte de cualquier plan de desarrollo de un producto, es diferente el requerimiento para los estudios de drogas huérfanas en niños. En los Estados Unidos las drogas para el tratamiento de la tuberculosis (TBC) califican generalmente como huérfanas bajo las regulaciones de drogas huérfanas, por lo que no se requiere autorización para la inclusión de niños en investigaciones pre-licencia. De manera similar, las drogas incluidas en el tratamiento de la TBC pueden compartir el estatus de producto medicinal huérfano en Europa, sin embargo, no se otorga excepción para la inclusión de niños en los trabajos de investigación sobre nuevas terapias anti TBC, y el plan de investigación en pediatría debe estar de acuerdo con las regulaciones de la Unión Europea. En Sudáfrica, el Consejo de Control de Medicina, presta especial atención en la conducción de investigaciones en menores, asegurándose que las

investigaciones clínicas en TBC están de acuerdo con el Acto Nacional de Salud; los ensayos no terapéuticos deben estar especialmente autorizados y estimados para contribuir significativamente al conocimiento generalizado.<sup>(37)</sup>

### **Aspectos Bioéticos asociados con la Terapia de Reemplazo Enzimático**

Las enfermedades genéticas son individualmente poco frecuentes y de difícil diagnóstico; afectan a múltiples órganos y sistemas, son crónicas, determinan diversos tipos de discapacidad física y/o mental y son de difícil tratamiento. Además, presentan un impacto importante en la familia desde el punto de vista psicológico y económico. Los elementos de preocupación incluyen el futuro del individuo afectado (generalmente en el niño) y la probabilidad de recurrencia de la afección en cuestión en otros miembros de la familia.<sup>(38)</sup> La mayoría de los niños con enfermedades genéticas y defectos congénitos nace sin signos previos de alarma, de parejas que no sospechaban riesgo genético alguno. Esto implica que los programas de prevención basados en la detección de riesgos genéticos preconceptionales o prenatales nunca podrán evitar una proporción importante de defectos congénitos. Por consiguiente las acciones de salud en genética deben también contemplar todos los servicios requeridos para minimizar el impacto médico, emocional y social que producen las enfermedades genéticas en los afectados y sus familiares. Estos incluyen servicios de diagnóstico, seguimiento longitudinal y prevención de complicaciones, rehabilitación física y mental, apoyo psicológico y social y asesoramiento genético.<sup>(38)</sup>

La bioética se fundamenta en principios; según Aristóteles un principio es el punto de partida del ser, del devenir o del conocer. Para Engelhardt, los principios funcionan como reglas, que guían al investigador hacia un enfoque particular en la solución de un problema. Diego Gracia considera que un principio es lo básico o fundamental, por detrás de lo cual no se puede ir. Beauchamp y Childress plantean como principios de la bioética cuatro normas generales de carácter de “deberes prima facie”: autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia. Los deberes prima facie fueron planteados por Ross en 1930, y son definidos como deberes primariamente intuitivos, por los cuales se toma partido, existe obligación de actuar conforme a ellos para proceder correctamente desde el punto de vista ético. Lo que Ross llama deberes, corresponde a lo que Kant denomina “máximas”. Son deberes que obligan. Fernando Lolas,

plantea como otros principios: santidad o sacralidad de la vida, dignidad, principio del permiso y principio de "igualdad de intereses"<sup>(39)</sup>

A continuación se describen los Principios de Justicia Distributiva, No maleficencia y Sacralidad de la vida por ser considerados los de mayor interés en este estudio.

### **No maleficencia.**

Este principio afirma, esencialmente, la obligación de no hacer daño intencionalmente. Se suele relacionar con la máxima hipocrática de *primum non nocere*.<sup>(40)</sup> Según Ferré,<sup>(40)</sup> Diego Gracia sostiene que el principio de no maleficencia es el fundamento de la ética médica.<sup>(40)</sup>

A lo largo de su historia este principio ha tenido varias interpretaciones: la propia de la preceptiva hipocrática, como precepto técnico, ético-paternalista, ético-autonomista y como fundamento de la bioética.

La no maleficencia contiene cuatro obligaciones generales:

- No se debe hacer mal o daño en cualquiera de sus formas.
- Se debe prevenir el mal o daño, lo cual incluye la negligencia.
- Se debe remover el mal o daño, el cual puede ser conceptualizado de muchas maneras.
- Se debe hacer o promover el bien, y tiene que ver más con el principio de beneficencia.

De acuerdo a Ferré<sup>(40)</sup> para Beauchamp y Childress el principio de no maleficencia recoge exclusivamente la primera obligación enumerada anteriormente, mientras que las restantes expresan diversos aspectos del principio de beneficencia. Estrictamente el principio de no maleficencia impone una obligación negativa que es la prohibición de hacer el mal o algún daño. Sin embargo, es difícil negar que se pueda hacer daño al no prevenir las consecuencias nefastas de acciones u omisiones como las señaladas arriba, o al no remover el mal o daño que amenaza a alguien.

### **Interpretaciones del principio de no maleficencia a lo largo de la historia de Occidente**

#### a) La preceptiva hipocrática.

La no maleficencia aparece claramente en el Juramento de Hipócrates. Para los helenos, siendo el médico un sacerdote cuya función es restablecer el desorden moral contraído por la enfermedad, la primera obligación de éste sería no hacer daño. El juramento es un documento que atestigua cómo la no maleficencia ha sido uno de los

principios constituyentes de la medicina occidental. La no maleficencia es interpretada como una serie de preceptos y como un precepto técnico. El libro hipocrático de los Preceptos es un ejemplo paradigmático de preceptiva o tópica médica. Se trata de un conjunto de tópicos acompañados de su respectivo comentario. Del conjunto del libro de los Preceptos, no se pueden diferenciar los preceptos técnicos de los éticos. Y ello porque los tópicos son juicios sobre cosas particulares, y tales juicios son generalmente a la vez éticos y técnicos. <sup>(41)</sup>

b) La no maleficencia como precepto-técnico. El estrato más antiguo de la ética profesional de los médicos hipocráticos es estrictamente “técnico”. Lo que en él pretende definirse no es al médico bueno, sino al buen médico. Este es el sentido que en el texto de las Epidemias tiene la frase “favorecer o no perjudicar”. Con este principio cumple quien favorece técnicamente al enfermo, o al menos no le perjudica. Este es también, probablemente, el sentido originario de la expresión latina *primum non nocere*. La no maleficencia se da en medio del conflicto de distintas consecuencias producto del actuar, cuando hay que ponderar qué daño es menor respecto al otro. Este conflicto la tradición medieval lo ha manejado como “el mal menor”. Se trata de una ponderación consecuencialista en la que los absolutos pueden quedar en cuestión por la gravedad de algunas consecuencias. Tal es hoy día el caso del dilema frente a una paciente embarazada con eclampsia donde hay que elegir entre salvar la vida del bebé o de la madre. <sup>(41)</sup>

En el difícil campo de la clínica, durante el siglo XIX, el no dañar se limitó a conocer con “certeza” la enfermedad del paciente, y su “especificidad”, es decir, su causa. Hoy, muchas veces el no dañar significa tomar la decisión más racional posible, que es tanto como optar por la decisión que concentra una mayor probabilidad. Es preciso optar por la alternativa más probable, si de veras se quiere no dañar al paciente. La lógica probabilística ha abierto una nueva vía de comprensión del hipocrático no hacer daño. Actualmente, en variadas ocasiones es posible cuantificar los riesgos y los beneficios, y hacer equiparable el no dañar como precepto técnico a la razón riesgo-beneficio. En la literatura actual es muy frecuente utilizar el término *primum non nocere* en cuestiones relacionadas con los efectos adversos de los medicamentos y la ética del ensayo clínico, lo cual demuestra la enorme complejidad del “no dañar” como precepto técnico. <sup>(41)</sup>

c) La no maleficencia como precepto ético-paternalista.

En la medicina griega, el texto del Juramento no distingue con nitidez la no maleficencia de la beneficencia, o mejor, engloba ambos conceptos bajo el término genérico de “hacer el bien”. El médico del Juramento tiene como criterio moral último y único la beneficencia, el hacer el bien al enfermo, y de acuerdo con su opinión, no según la del enfermo. Por eso no es sólo beneficentista, sino también paternalista: trata al paciente como el padre actúa con los hijos menores de edad: buscando su beneficio, pero sin contar con su opinión. De lo cual se deducen dos consecuencias: que en el interior de la propia medicina hipocrática los preceptos “favorecer o no perjudicar” y *primum non nocere* tuvieron no sólo sentido técnico sino también ético. <sup>(41)</sup>

e) La no maleficencia como fundamento de la bioética.

La primera crítica al autonomismo liberal consiste en señalar qué debe entenderse por “derechos humanos negativos”, es decir, cuál es el perímetro y el sentido del principio de no-maleficencia. Para esto, los filósofos desde el siglo XVIII han buscado un principio absoluto que dé razón suficiente del hecho de la moralidad. Kant encontró este principio en el imperativo categórico, el cual es un principio de carácter “autónomo”, pero no en el sentido liberal. Es “absoluto”, y por ello mismo previo a la “voluntad empírica” (la dada en la experiencia cotidiana) de las personas. El imperativo moral depende de la “voluntad pura” (sólo a nivel racional, donde supuestamente no puede haber error). Se trata, por tanto, de un principio superior al de autonomía, que funda “obligaciones absolutas o de justicia”, no “obligaciones relativas o de beneficencia”. Luego entonces el perímetro de la no-maleficencia hay que definirlo según este principio, y no de acuerdo con la tabla de derechos humanos negativos.<sup>(41)</sup>

### **Justicia Distributiva**

La justicia es una noción moral crucial para reflexionar sobre el derecho a una asistencia sanitaria. El objeto y fin de la justicia es dar a cada persona lo que se le debe, proporcionarle los bienes y servicios que legítimamente puede reclamar. La tradición católica habló de tres tipos de justicia: 1.- conmutativa: se refiere a las obligaciones que existen entre dos individuos (por ejemplo, el pago por hacer un trabajo); 2: legal: trata las obligaciones que los individuos deben a la comunidad. Está estrechamente relacionada con el concepto del bien común; y 3: distributiva: trata de

las obligaciones de la sociedad como un todo en relación con los individuos que la componen; es el tipo de justicia relacionado más directamente con el derecho a la salud y a la asistencia sanitaria. El derecho del hombre a la justicia distributiva de la asistencia sanitaria se puede fundamentar a partir de:

a.- la dignidad inviolable de todo ser humano, que es la base del respeto que se debe a toda persona humana, por el hecho de serlo. El derecho a la vida incluye el derecho de que nadie la puede suprimir. Pero también incluye el derecho al acceso a los bienes y servicios que son necesarios para la vida.

b.- la naturaleza de la enfermedad. La enfermedad y el sufrimiento forman parte de la condición humana, al margen de las características individuales de cada persona. Dada esta condición humana y, por otra parte, existiendo medios para combatir la enfermedad y el sufrimiento, la conclusión es que toda persona debe tener acceso a una asistencia sanitaria que le ayude a recuperar la salud o a evitar el dolor. El derecho a la asistencia sanitaria empalma directamente con el derecho a la vida y a la integridad física, y que la salud es también un requisito básico para la realización personal del ser humano. El “homo patients”, constituye uno de los elementos determinantes de nuestra condición común que reclama ayuda de la sociedad.

c.- la protección social colectiva: las necesidades de salud son similares a otras necesidades que deben ser protegidas y potenciadas por el Estado, como la protección contra el crimen y promoción de la seguridad, educación, seguridad medio ambiental, etc.

d.- la norma de la oportunidad equitativa. Esta norma, a la que según Gafo <sup>(42)</sup> Beauchamp y Childress califican como “fair opportunity role”, afirma que no deberían concederse beneficios a ninguna persona sobre la base de las diferencias en las que no tenemos ninguna responsabilidad y que distribuyen de forma fortuita (como el género, la raza, la religión, el nivel intelectual...) e, igualmente, que no se nieguen los beneficios sociales a las personas que no poseen tales condiciones. Esto significa, que las cualidades y deficiencias, que dependen de la llamada lotería biológica o social, no son éticamente válidas para discriminar a las personas. La norma de la oportunidad equitativa exige que el Estado garantice el acceso a los servicios sanitarios a aquellas personas con limitaciones naturales o sociales en el área de salud, pues son las que más las van a necesitar.

Según Gafo <sup>(42)</sup>, en los años ´70 Gene Outka planteó 5 cánones o principios de una política sanitaria justa, a saber: 1.- mérito o virtud de la persona; 2.- utilidad social de

las personas; 3.- capacidad de los individuos para costear los recursos sanitarios; 4.- casos iguales exigen tratamiento iguales; y 5.- a cada uno de acuerdo con sus necesidades: la necesidad humana de atención sanitaria debe estar en la base del desarrollo de una política sanitaria justa y este criterio es una respuesta parcial en la búsqueda de justicia en el terreno de la salud.

Diego Gracia considera que cuando entran en conflicto las exigencias éticas deontológicas con las exigencias éticas de buscar el mayor rendimiento de los recursos sanitarios, debe atenderse a las consecuencias. Serán las consecuencias (la búsqueda del máximo beneficio para el mayor número de personas), las que permitirán una jerarquización de los principios éticos implicados.<sup>(42)</sup>

### **Sacralidad de la vida.**

No pocos bioéticos y teóricos del Derecho (John Harris, Norbert Hoerster, Georg Meggle, Peter Singer y, también cada vez más Dieter Birnbacher, por sólo citar algunos) quieren hacernos creer que el principio de la dignidad –del valor incondicionado, fundamental e indisponible de cada vida humana– se deriva sólo de premisas dudosas, principalmente de prejuicios de tipo "religioso", cuya superación haría más correcta nuestra ética y más racional nuestra actuación. Ciertamente también hay razones de carácter religioso que justifican la inviolable dignidad del individuo y la "sacralidad" de su vida, pero aún sin fundamentación religiosa alguna, la máxima del valor incondicionado e indisponible de la vida humana continúa basada sobre cimientos sólidos, cimientos que no han podido verse afectados por aquella crítica que posiblemente, ni siquiera han percibido. El fundamento racional en el que se basa el principio del valor indisponible e incondicionado de la vida humana, no estriba en unas premisas de las que dicho principio se deriva lógicamente, sino en una experiencia humana e histórica primordial: solamente si nos comportamos con el ser humano de ese modo, tal como lo exige el mencionado principio, se produce algo parecido a una ética convincente, coherente y atractiva para los seres humanos.<sup>(43)</sup>

La interacción del hombre con su entorno, su cultura, sus bases religiosas y morales han generado a lo largo de la historia de la humanidad diversas maneras de valorar la vida del ser humano y la del resto de los seres que conforman su entorno; vale la pena resaltar el punto de vista sobre Sacralidad de la vida en África: Según Siurana<sup>(44)</sup> Kasenene señala dos principios éticos básicos del pensamiento africano, recogiendo las ideas de Placied Tempels, un misionero belga en el Congo que

escribió un importante libro sobre la filosofía bantú, y las ideas de J. Mbiti sobre las religiones y la filosofía africana, a saber:

1.- El principio de la fuerza vital. El fin último de cada uno es adquirir vida, fuerza vital. La felicidad suprema es poseer la mayor fuerza vital y la peor desgracia la disminución de esta fuerza, que ocurre por la enfermedad, el sufrimiento, la depresión, la fatiga, la injusticia, la opresión y cualquier otro mal social o físico. «Lo que incrementa la vida o la fuerza vital es bueno; lo que la disminuye es malo».

2.- El principio del comunalismo. El valor clave para las sociedades africanas es la comunidad. Ser es pertenecer y un individuo existe colectivamente en términos de familia, clan y grupo étnico. Cuando sufre no lo hace solo, sino con su grupo. Cualquier cosa que le pase al individuo le pasa a todo el grupo y cualquier cosa que le pase al grupo le pasa al individuo. Una persona no puede considerar siquiera su vida como una propiedad puramente personal. Kasenene añade: «Por esa razón la salud de uno es un asunto de la comunidad, y se espera que una persona preserve su vida por el bien del grupo»

En las sociedades tradicionales africanas la salud significa integración personal y equilibrio con el entorno social. <sup>(44)</sup>

Por otro lado, para los asiáticos existe la noción de simbiosis de todos los seres vivos. Esta visión está basada en la convicción budista de que todos los seres vivos tienen espíritu y son interdependientes. Además asumen los siguientes aspectos:

1) El deseo de muerte natural. El deseo de morir sin prolongaciones técnicas exageradas se basa en parte en el carácter japonés según el cual no es adecuado molestar a otros demasiado, especialmente sobre el cuidado físico de uno, y en parte en la visión tradicional de la naturaleza que conecta con la noción de «destino», y lleva a pensar que la aceptación de la muerte es algo más humano que tratar de vivir más allá de lo que a uno le corresponde.

2) La cobertura universal de los cuidados de la salud, que están amparados por un seguro nacional, así un individuo no tiene que preocuparse por cuidados básicos de salud. Este seguro evita las coacciones que de otro modo podrían sufrir los encargados de tomar decisiones referentes a pacientes terminales. «Uno está libre,

al menos en términos de medicina básica, de la preocupación financiera sobre quién pagará el tratamiento médico».

De igual forma, la sacralidad de la vida puede ser analizada desde el punto de vista religioso, a saber:

1.- Catolicismo: «la vida humana es sagrada, porque desde su inicio es fruto de la acción creadora de Dios y permanece siempre en una especial relación con el Creador, su único fin. Sólo Dios es Señor de la vida desde su comienzo hasta su término; nadie, en ninguna circunstancia, puede atribuirse el derecho de matar de modo directo a un ser humano inocente»<sup>(44)</sup>

En la encíclica *Evangelium vitae*, Juan Pablo II <sup>(44)</sup> ha tratado la cuestión del final de la vida. Allí rechaza la tendencia de las sociedades desarrolladas contemporáneas a considerar el sufrimiento como algo insoportable de lo que hay que liberarse a toda costa. No obstante, recogiendo ideas de la Congregación para la Doctrina de la Fe, afirma que cuando la muerte se anuncia inminente e inevitable se puede en conciencia renunciar a tratamientos que solamente lograrían una prolongación precaria y penosa de la vida.

Para el judaísmo: La vida humana es sagrada y de valor supremo y constituye uno de sus principios más importantes. Cada vida humana es igualmente valiosa, por lo tanto matar a un paciente decrépito que se aproxima a la muerte constituye exactamente el mismo crimen de asesinato que matar a una persona joven y saludable. <sup>(44)</sup>

2.- Islamismo: El carácter sacro de la persona humana. La vida es un don divino que debe ser protegido desde su inicio. Pero la vida, aunque es un valor supremo, no es un valor absoluto o un derecho inalienable. En la visión islámica el hombre no es portador de derechos inalienables conectados a su propia naturaleza, pues el hombre es una criatura de Dios y sólo el Creador tiene verdaderos derechos. <sup>(44)</sup>

3.- Budismo: Michael Barnes <sup>(44)</sup> describe los rasgos esenciales de la ética biomédica budista, especialmente aquellos principios que tienen relación con el final de la vida. Extrayendo las ideas fundamentales que recoge este autor podemos distinguir los siguientes principios:

a) El respeto por la vida humana. Es el principio fundamental de la ética budista, y solicita no quitar la vida. Esto no significa que la vida tenga que ser mantenida a toda costa. Es similar al principio de la «santidad de la vida» en la tradición cristiana.

b) Sabiduría y compasión. El valor de la compasión se sitúa junto al conocimiento. El budismo es una religión de la compasión preocupada por aliviar el sufrimiento de todos los seres sintientes. La sabiduría consiste en comprender que el sufrimiento es universal, y que nada existe con independencia de las demás cosas. Todos los seres sintientes viven dependiendo unos de otros. El sufrimiento de un ser humano no puede ser separado del sufrimiento de otro. El nivel de sabiduría de un ser humano está relacionado con la compasión que siente hacia los otros. La compasión se expresa mediante actos que tienen por finalidad hacer el bien a otros. Estos actos han de adaptarse a las necesidades individuales y a las circunstancias.

c) Pitak Chaicharoen y Pinit Ratanakul<sup>(44)</sup>, profesores en la Universidad Mahidol de Tailandia, consideran que el concepto de la dependencia mutua o la interrelación podría constituir por sí mismo uno de los principios de la ética biomédica budista. Cuando todos los seres dependen de los otros seres, ninguno de ellos tiene prioridad, y la preocupación por los otros, la cooperación y la armonía son valores cruciales en las relaciones sociales. El «derecho a morir» reclamado por los defensores de la eutanasia, no puede ser absoluto, porque las personas no viven solas sino como miembros de comunidades que pueden resultar dañadas por su muerte o por una política social que anime a la muerte. Chaicharoen y Ratanakul comentan: «Respecto a las decisiones sobre la vida y la muerte los médicos y otros miembros del personal sanitario no deberían decidir un acto por ellos mismos sino a través del diálogo con los pacientes, sus familias y/o representantes». Y añaden: «Por consiguiente, los médicos deben incluir en su ética profesional la necesidad de obtener el consentimiento de sus pacientes o representantes para cualquier tratamiento». Según estos autores, la eutanasia activa viola el primer principio budista que prohíbe matar, pero podría justificarse la eutanasia pasiva, pues los médicos no han de prolongar indefinidamente el uso de las medidas de soporte vital.

Los discursos multidisciplinarios sobre los niveles y distribución de los recursos para los cuidados de la salud se han enfocado a lo largo del tiempo en tratamientos ya existentes. En los años recientes, las organizaciones internacionales han expresado consenso sobre la falta de investigación en nuevos tratamientos para problemas de

salud que son más frecuentes en los países pobres. Las drogas huérfanas han sido definidas como drogas que no son elaboradas por la industria privada a menos de que exista un incentivo especial. Las dos razones principales por las que la industria puede rehusar invertir en la investigación sobre drogas huérfanas son:

- 1.- la enfermedad es muy rara como para presentar un mercado lucrativo.
- 2.- la enfermedad es prevalente en países en desarrollo que son muy pobres para pagar el precio que hace a la nueva droga lucrativa en el mercado manufacturero. Con frecuencia estas enfermedades son denominadas “enfermedades olvidadas” o “enfermedades tropicales” para distinguirlas de las llamadas “enfermedades raras”. En la Unión Europea, una droga puede recibir el estatus de huérfana si es utilizada para el diagnóstico, prevención, o tratamiento de una condición debilitante que ponga en riesgo la vida, la cual afecta a menos de 5 personas por 10.000 habitantes en la Comunidad Europea. Este umbral epidemiológico puede extenderse a enfermedades más frecuentes si son una amenaza para la vida, fuerte y crónicamente debilitantes, y “si el retorno del mercadeo de un producto médico puede no justificar la investigación en su desarrollo”.

La decisión de cuanto una sociedad debe gastar o invertir en investigación en enfermedades raras representa un dilema moral. Por una parte, cada enfermedad huérfana representa un número reducido de individuos dentro de la globalidad legal y político de una sociedad particular. La inversión de cantidades sustanciales de recursos para condiciones raras puede ser considerada antiética desde un punto de vista del utilitarismo, en la medida que no maximiza los beneficios de la sociedad, y sus costos de oportunidad en términos de beneficio seguro para otros es importante. Por otra parte, muchos podrán defender que la sociedad tiene una obligación moral de no abandonar a los individuos que han tenido la mala suerte de ser afectados por una condición rara y seria para la cual no existe tratamiento. Más aún, la medicina tiene una obligación profesional de avanzar en el conocimiento científico para obtener nuevas terapias.<sup>(45)</sup>

En el contexto estrictamente de la relación médico-paciente y del fin último de la profesión médica, el Código de Deontología Médica de Venezuela<sup>(46)</sup> establece en el Capítulo Primero del Título II, los Deberes Generales de los Médicos, entre los que se encuentra:

**Artículo 1°.-** El respeto a la vida y a la integridad de la persona humana, el fomento y la preservación de la salud, como componentes del bienestar social, constituyen en todas las circunstancias el deber primordial del médico.

**Artículo 2°.-** El médico debe considerar como una de sus obligaciones fundamentales el procurar estar informado de los avances del conocimiento médico. La actitud contraria no es ética, ya que limita en alto grado su capacidad para suministrar al paciente la ayuda requerida.

**Artículo 3°.-** En el ejercicio de sus obligaciones profesionales, el médico no hará distinción por razones de religión, nacionalidad o raza, ni por adhesión a partido o posición social.

**Artículo 4°.-** Los deberes del médico hacia sus enfermos, deberán ser observados siempre con el mismo celo y la elevada preocupación que el profesional otorga al ejercicio de sus propios derechos individuales, sociales y gremiales.

**Artículo 6°.-** Es deber ineludible de todo médico acatar los principios de la fraternidad, libertad, justicia e igualdad, y los derechos inherentes a ellos consagrados en la Carta de los Derechos Humanos de las Naciones Unidas y en la Declaración de Principios de los Colegios Profesionales Universitarios de Venezuela.

Con base a los artículos señalados, los médicos venezolanos tienen la obligación de aportar al paciente aquellos recursos terapéuticos necesarios para garantizarle la mejor calidad de vida posible, previniendo y reduciendo al máximo las complicaciones propias de su patología, para lo cual es necesaria la actualización de los conocimientos biomédicos y la aplicación de los mismo en la asistencia de los pacientes, bajo un juicio crítico de las condiciones clínicas del paciente y de los beneficios de los recursos terapéutico de que se disponga.

La Convención sobre los Derechos del Niño<sup>(47)</sup> considera en su artículo 6 que:

1.- Los Estados Partes reconocerán que todo niño tiene el derecho intrínseco a la vida.

2.- Los Estados Partes garantizarán en la máxima medida posible la supervivencia y el desarrollo del niño.

y en su artículo 24:

1.- Los Estados Partes reconocen el derecho del niño al disfrute del más alto nivel posible de salud y a servicios para el tratamiento de las enfermedades y la rehabilitación de la salud.

2.- Los Estados Partes asegurarán la plena aplicación de este derecho y, en particular, adoptarán las medidas apropiadas para:

a.- Reducir la mortalidad infantil y en la niñez.

b.- Asegurar la prestación de la asistencia médica y la atención sanitaria que sean necesarias a todos los niños, haciendo hincapié en el desarrollo de la atención primaria en salud.

En el caso de las enfermedades hereditarias, dentro de las que se encuentra la enfermedad de Fabry, deben establecerse mecanismos de pesquisa de tales enfermedades con el objetivo de sincerar la incidencia de dicha enfermedad, poder implementar el consejo genético y asumir la condición clínica del paciente y prevenir sus complicaciones.

### **Objetivos generales y específicos**

Objetivo general:

Proponer un marco bioético para la administración de la terapia enzimática en niños con enfermedad de Fabry asintomáticos.

Objetivos específicos:

1.- Caracterizar a los médicos tratantes respecto al uso de la terapia

2.- Analizar con base a los principios de justicia distributiva, no maleficencia y sacralidad de la vida el inicio de la terapia enzimática en niños con enfermedad de Fabry asintomáticos

3.- Elaborar el marco teórico bioético para la administración de la terapia enzimática en niños con enfermedad de Fabry asintomáticos

## **ASPECTOS ETICOS**

Los aspectos éticos relacionados con esta investigación se basan en los Principios Básicos para Toda Investigación Médica considerados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial del año 2013,<sup>(48)</sup> considerando el manejo confidencial de la información aportada por los médicos participantes en el estudio, así como el manejo estadístico y la interpretación de los resultados obtenidos que permitan obtener las conclusiones más acertadas para su posterior aplicación en el tema que se considera. Además, se expresará de manera clara en el instrumento de investigación la absoluta libertad del médico consultado sobre su participación, sin que exista ningún interés económico, así como el trato estrictamente académico y científico de los resultados obtenidos. Se obtuvo la aprobación del Comité independiente de Bioética para la Investigación del Centro Nacional de Bioética (CIBI-CENABI), con sede en la Escuela de Enfermería de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela. De igual forma, el protocolo de investigación cumple con los requisitos considerados por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y la Organización Mundial de la Salud de 2002.<sup>(49)</sup>

## **MÉTODOS**

### **Tipo de estudio**

El que se presenta es un estudio de campo de corte transversal, observacional, descriptivo, con un análisis cuantitativo y cualitativo a la luz de la bioética.

**Población y muestra.** La población estuvo conformada por médicos venezolanos y extranjeros que han diagnosticado y tratado pacientes con la enfermedad de Fabry, a nivel nacional y en países como Argentina, Chile, Colombia y México.

### **Procedimientos**

Se diseñó un instrumento de recolección de datos (Anexo 3), una encuesta tipo cuestionario con formato de preguntas cerradas <sup>(50)</sup>, el cual se validó por juicio de expertos (Anexos 4 - 6); dicha encuesta estuvo conformada por preguntas orientadas a evaluar los principios de no maleficencia, justicia y sacralidad de la vida, mediante preguntas cerradas, permitiendo que los médicos pudieran escoger más de una opción de respuesta para evaluar de manera integrada la aplicación de los principios bioéticos de no maleficencia, justicia y sacralidad de la vida.

La encuesta fue enviada por vía electrónica a los médicos de Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Estados Unidos de América, México y Venezuela. Una vez recogida la información fue agrupada y procesada estadísticamente para su análisis y dar cumplimiento del tercer objetivo de este estudio.

### **Tratamiento estadístico**

Los datos obtenidos fueron analizados por métodos de estadística descriptiva, mediante la determinación de la media y la desviación estándar con intervalo de confianza de 95% y valor de  $\alpha$  de 0,5 para la significancia estadística.

## RESULTADOS

A continuación se presenta el producto de una encuesta creada específicamente para este trabajo de investigación, la cual contó con el aval de expertos representados por un médico nefrólogo, un experto en metodología y un bioeticista (Anexos 4-6). La encuesta se envió por correo electrónico a 25 médicos de Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Estados Unidos de América, México y Venezuela, a partir de una base de datos obtenida del Registro Fabry que habían participado en los cursos de formación y de educación médica continúa relacionados con esta enfermedad, patrocinado por laboratorios Genzyme en el año 2015. Se obtuvo respuesta de 12 médicos de tres países. Con base en lo anterior se presentan los siguientes resultados.

### Datos profesionales y personales de los médicos encuestados

La distribución geográfica y por especialidad de los médicos encuestados fue la siguiente: 6 médicos argentinos (50%), distribuidos en 1 médico neurólogo, 1 cardiólogo, 1 nefrólogo pediatra, 2 nefrólogos de adultos, y 1 médico internista, todos ellos pertenecientes al GADITEF (Grupo Argentino para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Fabry). De Venezuela se obtuvo respuesta de 5 médicos (42%), con las siguientes especialidades: 2 médicos nefrólogos, 2 neuropediatras y 1 pediatra genetista. Además, se recibió la respuesta de un médico de los Estados Unidos de América (8%), con maestría en genética, y experiencia en la pesquisa, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de depósito lisosomal a nivel de Latinoamérica (Anexo 7A). En general, la distribución por especialidad muestra que 5 médicos son nefrólogos (41,66%), 4 de adultos y 1 pediátrico. La especialidad de neurología está representada por 1 neurólogo de adultos (8,33%) y dos pediátricos (16,66%), 1 médico internista y 1 cardiólogo (8,33%, respectivamente) y dos genetistas (16,66%) (Anexo 7B).

Por otro lado, la distribución por años de graduado de médico, nos muestra que 4 de ellos (33,33%) tienen entre 11 a 20 años, 5 tienen de 21 a 30 años, 2 tienen de 31 a 40 años y 1 tiene más de 40 años de graduado. (Anexo 8)

En cuanto a la distribución por edad se encontró: 1 médico en el grupo etario de 31 a 40 años (8,33%), 5 entre los 41 a 50 años de edad (41,66%), 4 entre los 51 a 60 años de edad (33,33%) y dos entre los 61 a 70 años de edad (Anexo 9A).

Con relación al género, se encontró que del total de médicos encuestados, el 58% es de sexo femenino y 42% de sexo masculino (Anexo 9B).

### Pacientes atendidos

Debido a que los médicos encuestados han atendido un número muy variable de pacientes de interés para este trabajo, en un rango de 1 a 55 pacientes, se consideró necesario establecer el promedio de pacientes atendidos por médico, para poder expresar los resultados de manera más idónea. En los anexos 10, 11A y 11B se presentan el promedio y la desviación estándar (DE) de los pacientes atendidos por los médicos encuestados; se consideraron el número de pacientes globalmente atendidos (adultos y pediátricos), y los asintomáticos (adultos y pediátricos). Los médicos encuestados reportaron haber diagnosticado 77 pacientes en edad pediátrica, y de ellos 14 eran asintomáticos que corresponden al 18,18% del total de pacientes pediátricos atendidos.

### **Evaluación de la aplicación del Principio de No Maleficencia.**

La aplicación del principio de No Maleficencia fue evaluado mediante las preguntas 10 sobre el inicio de la terapia enzimática, además de la pregunta 12 y las opciones b, c, d, e y f de la pregunta 13, sobre la prevención de daño, pudiendo los médicos escoger más de una opción de acuerdo a su criterio.

En el Anexo 12 se muestra el porcentaje correspondiente a la selección que los médicos encuestados realizaron de cada una de las opciones de respuesta a la pregunta 10: *“Un paciente con diagnóstico de una enfermedad congénita y hereditaria de origen metabólico debe comenzar a recibir tratamiento.”*

En relación al indicador para evaluar cuando es el momento para el Inicio de la Terapia Enzimática, se presentaron 3 opciones: cuando aparezcan los primeros síntomas de la enfermedad, cuando se obtenga el diagnóstico enzimático aun cuando no hayan síntomas, o cuando se obtenga el diagnóstico genético de la enfermedad, aun cuando no hayan aparecido los signos de la enfermedad. Se encontró que cada una de las tres opciones obtuvo el 58,33% de escogencia. Solamente el 16,66% de las opiniones de los médicos encuestados se refiere a que la terapia enzimática debe

iniciarse cuando aparezcan las complicaciones de la enfermedad; esta opción fue escogida por un cardiólogo y un neuropediatra (opción 10c).

Se encontró que el 75% de los médicos encuestados consideró que *“es necesario prevenir las complicaciones orgánicas futuras”* (opción “a” de la pregunta 12); el 58,33% consideró que *“es necesario que el niño reciba la enzima exógena que tiene en falla para corregir la deficiencia debida a la mutación”* (opción 12b), y el 50% de los médicos que respondieron afirmativamente a la pregunta 11, *¿Considera usted que un niño con enfermedad de Fabry asintomático requiere recibir tratamiento enzimático específico?* consideraron ambas opciones (Anexo 13).

Finalmente, se encontró que dos médicos encuestados (neuropediatras), 16,66%, seleccionaron la opción 13F, esto es, consideraron que un niño con enfermedad de Fabry asintomático NO requiere el recibir tratamiento enzimático específico porque *“en el momento establecido no se tiene la certeza de que el niño desarrolle manifestaciones de la enfermedad”*.

### **Evaluación de la aplicación del Principio de Justicia.**

La aplicación de éste Principio fue evaluado con los indicadores toma de decisión terapéutica mediante la pregunta 11, y costo del tratamiento mediante las respuestas a las preguntas u opciones 13a,14,15a,16a,16b y 17.

En cuanto a la toma de Decisión Terapéutica (pregunta 11): *“¿Considera usted que un niño con enfermedad de Fabry asintomático requiere recibir tratamiento enzimático específico?”*. El 83,33% de los médicos encuestados respondió que afirmativamente. Solamente dos médicos neuropediatras escogieron la opción NO (16,66%).

Con respecto al costo del tratamiento, ninguno de los médicos opinó que sea una opción para no administrar la terapia enzimática a un niño con enfermedad de Fabry asintomático (opción 13a).

En relación con el planteamiento anterior, la pregunta 14: *“¿Considera usted que un niño con enfermedad de Fabry asintomático requiere recibir tratamiento enzimático independientemente del costo de dicho tratamiento?”*, fue respondida afirmativamente por 10 de los 12 médicos encuestados (83,33%).

Con la pregunta 15, se plantearon tres opciones de libre escogencia para que los médicos soportaran su respuesta afirmativa. Se encontró una variedad de respuestas, desde seleccionar una, dos o tres de las opciones. La opción a *“Todo paciente requiere recibir el tratamiento específico para su enfermedad independientemente del costo del mismo”*; fue seleccionada por 8 de 10 médicos (66,66%). La opción b, *“Es deber del médico prevenir cualquier complicación de una enfermedad una vez que se diagnostica”* fue seleccionada por 8 de 10 médicos (66,66%), y la opción c.- *“Todo paciente tiene derecho a recibir tratamiento específico para cualquier enfermedad que lo aqueje”* fue escogida por 9 de 10 (75%). El 50% escogió las tres opciones en esta pregunta, y en el otro 50%: un neurólogo argentino escogió las opciones a y b; un nefrólogo pediatra argentino escogió las opciones b y c. Un médico internista argentino, considera sólo la opción c. Una nefróloga venezolana seleccionó las opciones a y c.

Por otro lado, dos neuropediatras venezolanas escogieron la opción 16b *“Es necesario invertir en el tratamiento de enfermedades con mayor incidencia en la población”* que da cuenta de una respuesta negativa a la pregunta 14.

La pregunta 17 *“Un niño con enfermedad de Fabry asintomático debe recibir tratamiento enzimático independientemente del costo de dicho tratamiento, financiado por el Estado”* fue respondida afirmativamente por el 83,33% de los médicos encuestados.

### **Evaluación de la aplicación del Principio de Sacralidad de la Vida.**

Este principio fue evaluado mediante las opciones 15 b y c; la opción b *“Es deber del médico prevenir cualquier complicación de una enfermedad una vez que se diagnostica”*, fue escogida por el 66,66% de los médicos encuestados. La opción c, *“Todo paciente tiene derecho a recibir tratamiento específico para cualquier enfermedad que lo aqueje”*, fue seleccionada por el 75% de los médicos encuestados.

Finalmente, en la encuesta se colocó una pregunta abierta para permitir a los médicos encuestados que expusieran algún aspecto importante para ellos, que no hubiese sido considerado en la encuesta. La pregunta 18 fue respondida por el 50% de los médicos encuestados (N=6), y de ellos 5 consideraron que el sexo del paciente define el inicio de la terapia enzimática, se transcriben sus opiniones:

1.- Consideraciones que modificaría mi respuesta: niñas y niños con Fabry a quienes NO se les haya comprobado Mutación Clásica

2.- Se debe aclarar que en las niñas con enfermedad de Fabry, debido a la inactivación aleatoria del cromosoma X, algunas de ellas aún con diagnóstico confirmado de la enfermedad puede NO requerir tratamiento, al menos durante su niñez. Según la evolución de la enfermedad se decidirá por el inicio del mismo o no.

3.- En la enfermedad de Fabry, debería considerarse el sexo, para hablar de indicación de tratamiento en pacientes asintomáticos. Probablemente esté convencido en los varones, no así del todo, en las mujeres, donde la evolución puede no ser tan predecible y esperaría a los síntomas.

4.- Considero que la encuesta no hace diferencias respecto al género del paciente. Contesté pensando en pacientes asintomáticos varones.

5.- El tratamiento sustitutivo en este caso---podría referirse solo a pacientes masculinos, las madres o hermanas con el gen muy probablemente no van a presentar complicaciones por acumulo de GB3—por actividad enzimática suficiente proveniente de un gen normal en el otro cromosoma X, esto reduciría costos, no sería un tratamiento familiar, por otro lado, precisamente la baja incidencia y prevalencia de la enfermedad permiten que el tratamiento pueda ser provisto por el Estado-. Si bien es cierto que los síntomas y complicaciones-varían en severidad y edad de aparición-, se justifica el tratamiento una vez detectada la enfermedad ; en la práctica , al no ser una entidad sujeta a screening neonatal rutinario (como por ejemplo la fenilcetonuria), la detección sin síntomas o complicaciones es sumamente rara excepto en casos donde ya ha habido un caso en la familia y un estudio es realizado en los próximos hijos de la madre portadora, lo usual es el diagnóstico en edades tempranas por angioqueratomas, sensibilidad al calor y otros signos y síntomas, entonces comenzaría el tratamiento—y podrían evitarse las complicaciones de la segunda y tercera década de vida, esto último se enmarca dentro del Principio de No Maleficencia.

Un médico con especialidad en genética hace referencia a que “todo ser humano tiene derecho a recibir terapia específica para una enfermedad que puede ser muy limitante o fatal. Cada vida cuenta”.

## DISCUSIÓN

A partir de los años 70, las relaciones entre seres humanos, ciencias y medicina sufrieron un cambio importante ya que, junto a la tradicional tarea curativa, el progreso biotecnológico supuso la oportunidad de intervenir en procesos fundamentales. La misma posibilidad de realizar un diagnóstico genético de enfermedades que aún no se han manifestado o la de aplicar terapias génicas en el tratamiento de determinados tipos de cáncer, muestra una forma de medicina y de biología radicalmente nueva que implica un cambio de tal naturaleza que obliga a replantear los parámetros de valoración tradicionalmente utilizados. Esto ha llevado a cuestionar los fines mismos de la medicina y la reflexión sobre los cambios producidos, ha dado lugar a valiosas aportaciones.<sup>(51)</sup> Ante esta nueva situación el juicio médico ya no solo depende del conocimiento científico sino que debe incorporar el componente bioético para ofrecerle al paciente la atención que requiere de una manera más acorde a los tiempos actuales.

La enfermedad de Fabry, es clasificada como una enfermedad rara debido a su baja prevalencia. Es por esto que la industria farmacéutica ha venido desarrollando a nivel mundial una importante actividad de educación médica para dar a conocer los avances sobre esta enfermedad, una vez que se aprobó tanto por la FDA como por la EMEA el uso de la terapia enzimática con los productos Agalsidasa A y Agalsidasa B. Sin embargo, el número de médicos que atienden a este tipo de paciente es reducido, razón por la cual solo se encontraron 25 médicos formados en la aplicación de esta terapia y de estos solo 12 respondieron la encuesta.

El manejo multidisciplinario de esta enfermedad es lo que permite observar la participación de médicos de distintas especialidades, principalmente de aquellas que se encargan del manejo clínico de las mayores complicaciones tales como las nefrológicas, neurológicas y cardíacas (Anexo 7B). La mayoría de los médicos encuestados están entre la segunda y tercera décadas de ejercicio profesional (75%) y el otro 25% estuvo representado por médicos con más de 31 años de graduados. De igual forma, el 75% de los médicos encuestados se encuentran entre la cuarta y la sexta décadas de la vida (Anexo 9A); ambos hechos nos permiten suponer que las respuestas obtenidas en este estudio son el producto de un análisis concienzudo de la encuesta y la selección reflexiva de las opciones presentadas en la misma. No se

observó una diferencia importante en las respuestas, relacionado con el sexo de los médicos.

Los Anexos 11A y 11B muestran la distribución de los pacientes con enfermedad de Fabry atendidos por los médicos encuestados, en su totalidad, incluyendo adultos y niños, sintomáticos y asintomáticos. Los resultados demuestran que el número de pacientes asintomáticos que actualmente están recibiendo tratamiento enzimático para la enfermedad de Fabry es significativamente reducido ( $p < 0,05$ ), lo que ratifica la existencia del dilema bioético que se está analizando en cuanto a dar o no tratamiento preventivo en niños con enfermedad de Fabry que podrían manifestar la enfermedad a futuro con consecuencias conocidas de intensidad variable.

### **Evaluación de la aplicación del Principio de No Maleficencia.**

En la gráfica del Anexo 12, se representó la respuesta a la pregunta 10 sobre cuándo iniciar la terapia enzimática en los pacientes con enfermedades genéticas de origen metabólico, para lo cual los médicos podían indicar más de una opción. No se observó predominio de una opción en particular, y 4 de las 9 posibles respuestas indicaron entre 50 a 60% de escogencia cada una, las cuales hacen referencia a iniciar la terapia enzimática en pacientes asintomáticos una vez obtenido el diagnóstico genético o enzimático antes de que aparezcan signos, síntomas y las complicaciones de la enfermedad (opciones d, e, g y h). Por otro lado, se encontró que entre un 17 a 60% escogió las opciones relacionadas con tratamiento a pacientes sintomáticos (opciones a, b, c, f, i). Estos resultados demuestran que no existe unificación de criterio para iniciar la terapia enzimática en los pacientes con enfermedades hereditarias. En el caso específico de interés de éste trabajo, se demostró con la pregunta 11 que el 83,33% de los médicos encuestados consideraron que un niño con enfermedad de Fabry asintomático si requiere recibir tratamiento enzimático.

Cabe resaltar que se observó mayor consenso en la necesidad de prevenir las complicaciones de la enfermedad, lo cual fue reconocido por el 75% de los médicos encuestados (opción a de la pregunta 12); mientras que para el 58,33% la prevención de las complicaciones orgánicas futuras puede lograrse con la administración de la enzima faltante producto de la mutación que está generando la enfermedad (opción b), y el 50% consideró válidas las dos opciones. De nuevo, se observa la falta de unificación de criterio para iniciar la terapia enzimática. (Anexo 13).

El principio de no maleficencia expresa el deber de abstenerse intencionadamente de realizar acciones que puedan causar daño o perjudicar a otros. Es un imperativo ético válido para todos. El análisis de este principio va de la mano con el de beneficencia, para que prevalezca el beneficio sobre el perjuicio. Exige un desarrollo de la virtud de la prudencia y una capacidad de anticipar los problemas o males que pueden derivar de una actuación.<sup>(52)</sup> Se puede decir que en la enfermedad de Fabry la no maleficencia se ejerce con la aplicación de la terapia enzimática, y no dejando de administrarla; es no hacer daño por acción y no por omisión. Diego Gracia<sup>(53)</sup> plantea que las decisiones sobre el cuerpo y la vida del niño y el joven debe tomarse siempre buscando su "mayor beneficio", coincida éste o no con el deseo o el criterio del propio sujeto. Naturalmente, siempre que esté en juego la vida, la salud o el bienestar del niño, el mayor beneficio consiste en la defensa de esos valores, aun a costa de contrariar su voluntad. En los casos de enfermedad, la doctrina clásica ha considerado que quien se halla capacitado para comprender de forma objetiva lo que es el mayor beneficio del menor, es el médico. De ahí que nadie, ni los padres, tengan la capacidad de interferir en el juicio, cuando la vida, la salud o el bienestar del menor están en juego. Lo contrario sería no sólo un acto inmoral, sino también antijurídico.<sup>(53)</sup> En bioética, este proceder es conocido como una actitud paternalista y la contraparte es la aplicación del proceso de asentimiento informado, mediante el cual se informa al niño sobre su situación de salud y se respeta su opinión antes de iniciar la terapia enzimática para la enfermedad de Fabry. Este es el mecanismo bioético más idóneo para favorecer el tratamiento y pronóstico del paciente sin violentar su autonomía además del consentimiento de los padres.

Los resultados obtenidos muestran que dos médicos (16,66%) no estuvieron de acuerdo con la aplicación de terapia enzimática preventiva y consideraron por el contrario, que el inicio de la terapia para la enfermedad de Fabry debe basarse en la certeza de que el niño desarrolle manifestaciones de la enfermedad (opción 13f), lo cual estaría sujeto a conocer si la mutación que está presente en el paciente podría generar manifestaciones clínicas, para lo cual es necesario conocer el comportamiento clínico de dicha mutación con base a las publicaciones científicas que se vayan desarrollando al respecto. Sin embargo, llama la atención que otras opciones para no iniciar la terapia enzimática en pacientes Fabry pediátricos, tales como los efectos psicológicos, sociales y la sensación de enfermedad que pudieran

generarse en estos y/o en sus familiares (opciones 13 b, c, d, e) no fueron seleccionadas, las cuales, al escogerse, podrían incluirse en el concepto del principio de no maleficencia, ya que estos efectos pueden generar confusión y distorsión de su realidad corporal y social, del pacientes y/o social de la familia.

De acuerdo con Penchaszadeh <sup>(38)</sup> los adelantos tecnológicos en genética permiten diagnosticar un número de “características genéticas” asociadas a enfermedades, aún antes de que éstas se manifiesten clínicamente en el individuo. El dilema ético es establecer la conveniencia de utilizar estos recursos diagnósticos cuando no hay ningún beneficio preventivo o terapéutico. Estas consideraciones incluyen los análisis “pre-sintomáticos” como en la enfermedad de Huntington, o los de “predisposición” para el cáncer de mama. En estos casos debe primar la preocupación por no causar daño (no maleficencia). El conocimiento anticipado de que se desarrollará una enfermedad grave en el futuro para la cual no existe prevención ni tratamiento no tiene ningún beneficio médico y puede generar estigmatización social y consecuencias psicológicas negativas. Sin embargo, este no es el caso de la enfermedad de Fabry, puesto que ya existe el tratamiento enzimático específico, y con él se pretende evitar la aparición de futuras complicaciones sistémicas. En el caso de menores de edad, el principio a seguir es el del mejor interés del niño, poniendo en la balanza los posibles beneficios y perjuicios que pueden derivarse de los análisis <sup>(38)</sup> y del tratamiento.

La administración precoz de la terapia enzimática en la enfermedad de Fabry, permite realizar prevención secundaria, al reducir el riesgo de aparición de las complicaciones que ya se conoce que conforman la historia natural de la enfermedad, y que van a acarrear graves daños a los pacientes que las padecen, así como inversión de importantes recursos humanos, técnicos y financieros para su atención, lo que indefectiblemente afecta la distribución de los recursos con sentido de equidad y justicia.

### **Evaluación de la aplicación del Principio de Justicia.**

En la aplicación del principio de Justicia tampoco se observó unanimidad en las respuestas de los médicos encuestados, a pesar de que la unificación de criterio es mayor al observado en la aplicación del principio de No Maleficencia. El 83,33% de los encuestados consideró que un niño con enfermedad de Fabry, asintomático debe

recibir tratamiento enzimático específico, independientemente de su costo, y además debe ser financiado por el Estado. Para el 50% de los médicos encuestados la administración del tratamiento específico encierra consideraciones de justicia sanitaria que se amalgaman con aspectos deontológicos, es decir, el paciente tiene el derecho de recibir el tratamiento para cualquier patología que lo aqueje, independientemente del costo del mismo y es deber del médico indicar y aplicar dicho tratamiento para prevenir complicaciones propias de la enfermedad. El otro 50% de los médicos discrimina entre las diferentes opciones no pudiendo establecerse una tendencia en las respuestas; se repite el hecho de que no existe consenso entre los médicos en relación a las razones bioéticas por las cuales debe o no, administrarse el tratamiento enzimático en la enfermedad de Fabry. De hecho, para el 16,66% es necesario invertir en el tratamiento de enfermedades con mayor incidencia en la población, lo cual establece el dilema de la aplicación de la justicia sanitaria individual sobre la colectiva y viceversa, y la consideración bioética de mejorar la calidad de vida de unos pocos que padecen de una enfermedad rara unicausal y sacrificar el bienestar de muchos que padecen enfermedades policausales, cuyas estrategias preventivas y terapéuticas van más allá del consejo genético y reproductivo para evitar la transmisión de una enfermedad genética, sino que involucran el control del medio ambiente, las condiciones socioeconómicas en las que se encuentran los pacientes y las políticas del Estado en lo referente a la salud de la población. Esta posición está enmarcada dentro de la justicia utilitarista la cual ofrece como principal virtud privilegiar la utilidad social, que prescribe la necesidad de dar al mayor número posible de individuos la satisfacción de su interés (bienestar o placer), sobre la utilidad individual. Esta última puede ser sacrificada por la colectividad. Sin embargo, la mayor crítica al utilitarismo es que se trata de una aplicación a las instituciones de la extrapolación de un principio de decisión construido a nivel del individuo, según el cual una satisfacción inmediata debería ser sacrificada en beneficio de los intereses del mayor número posible. A nivel social, sacrificar a un estamento social por alcanzar mayores beneficios es algo que atenta contra la dignidad de los más desfavorecidos, que son a quienes se aplica el sacrificio en una sociedad inequitativa.<sup>(54)</sup>

Como ya se ha mencionado, el riñón es uno de los órganos que más se afecta en la enfermedad de Fabry, a tal nivel, que se requieren terapias sustitutivas de la función renal tales como la diálisis o el trasplante, para lo cual se requiere de un personal

especializado y altamente calificado además de equipos e insumos muy costosos que no se producen en el país. Estos son suministrados por el Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, aunque actualmente no se cumple a cabalidad.

Todo lo anterior debe contrastarse con el gasto de la terapia enzimática en los pacientes Fabry; el coste anual del tratamiento con agalsidasa alfa y agalsidasa beta es elevado y las estimaciones de coste-efectividad son superiores a \$ 175.000,00 por año de vida ajustado por calidad (AVAC) en el caso más favorable.<sup>(55)</sup>

En sanidad, hay que aplicar la evaluación de las consecuencias y el principio de la diferencia. Según éste principio, debe hacerse una excepción a la regla de la igualdad, permitiendo y hasta promocionando la desigualdad para compensar las consecuencias negativas de la lotería de la vida. Por tanto, y como excepción, sí parece que debe discriminarse positivamente a aquellas personas que la lotería de la vida ha discriminado negativamente. Se debe evitar que sea el médico tratante del paciente quien tenga que decidir cómo ahorrar recursos, lo cual deterioraría gravemente la relación clínica. Ha de ser el gestor general de la sanidad pública, quien debe tomar estas decisiones, a fin de que el racionamiento se aplique evitando inequidades del tipo de que en un sitio se ahorre más y en otro menos, o que sufran más ciertos pacientes. Las normas de ahorro tienen que cumplir con el principio de equidad, y esto exige que se apliquen por igual, y que por tanto estén generadas por las autoridades públicas.<sup>(56)</sup> El desarrollo de la tecnología médica ha incrementado los gastos al punto de volverlos virtualmente ilimitados. Aún en los países más ricos, el presupuesto sanitario constituye un problema de considerable incidencia económica; si el Estado estuviera obligado a garantizar a todos los individuos el goce del más alto grado de salud que se puede lograr, tal como lo prescribe la Declaración de Principios de la OMS, esto podría significar el colapso de la economía. El concepto de derecho a la salud posee relevancia teórica y empírica considerable, ya que se halla conectado con los problemas nucleares de la justicia distributiva sanitaria. Se trata de una noción compleja y difícil de determinar en tanto requiere de especificaciones de diversa índole: ¿qué debe entenderse por necesidades en salud?, ¿qué criterios emplear para definir prioridades?, ¿cuál es el peso que habría que asignar a la salud en relación a otros bienes básicos?, etc. El inevitable racionamiento originado por la escasez de los recursos y el aumento de los costos debe ser efectuado en atención a criterios que tengan en cuenta la equidad, y tienen

que ser públicamente discutidos en procedimientos democráticos sujetos a ciertas restricciones regulatorias. El principio de igualdad deberá juzgarse de acuerdo con el criterio de remover todos aquellos obstáculos que malogran la capacidad de estar libre de enfermedades evitables, aunque ello implique que ciertos individuos requieran muchos más recursos que otros. La salud no es un bien divisible y por ello no puede establecerse un nivel mínimo aceptable <sup>(57)</sup>

En la encuesta presentada a los médicos tratantes de la enfermedad de Fabry, ninguna de las opciones relacionadas con el costo del medicamento fueron escogidas, lo que fundamenta las decisiones terapéuticas en el aspecto deontológico. Como se mencionó en el marco teórico, la terapia enzimática se obtiene a través de técnicas de biología molecular, lo que requiere el uso de tecnología muy costosa para una enfermedad rara o de baja prevalencia, lo que la hace difícil de obtener de forma individual, y requiere obligatoriamente la participación del Estado o de grandes pólizas de seguro. En Venezuela, hasta el año 2016, el tratamiento enzimático era suministrado por el Estado a través de la Dirección de Medicamentos de Alto Costo del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, pero esto no ocurre en otros países de Latinoamérica. La protección de la salud como un derecho social es considerada como un elemento básico de toda política social de bienestar. El Estado benefactor debe tener entre sus propiedades la asistencia sanitaria. Esto se basa en el informe titulado “Seguro social y servicios conexos”, que el economista liberal William Beveridge elaboró en 1942 para el gobierno británico en el que proponía, entre otras cosas, la creación de un servicio que cubriera por completo las necesidades sanitarias de todos los ciudadanos.<sup>(58)</sup> Sin embargo, vale la pena preguntar si ¿todo gasto en salud está éticamente justificado y es exigible en justicia?, ¿El derecho a la salud y el derecho a la asistencia sanitaria han de ser cubiertos en toda su inagotable extensión o hay límites de exigencia, tras pasados los cuales ya nada puede exigirse en justicia? ¿Cuáles son esos límites?. Estas preguntas se han hecho perentorias a partir de la crisis económica iniciada en 1973 y han traído como consecuencia la injerencia masiva de los economistas y, con ellos, de los criterios teleológicos en la sanidad. Para los economistas y administradores sanitarios estas preguntas tienen una respuesta relativamente clara. La explosión de costos solo puede pararse mediante la contención de costos y esta ha de hacerse de acuerdo con los criterios de la racionalidad económica. Lo cual significa que la justicia distributiva debe regirse

siempre por la relación costo-beneficio, de tal modo que nunca, haya obligación de hacer en justicia algo irracional (en el sentido de racionalidad económica). Lo justo se identifica con lo económicamente óptimo. Dentro del ámbito sanitario los limitados recursos con que se cuenta deben destinarse a las actividades que con un menor costo produzcan un mayor beneficio en salud. Por ejemplo, si hay que elegir entre una campaña de vacunación o realizar un trasplante cardíaco, no hay duda de que la relación costo-beneficio exige conceder prioridad al primer programa, por más que ello traiga como consecuencia el perjuicio y hasta la muerte de algunas personas. vegetativos Hay prestaciones y servicios sanitarios que no pueden ser exigidos en justicia, dada su baja relación costo-beneficio. Tal sucedía hasta hace muy poco con los trasplantes de corazón, pulmón e hígado, y tal parece ser el caso de las muertes cerebrales, los estados permanentes, etc. Estos ejemplos pueden ser suficientes para demostrar la importancia de la racionalidad económica en sanidad y cómo esta aporta una perspectiva nueva e indispensable al tema de la justicia sanitaria. Hoy sabemos que con solo principios deontológicos no se construye una teoría coherente de la justicia. Hace falta el complemento teleológico que evalúe y pondere las consecuencias. Esto permite explicar la importancia que hoy tienen los estudios bioéticos sobre lo que ha dado en llamarse contención de costos y distribución de recursos escasos.<sup>(58)</sup>

La consideración de la salud como un bien social primario que debería añadirse a la lista original de Rawls (libertad y oportunidad, ingresos y riquezas, así como las bases sociales y el respeto de sí mismo) ha permitido a otro bioeticista, Ronald M. Green, hacer importantes contribuciones al tema de la justicia sanitaria, en relación sobre todo con nuestro deber de preservar la calidad de vida de las generaciones futuras. Este es un aspecto hasta ahora poco analizado y que cada vez adquiere mayor gravedad, hasta el punto que en los últimos 25 años se ha convertido en el tema fundamental de las discusiones en torno a los temas de justicia bioética.<sup>(58)</sup>

### **Evaluación de la aplicación del Principio de Sacralidad de la Vida.**

El análisis de la aplicación de éste Principio puede iniciarse con la siguiente respuesta *“todo ser humano tiene derecho a recibir terapia específica para una enfermedad que puede ser muy limitante o fatal. Cada vida cuenta”*, la cual constituye una de las opiniones obtenida de la pregunta 18 de la encuesta; en ella se da importancia a la

vida en sí misma, cuando se dice cada vida cuenta, cada vida es importante, cada vida es única, y para preservarla deben agotarse todos los recursos que se dispongan. La descripción de la enfermedad de Fabry, realizada en el marco teórico, da cuenta de una patología cuyas manifestaciones clínicas aparecen en la infancia, con un compromiso sistémico sumatorio a lo largo de la vida del paciente, y con una mortalidad muy alta que puede enlentecerse gracias a los adelantos tecnológicos y terapéuticos en las áreas nefrológica y cardíaca, pero que no excluyen una alta morbilidad. En el caso que nos ocupa, la Sacralidad de la Vida está en función de prevenir las complicaciones renales, cardiovasculares y neurológicas que condicionan la muerte de los pacientes con enfermedad de Fabry, lo cual cuenta con 66,66% de apoyo por parte de los médicos encuestados a través de la opción b de la pregunta 15; esto se refuerza con el 75% de aprobación al considerar que *“Todo paciente tiene derecho a recibir tratamiento específico para cualquier enfermedad que lo aqueje”*, y siendo la terapia enzimática el tratamiento específico para la enfermedad de Fabry, con pocos efectos secundarios, y bioquímicamente muy parecida a la enzima autóloga, el uso temprano de la misma aleja dicha opción de la distanasia, puesto que lo que se intenta con su uso es mejorar la calidad de vida del paciente.

El primer criterio de moralidad referente a la vida, el más clásico y aceptado, parece ser el de la “santidad de vida”. La totalidad de las religiones han considerado la vida como un don de Dios, y por tanto como algo santo, sagrado, contra lo que no puede atentarse so pena de enfrentarse a Dios. Por santidad de vida se pueden entender estas cinco cosas: 1.- que la vida es preciosa; 2.- que se debe respetar; 3.- que debe ser protegida; 4.- que no debe privarse a nadie de ella sin adecuada justificación; 5.- que a cada ser vivo se le presume el derecho a la vida. Según Diego Gracia <sup>(59)</sup> estos cinco aspectos mencionados fueron invocados por K Danner Clouser en 1973, quien además consideró que no está claro si “santidad de vida” significa que la vida debe protegerse a toda costa, o bien que la calidad de vida debe protegerse a toda costa. Richard McCormick, también mencionado por Diego Gracia <sup>(59)</sup> considera que calidad de vida debe contemplarse desde la reverencia y el respeto a la vida, como una extensión del propio respeto por la santidad de vida.<sup>(59)</sup> A manera de ejemplo se menciona que las consecuencias nefrológicas de la enfermedad de Fabry definen la evolución clínica del paciente y condicionan su mortalidad; la vida de una persona cambia cuando le diagnostican falla renal y la única opción es recibir hemodiálisis o

diálisis peritoneal, para reemplazar la función que sus riñones ya no pueden realizar. Una situación difícil y que se complica ante la falta de cupos, medicamento, reactivos, insumos y personal en las unidades de diálisis.<sup>(60)</sup>

Con base a los anterior se puede concluir que la brecha entre calidad de la vida y santidad o sacralidad de la vida es muy pequeña debido a que en la medida en que se aplique una terapéutica razonada con base a la integridad biopsicosocial del paciente, respetando su autonomía y dignidad se podrá mantener su vida con calidad.

Tanto la santidad como la calidad de vida forman parte del *ethos* médico, y entran en contradicción en situaciones específicas cuando, por mantener el valor santidad de la vida, se prolonga el sufrimiento humano. Las normas sociales constituyen otro valor; determinados individuos son considerados por nuestra sociedad como más importantes o valiosos que otros; o, dicho en otras palabras, el utilitarismo se ha trasladado a la profesión médica. En la medida en que los procedimientos de ayuda sean aplicados de preferencia a los que más contribuyen en nuestra sociedad, serán estos más susceptibles de ser sometidos a procedimientos heroicos de mantenimiento de la vida. Otro valor que se ha erigido en mito de la medicina lo constituye el avance del conocimiento científico. En múltiples instancias el esfuerzo de la profesión médica por mantener una vida no se debe a ese objetivo en sí, tan loable, sino a la necesidad de aprender, de obtener nuevos conocimientos “porque las enseñanzas derivadas beneficiarán a otros”. Pero en ocasiones, tan tremendos esfuerzos a expensas de costos muy elevados aplicados a pacientes incurables, dejan de utilizarse en enfermos recuperables pero que no tienen la “fortuna” de poder contribuir ellos mismos al progreso médico.<sup>(61)</sup> Sin embargo, el avance del conocimiento científico ha permitido se encontrara el tratamiento específico para enfermedades como Fabry, que corrige la falla funcional enzimática que condiciona la expresión de la enfermedad, previniendo complicaciones y permitiendo que el paciente se reintegre a la sociedad, siendo productivo y con una mejor expectativa y calidad de vida. Es por ello, que en el caso de la terapia para la enfermedad de Fabry la sacralidad de la vida no debe analizarse a partir de la administración o no de un tratamiento costoso en pacientes irrecuperables, bajo la visión de la distanasia, o en pacientes terminales con cuidados paliativos, sino a partir del valor de la vida humana

en sí misma en personas con altas posibilidades de hacer una vida normal, sin compromiso neurocognitivo, autosuficientes y útiles a la sociedad.

## **MARCO BIOÉTICO PARA LA ADMINISTRACIÓN DE LA TERAPIA ENZIMÁTICA EN NIÑOS CON ENFERMEDAD DE FABRY ASINTOMATICOS.**

La enfermedad de Fabry reúne distintos aspectos de la medicina moderna que incluye la prevención, el diagnóstico clínico, bioquímico y molecular, y el tratamiento general predominantemente sintomático y paliativo, y actualmente el específico a través del uso de la terapia enzimática obtenida por ingeniería genética, sin dejar por fuera la terapia génica en la que se está avanzando. Todo ello implica conocimiento y formación biomédica multidisciplinaria, interdisciplinaria y transdisciplinaria, en la que participan profesionales de distintas áreas del conocimiento que incluye a médicos de diferentes especialidades, biólogos celulares, biólogos moleculares, psicólogos, bioanalista, nutricionistas, profesionales de enfermería, trabajadores sociales, farmacéuticos, odontólogos, además de profesionales de áreas no biomédicas como los abogados, economistas, administradores, especialistas en políticas públicas, y finalmente bioeticistas. Esta es una enfermedad cuyo espectro de acción va desde una mutación puntual en el ADN de una persona hasta el análisis presupuestario de los recursos económicos en el ministerio de salud, pasando por proyectos de investigación básica y aplicada multicéntricos en las áreas biomédica, psicológica y humanística, dándole valor a una verdadera estructura biopsicosocial del paciente Fabry. Además, la complejidad biomédica de la enfermedad va desde el paciente asintomático hasta aquel con graves daños sistémicos que requieren de la ejecución de la diálisis, el trasplante renal, la colocación de marcapaso cardíaco, la rehabilitación cardíaca y neurológica, con importantes consecuencias psicológicas, económicas y sociales de cada paciente, su familia y la sociedad, todo ello de inicio en la niñez y la adolescencia. La situación descrita genera la necesidad de prevenir lo más que se pueda en los diferentes ámbitos en que se analice el problema; esta prevención debe iniciarse con el consejo genético de aquellas parejas en las que se conozca que uno de sus miembros es portador de la enfermedad (prevención primaria), y luego la prevención secundaria en aquellos pacientes con diagnóstico conocido sintomático o no, mediante el uso de la terapia enzimática la cual hasta el momento ha demostrado ser efectiva en la prevención y control del daño en órganos blanco, sobre todo cuando se utiliza de manera precoz. Las manifestaciones clínicas

de la enfermedad son consecuencia del tipo de mutación, y sólo podrán anticiparse en nuevos pacientes a través del estudio en el tiempo de la evolución de los pacientes con esa misma mutación específica. A pesar de ello, lo que se conoce hasta el momento de las características de la enfermedad son el telón de fondo o el punto a partir del cual se debe iniciar la prevención del daño sistémico en los pacientes.

El resultado de la encuesta muestra que ninguna de las opciones fue considerada por unanimidad; se puede decir que el principio que predomina es el de justicia, toda vez que más del 75% de los encuestados está de acuerdo que todo niño con enfermedad de Fabry debe recibir tratamiento enzimático específico, independientemente del costo y financiado por el Estado, con base a la deontología médica para evitar complicaciones futuras y de esa manera aplicar la no maleficencia y garantizar la sacralidad de la vida ya que para el 75% de los médicos encuestados todo paciente tiene el derecho de recibir tratamiento específico para cualquier enfermedad que lo aqueje. La justicia a la que podemos hacer referencia en este caso es una justicia individual, es decir, es justo para un paciente Fabry asintomático administrarle un tratamiento costoso muy específico que le permitirá reducir, evitar o controlar las complicaciones propias de su enfermedad, proyectando una mejor calidad de vida y aumentando su expectativa de vida. A partir del momento en que el Estado desarrolle verdaderas políticas económicas orientadas al bienestar de la colectividad, mejorando las fuentes de producción y sustentabilidad de la economía, con una distribución equitativa del presupuesto nacional, combatiendo la corrupción y la malversación de los fondos nacionales, invirtiendo en la prevención de las enfermedades infecto-contagiosas a través de la higiene ambiental y la educación de la población, es posible que los recursos para el tratamiento precoz de enfermedades como la de Fabry pueda ser accesible y sostenible en el tiempo. En el caso que nos ocupa el principio de justicia requiere de un análisis amplio, no solamente desde la perspectiva de la justicia distributiva o sanitaria, sino además con respecto a la justicia social toda vez que la administración de la terapia enzimática de manera precoz, pudiera mejorar la integración del paciente a la sociedad, brindándole mayores oportunidades de realización personal y colectiva.

Como se comentó en el marco teórico la enfermedad de Fabry pertenece al grupo de enfermedades raras por su baja prevalencia, lo que por definición es un concepto estadístico, que podrá cambiar en la medida en que se diagnostique un mayor número

de casos a través de un programa nacional de pesquisa tanto neonatal o en las consultas médicas, como por ejemplo: nefrología, al evaluar a un paciente de sexo masculino, niño o adolescente, con proteinuria o alteraciones de concentración o dilución de la orina; cardiología, al evaluar a un paciente con cardiopatía isquémica precoz y trastornos del ritmo cardíaca o hipertrofia del ventrículo izquierdo sin causa aparente; neurología; al evaluar a un paciente con enfermedad vascular cerebral precoz sin factores de riesgo aparentes; dermatología: al observar los angioqueratomas a nivel de genitales externos principalmente pero que pudieran aparecer en cualquier parte del cuerpo del paciente; pediatría: cuando se evalúe a cualquier paciente con las manifestaciones descritas o por dolores en manos y pies, incapacitantes, terebrantes, que puedan confundirse con artritis juvenil que conlleve a una actitud letárgica y poco participativa del paciente. Para ello se requiere de conocimiento de la enfermedad, lo cual podrá lograrse con la enseñanza de su fisiopatología y semiología en el pregrado, la formación en los posgrados de pediatría principalmente, y en los de las especialidades mencionadas (diagnóstico diferencial), así como incentivando la formación de médicos en genética, y a través de programas de educación médica continua.

Desde el punto de vista clínico una vez que se diagnostica el primer caso en un grupo familiar (caso índice), se debe evaluar a dicho grupo, estableciendo el diagnóstico en todos los varones, hermanos y primos del paciente, así como a la madre (enfermedad ligada al cromosoma X), realizando una adecuada historia clínica buscando signos y síntomas de la enfermedad, y determinado la actividad enzimática de la galactosidasa por la técnica de sangre seca en papel filtro. De igual forma, habría que evaluar a las hembras sintomáticas o con sospecha clínica de la enfermedad, dados sus antecedentes, para lo cual es necesario realizar el diagnóstico por técnica de biología molecular; en el caso de que alguna de ellas sea positiva para la enfermedad, porque tiene la mutación, es necesario iniciar un nuevo proceso de pesquisa en sus descendientes como ya fue descrito. Es así, entonces como se podría conocer la incidencia más certera de la enfermedad, y la presencia de pacientes asintomáticos de uno y otro sexo, en quienes habría que realizar prevención primaria, o secundaria, lo que implica la aplicación del principio de no maleficencia porque previene daños orgánicos irreparables en el paciente y mejora su calidad de vida; de igual forma se aplicaría el principio de justicia sanitaria porque se pueden prevenir complicaciones

que requieren de una alta inversión económica en el sistema de salud para la atención de los paciente que las padecen, así como de justicia social, favoreciendo la condición biopsicosocial del paciente, todo ello enmarcado en el principio de sacralidad de la vida contribuyendo a una mejor calidad de la vida de quienes padecen la enfermedad, sus familias y comunidades.

Es importante hacer notar que las respuestas obtenidas en la pregunta 18 hacen referencia a que la aplicación del tratamiento enzimático debe estar condicionado al sexo del paciente, lo que está sustentado por el conocimiento de que la enfermedad de Fabry es una enfermedad ligada al cromosoma X, en la que las mujeres son portadoras y los varones desarrollan las manifestaciones clínicas. Sin embargo, con base a datos obtenidos por el Registro Fabry (Internacional) el mayor número de pacientes registrado son de sexo femenino, en quienes se describen manifestaciones clínicas y paraclínicas de la enfermedad. Por otra parte, las respuestas obtenidas se orientan a los aspectos clínicos (manifestaciones de la enfermedad) y sólo dos de ellas hacen referencia al principio de no maleficencia y al de sacralidad de la vida.

El conocimiento aportado por el equipo biomédico mediante un seguimiento adecuado y cercano de la evolución de los pacientes diagnosticados permitirá conocer la evolución clínica de cada mutación condicionante de la enfermedad de Fabry, y de esa forma tomar decisiones más adecuadas en cuanto al inicio temprano de la terapia en pacientes asintomáticos.

Con base a lo antes descrito y analizado los resultados obtenidos, la Bioética Principialista puede servir de instrumento para establecer las bases que permitan la administración de la terapia enzimática en niños con enfermedad de Fabry asintomáticos.

## REFERENCIAS.

- 1.- Eng CM; Banikazemi M; Gordon M; Golman M; Phelps R; Kim L; et al. A Phase ½ Clinical Trial of Enzyme Replacement in Fabry Disease: Pharmacokinetic, Substrate Clearance, and Safety Studies. *Am J Hum Genet* 2001;68:711-22.
- 2.- Nobuhiro M, Eiichi A, Kohji M, Ryouhei Y, Noboru F, Kaku T, et al. A Carboxy-terminal Truncation of Human  $\alpha$ -Galactosidase A in a Heterozygous Female with Fabry Disease and Modification of the Enzymatic Activity by the Carboxy-terminal Domain. *J Clin Invest* 1996; 98(8): 1809-17.
- 3.- Schiffmann GJ, Murria D, Treco P, Daniel M, Sellos-Moura J, Myers M et al. Infusion of  $\alpha$ -galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(1):365-70.
- 4.- Pastores GM, Thadhani R. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Lancet* 2001;358:601-3.
- 5.- Pintos-Morell G, Beck M. Fabry disease in children and the effects of enzyme replacement treatment. *Eur J Pediatr* 2009;168:1355–63 DOI 10.1007/s00431-009-0937-9
- 6.- Wilcox W, Oliveira J, Hopkin R, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2008;93:112-28
- 7.- Pastores GM, Lien Y. Biochemical and Molecular Genetic Basis of Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: S130-S3.
- 8.- Lemansky M, Bishop DF, Desnick DJ, Hasilik A, von Figura K. Synthesis and Processing of  $\alpha$ -Galactosidase A in Human Fibroblasts. *J Biol Chem* 1987; 262 (5): 2062-65.
- 9.- Sessa A, Moroni M, Batín G, Righetti M, Nebuloni M, Tosoni A, Vago GL. Evolution of renal pathology in Fabry Disease. *Acta Paediatr* 2003; 92(Suppl. 443):6-8.
- 10.- Lantos JD. Dangerous and expensive screening and treatment for rare childhood diseases: the case of Krabbe disease. *Dev Disabil Res Rev.* 2011; 17(1): 15–18. doi:10.1002/ddrr.133.
- 11.- Burgio GR, Locatelli F. Transplant of bone marrow and cord blood hematopoietic stem cells in pediatric practice, revisited according to the fundamental principles of bioethics. *Bone Marrow Transplantation* 1997; 19: 1163–68
- 12.- López Papucci S. Tratamiento Antirretroviral. En: Lupo S. Clínica y Terapéutica de la Infección por HIV y SIDA. Rosario: UNR Editora; 2003. p. 241-52.
- 13.- Mijares M E, Boadas de Sánchez A. Tratamiento profiláctico en la hemofilia en países de la región Latinoamericana. Un reporte del Grupo Latinoamericano para el Impulso del Tratamiento de la Hemofilia (GLAITH). *Invest Clin* 2015; 56(3): 264 – 75
- 14.- Mehta A. New developments in the management of Anderson-Fabry disease. *Q J M* 2002; 95:647- 53.

- 15.- Desnick RJ, Roscoe BO, Barranger J, Collins JA, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry Disease, an Under-Recognized Multisystemic Disorder: Expert Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy. *Ann Intern Med* 2003;138:338-46.
- 16.- Inagaki S, Migita M, Hayakawa M, Fujita A, Yoshida J, Ishizaki M, et al. An asymptomatic Heterozygous Female with Fabry Disease: Implications for Enzyme Replacement Therapy. *J Nippon Med Sch* 2005;72(6):387-90.
- 17.- Villalobos J, Padrón-Nieves M. Consideraciones bioéticas sobre el tratamiento enzimático de la enfermedad de Fabry clásica. *VITAE Academia Biomédica Digital* 2007; 33.
- 18.- Breunig F, Wanner C. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: proving the clinical benefit. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:7-9.
- 19.- Tondel C, Bostad L, Kampevd K, Hirth A, Egil B, Houge G, et al. Agalsidase Benefits Renal Histology in Young Patients with Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24:137-48.
- 20.- Najafian B, Mauer M, Hopkin RJ, Svarstad E. Renal Complications of Fabry Disease in Children *Pediatr Nephrol* . 2013; 28(5):doi:10.1007/s00467-012-2222-9.
- 21.- Wijburg F, Bénichou B, Bichet D, Clarke L, Dostalova G, Fainboim A, et al. Characterization of Early Disease Status in Treatment-Naive Male Paediatric Patients with Fabry Disease Enrolled in a Randomized Clinical Trial *PLOS ONE*. 2015;10(5):e0124987.doi:10.1371/journal.pone.0124987.
- 22.- Mehta A, Beck M, Eyskens F, Feliciani C, Kantola I, Ramaswami U, et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM* 2010; 103:641–659. doi:10.1093/qjmed/hcq117.
- 23.- Mapes CA, Anderson RL, Sweeley CC, Desnick RJ, Krivit W. Enzyme replacement in Fabry disease, an inborn error of metabolism. *Sciences* 1970; 169(949): 987-89.
- 24.- Brady RO, Tallman JF, Jonson WG, Gal AE, Leía WR, Quirk JM, Dekaban AS. Replacement Therapy for Inherited Enzyme Deficiency. *N Engl J Med* 1973; 289(1): 9-14.
- 25.- Desnick RJ, Dean KJ, Grabowski GA, Bishop DF, y Sweeley CC. Enzyme therapy in Fabry disease: Differential in vivo plasma agalsidase and metabolic effectiveness of plasma an splenic  $\alpha$ -galactosidase A isozymes. *Proc. Natl. Acad.Sci. USA*1979; 76(10):5326-30.
- 26.- Desnick RJ, Dean KJ, Grabowski GA, Bishop DF, Sweeley CC. Enzyme therapy XVII: metabolic and immunologic evaluation of  $\alpha$ -galactosidase-A replacement in Fabry disease. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1980; 16(1):393-413.
- 27.- Schiffmann GJ, Murray D, Treco P, Daniel M, Sellos-Moura J, Meyer M et al. Infusion of  $\alpha$ -galactosidase-A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease.*Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(1):365-70

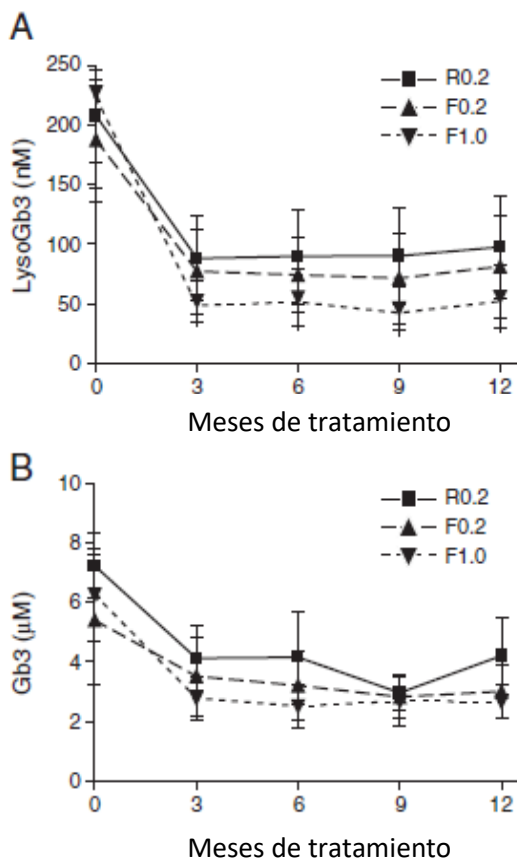
- 28.- Ioannou YA, Zeidner K, Gordon RE, Desnick RJ. Fabry Disease: preclinical Studies Demonstrate the Effectiveness of  $\alpha$ -Galactosidase-A replacement in Enzyme-deficient Mice. *Am J Hum Genet* 2001; 68:14-25
- 29.- Bishop DF, Calhoun DH, Bernstein HS, Hantzopoulos P, Quinn M, Desnick RJ. Human  $\alpha$ -galactosidase A: nucleotide sequence of a cDNA clone encoding the mature enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83 :4859–63
- 30.- Lee K, Jin X, Zhang K, Copertino L, Andrews L, Baker-Malcolm J, et al. A biochemical and pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for the glycolipid storage disorder Fabry disease. *Glycobiology* 2003;13(4): 305- 13.
- 31.- Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JEM, Ormel EE, Bouma BJ, et al. Fabry Disease: Outcome of a Comparative Trial with Agalsidase Alfa or Beta at a Dose of 0.2 mg/kg. *PLoS ONE* 2007; 2(7): e598. doi:10.1371/journal.pone.0000598
- 32.- Ramaswami U, Wendt S, Pintos-Morell G, Parini R, Whybra C, Leon Leal JA, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Acta. Paediatr* 2007;(96):122–7.
- 33.- Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick R, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of Agalsidase B therapy in patients with Fabry Disease. *Am Soc of Nephrol* 2007;18 (5):1547-57
- 34.- Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Eilcox W, Whitley C, McDonald M, et al. Agalsidase-Beta therapy for advanced Fabry Disease. A Randomized Trial. *Annals Inter Med* 2007; 146(2):77-86.
- 35.- van Breemen M, Rombach S, Dekker N, Poorthuis B, Linthorst G, Zwinderman A, et al. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. *Biochimica et Biophysica Acta* 2011; 1812: 70–6
- 36.- Biegstraaten M, Arngrimsson R. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Disease* 2015;10:36 doi 10.1186/s13023-015-0253-6.
- 37.- Nachman S, Ahmed A, Amanullah F, Becerra M, Botgros R, Brigden G. Towards earlier inclusion of Children in Tuberculosis (TB) drugs trials: Consensus statements from an Expert Panel. *Lancet Infect Dis* 2015; 15(6): 711-20. doi:10.1016/S1473-3099(15)00007.
- 38.- Penchaszadeh V. Aspectos éticos en genética humana. Cuadernos del Programa Regional de Bioética 1996 (2):93-109
- 39.- Castillo Valery A. Bioética. Caracas: DISINLIMED; 2006.
- 40.- Ferre J. Los principios de la bioética. Cuadernos del programa regional de bioética 1998(7):37-62.
- 41.- Páez Moreno R. La riqueza del principio de no maleficencia. *Rev. Cirujano General* 2011;33 (2):S178-85

- 42.- Gafo J. Los principios de justicia y solidaridad en bioética. Cuadernos del programa regional de bioética 1998(6):11-56.
- 43.- Thomas H. De Hipócrates a Kevorkian: ¿hacia dónde va la ética médica? En: Imago hominis, Institut fur Meidzinische Antropologie und Bioethick., 2000;VII; 1:49-58.
- 44.- Siurana Aparisi JC. Los principios de la bioética y el surgimiento de una bioética intercultural. Veritas 2010;22:121-57
- 45.- Gericke CA, Riesberg A, Busse R. Ethical issues in funding orphan drug research and development. J Med Ethics 2005;31:164–68. doi:10.1136/jme.2003.007138
- 46.- Código de Ética en Medicina. CXXXIX Región Extraordinaria de la Federación Médica Venezolana. Barquisimeto. 2003.
- 47.- Naciones Unidas. Convención sobre los Derechos del Niño. Resolución 44/25. Naciones Unidas el 20 de noviembre de 1989.
- 48.- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013
- 49.- Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas y Organización Mundial de la Salud. Pautas éticas Internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. Ginebra 2002.
- 50.- Dawson B, Trapp R. Diseño de estudios en investigación médica. En: Bioestadística médica. México: Manual Moderno;2005. p. 255-274.
- 51.- Casado M. ¿Por qué Bioética y Derecho? Acta Bioethica (2002); año VIII (2):183-93
- 52.- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno Español. Manual de Gestión Ética. CRE Atención a Personas con Enfermedades Raras y sus Familias (CREER). 2001. [citado día mes y año]. Disponible en [www.creenfermedadesraras.es](http://www.creenfermedadesraras.es)
- 53.- Gracia D. Bioética y Pediatría. Bioética. Cuadernos del programa Regional de Bioética (1997);5:85-102
- 54.- Páez R. La Investigación internacional en seres humanos y las teorías de la justicia. En: Pautas bioéticas. La industria farmacéutica entre la ciencia y el mercado. México: Fondo de Cultura Económica. 2015. p. 103-133..
- 55.- Servicio de Salud del Principado de Asturias. Agalsidasa alfa (Replagal) y Agalsidasa beta (Fabrazyme) para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Fabry. 2013. Consultado 18 de agosto de 2017. Disponible en [www.enotas.es](http://www.enotas.es).
- 56.- Gracia D. El Marco del Debate: La Justicia Sanitaria. En: Ética en Medicina. La Relación Médico-Paciente. Justicia Sanitaria. Caracas: Centro Nacional de Bioética. Módulo 3(2001)243-65.
- 57.- Bertomeu M, Vidiella G. Persona moral y derecho a la salud. Bioética. Cuadernos del Programa Regional de Bioética. (1997);2:49-65.

- 58.- Gracia D. ¿Qué es un sistema justo de servicios de salud? Principios para la asignación de recursos escasos. Bol of Sanit Panam (1990);108(5-6):570-85.
- 59.- Gracia D. Introducción a la Bioética. Bogotá: Editorial El Buho. 2001. p 34-35.
- 60.- Marcano P. Pacientes renales se enfrentan a la crisis de diálisis.2015. Consultado el 17 de agosto de 2017.Disponible en <https://www.larazon.net> ›.
- 61.- León A. La muerte y el Morir. Caracas: Lagoven. 1980. p 46-47.

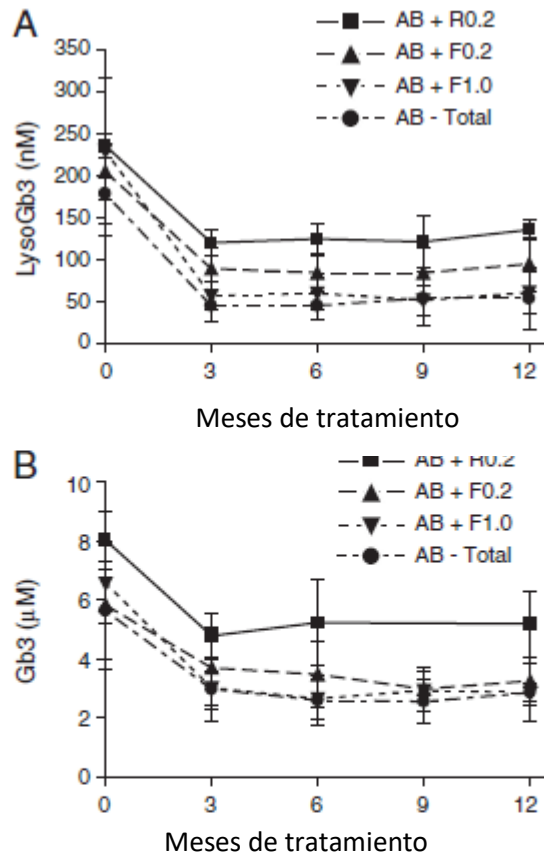
## ANEXOS.

Anexo 1 Efecto de diferentes regímenes de tratamiento en los niveles de lípidos plasmáticos en pacientes masculinos Fabry.



Efecto de diferentes regímenes de tratamiento en los niveles de lípidos plasmáticos en pacientes masculinos Fabry. (A) muestra los niveles de liso GL-3 en pacientes masculinos Fabry antes de la terapia y después de 3,9 y 12 meses de tratamiento. R0,2 tratamiento con agalsidasa A 0,2 mg/kg. F0,2 tratamiento con agalsidasa beta 0,2 mg/kg, y F1,0 tratamiento con agalsidasa B 1 mg/kg. <sup>(35)</sup>

Anexo 2 Efecto de los diferentes regímenes de tratamiento en los niveles de lípidos plasmáticos en pacientes Fabry masculinos con y sin anticuerpos anti alfa Gal A.



Efecto de los diferentes regímenes de tratamiento en los niveles de lípidos plasmáticos en pacientes Fabry masculinos con y sin anticuerpos anti Agal A. (A) Niveles de liso GL-3 en pacientes Fabry masculinos con anticuerpos (AB+) y sin anticuerpos (AB-) previo a la terapia y a los 3,6,9, y 12 meses de tratamiento. (B) Niveles plasmático de Gb3 en pacientes Fabry masculinos con y sin anticuerpos antes y a los 3,6,9, y 12 meses de tratamiento. R0,2 R0,2 tratamiento con agalsidasa alfa 0,2 mg/kg. F0,2 tratamiento con agalsidasa beta 0,2 mg/kg, y F1,0 tratamiento con agalsidasa beta 1 mg/kg. <sup>(35)</sup>

Anexo 3 ENCUESTA

**ENFERMEDAD DE FABRY EN PACIENTES PEDIÁTRICOS ASINTOMÁTICOS.  
ASPECTOS BIOÉTICOS DE LA TERAPIA ENZIMÁTICA.**

La presente encuesta está dirigida a médicos, que hayan tenido la oportunidad de diagnosticar, tratar o hacer seguimiento de pacientes con enfermedad de Fabry Clásica. El objetivo de la encuesta es obtener información relacionada con diferentes aspectos bioéticos de la terapia enzimática para esta patología, como parte de un trabajo de grado de la Maestría en Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela. La encuesta es voluntaria y gratuita; la información obtenida tiene carácter estrictamente científico y no será divulgada la identidad de quien la responda. De antemano se agradece la colaboración prestada para la obtención de la información solicitada.

Número de encuesta	1.-Institución en la que trabaja:				
	País:				
2.-Nivel de formación:	Médico general (marque con una X en el espacio respectivo)		Especialista (marque con una X en el espacio respectivo)		¿Cuál?
3.-Años de graduado:	4.- Edad:	5.-Sexo: M	F		
6.- Indique el número de pacientes con enfermedad de Fabry que usted ha diagnosticado o tratado:					Número de pacientes
7.- Indique el número de pacientes con enfermedad de Fabry asintomáticos que usted ha: diagnosticado <input type="checkbox"/> o tratado <input type="checkbox"/>					
8.- Indique el número de pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry que usted ha evaluado, diagnosticado o tratado					Número de pacientes
9.- Indique el número de pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry asintomáticos que usted ha: diagnosticado <input type="checkbox"/> o tratado <input type="checkbox"/>					

10.- Un paciente con diagnóstico de una enfermedad congénita y hereditaria de origen metabólico debe comenzar a recibir tratamiento:

(Marque con X en el cuadro, una o más opciones)

a.- a partir del momento en que aparezcan los primeros signos de la enfermedad

b.- a partir del momento en que aparezcan los primeros síntomas de la enfermedad.

c.- a partir del momento en que aparezcan las complicaciones de la enfermedad

d.- a partir del momento en que se realice el diagnóstico enzimático de la enfermedad a pesar de que NO tenga síntomas

e.- a partir del momento en que se haga el diagnóstico enzimático de la enfermedad a pesar de que NO tenga signos

f.- a partir del momento en que se realice el diagnóstico enzimático de la enfermedad a pesar de que NO tenga complicaciones

g.- a partir del momento en que se realice el diagnóstico genético de la enfermedad a pesar de que NO tenga síntomas

h.- a partir del momento en que se haga el diagnóstico genético de la enfermedad a pesar de que NO tenga signos

i.- a partir del momento en que se realice el diagnóstico genético de la enfermedad a pesar de que NO tenga complicaciones

11.- ¿Considera usted que un niño con enfermedad de Fabry asintomático requiere recibir tratamiento enzimático específico?	Si	No
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12.- Si su respuesta a la pregunta anterior es "sí", señale con X la o las razones de su afirmación:

a.- es necesario prevenir las complicaciones orgánicas futuras.

b.- es necesario que el niño reciba la enzima exógena que tiene en falla para corregir la deficiencia debida a la mutación

13.- Si su respuesta a la pregunta anterior es “no”, señale con X en el cuadro, la o las razones de su negativa:

a.- el tratamiento es muy costoso.

b.- genera en el niño percepción de enfermedad.

c.- genera en la familia percepción de enfermedad

d.- genera en el niño afectación psicológica

e.- genera en la familia afectación psicológica.

f.- en el momento establecido no se tiene la certeza de que el niño desarrolle manifestaciones de la enfermedad.

14.- ¿Considera usted que un niño con enfermedad de Fabry asintomático requiere recibir tratamiento enzimático independientemente del costo de dicho tratamiento?	Si	No
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

15.- Si su respuesta a la pregunta anterior es “sí”, señale con X en el cuadro, la o las razones de su afirmación:

a.- Todo paciente requiere recibir el tratamiento específico para su enfermedad independientemente del costo del mismo.

b.- Es deber del médico prevenir cualquier complicación de una enfermedad una vez que se diagnostica.

c.- Todo paciente tiene derecho a recibir tratamiento específico para cualquier enfermedad que lo aqueje.

16.- Si su respuesta a la pregunta 14 es “no”, señale con X en el cuadro, la o las razones de su negativa:

a.- el excesivo costo del tratamiento para una enfermedad muy poco frecuente.

b.- es necesario invertir en el tratamiento de enfermedades con mayor incidencia en la población.

17.- ¿Considera usted que un niño con enfermedad de Fabry asintomático debe recibir tratamiento enzimático independientemente del costo de dicho tratamiento, financiado por el Estado?	Si	No

18.- ¿Considera que hay algún aspecto importante no considerado en esta encuesta que usted quisiera exponer?

-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----

CERTIFICACIÓN DE VALIDEZ

Yo, Tamara Mijares en mi carácter de Médico con especialidad en Nefrología certifico que doy mi aval al instrumento para la recolección de datos en la investigación titulada:

**ENFERMEDAD DE FABRY EN PACIENTES PEDIÁTRICOS ASINTOMÁTICOS.  
ASPECTOS BIOÉTICOS DE LA TERAPIA ENZIMÁTICA**

que está realizando el Médico Cirujano Jacobo J. Villalobos Azuaje, portador de la cédula de identidad N° 6.555.334, como Trabajo de Grado para optar al título Magister Scientiarum en Bioética

En la ciudad de Caracas, a los 12 días del mes de mayo de 2017.

---

Firma

5.624.981

---

N° de Cédula de identidad

Anexo 5

## CERTIFICACIÓN DE VALIDEZ

Yo, Leila Revelo en mi carácter Especialista en Metodología certifico que doy mi aval al instrumento para la recolección de datos en la investigación titulada:

**ENFERMEDAD DE FABRY EN PACIENTES PEDIÁTRICOS ASINTOMÁTICOS.  
ASPECTOS BIOÉTICOS DE LA TERAPIA ENZIMÁTICA**

que está realizando el Médico Cirujano Jacobo J. Villalobos Azuaje, portador de la cédula de identidad N° 6.555.334, como Trabajo de Grado para optar al título Magister Scientiarum en Bioética

En la ciudad de Caracas, a los 12 días del mes de mayo de 2017.

---

Firma

---

N° de Cédula de identidad

Anexo 6

## CERTIFICACIÓN DE VALIDEZ

Yo, María Antonia Lombardi en mi carácter de especialista en Psiquiatría y en Bioética certifico que doy mi aval al instrumento para la recolección de datos en la investigación titulada:

**ENFERMEDAD DE FABRY EN PACIENTES PEDIÁTRICOS ASINTOMÁTICOS.  
ASPECTOS BIOÉTICOS DE LA TERAPIA ENZIMÁTICA**

que está realizando el Médico Cirujano Jacobo J. Villalobos Azuaje, portador de la cédula de identidad N° 6.555.334, como Trabajo de Grado para optar al título Magister Scientiarum en Bioética

En la ciudad de Caracas, a los 12 días del mes de mayo de 2017.

---

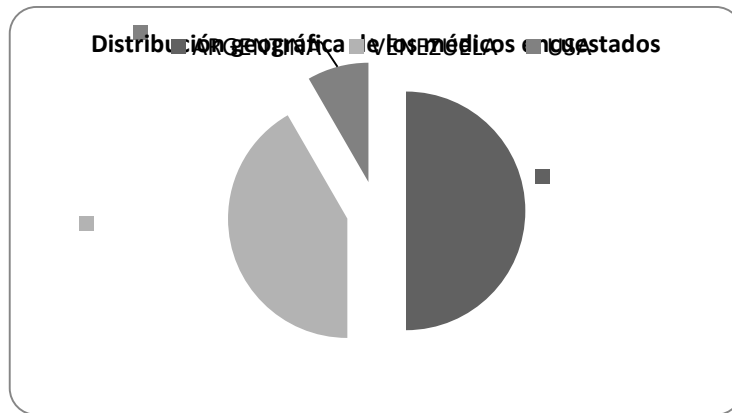
Firma

---

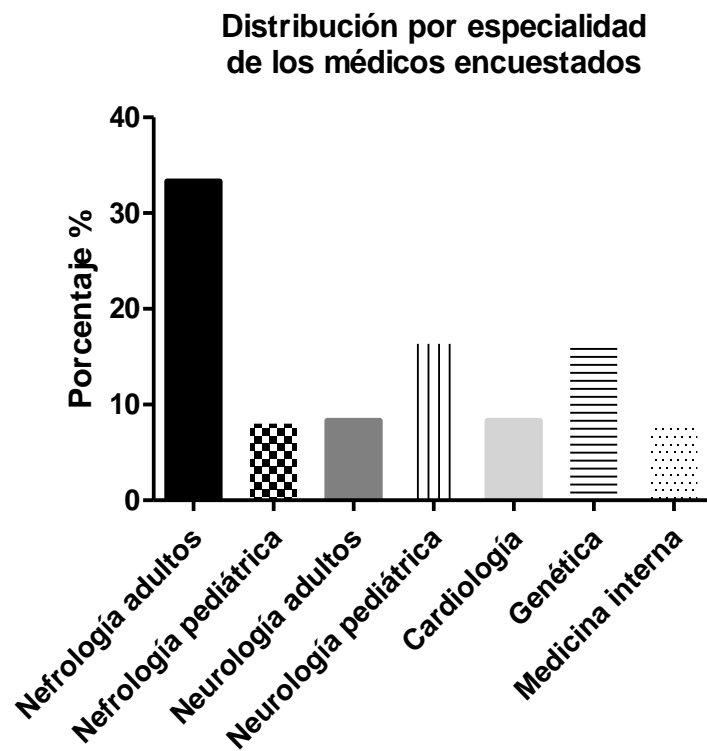
V. 3.969.645

N° de Cédula de identidad

Anexo 7A

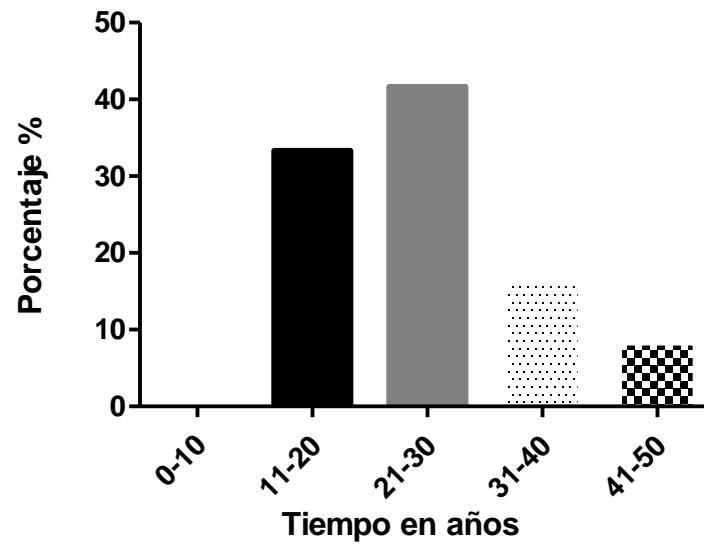


Anexo 7B



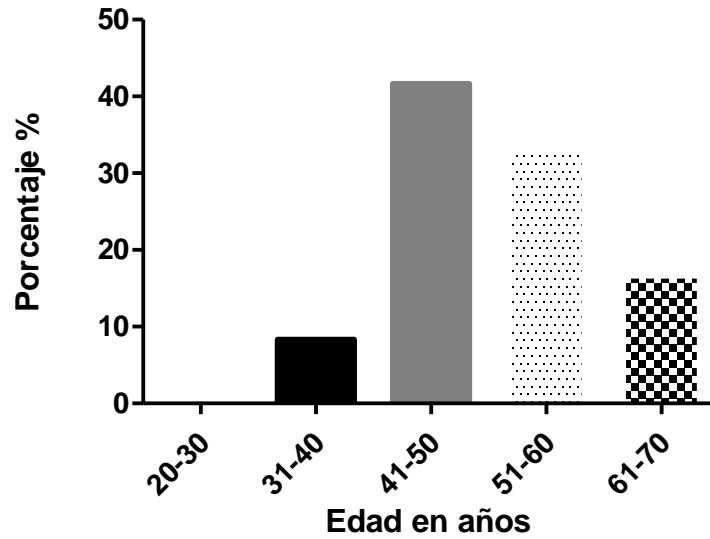
Anexo 8

### Distribución por años de graduados de los médicos encuestados

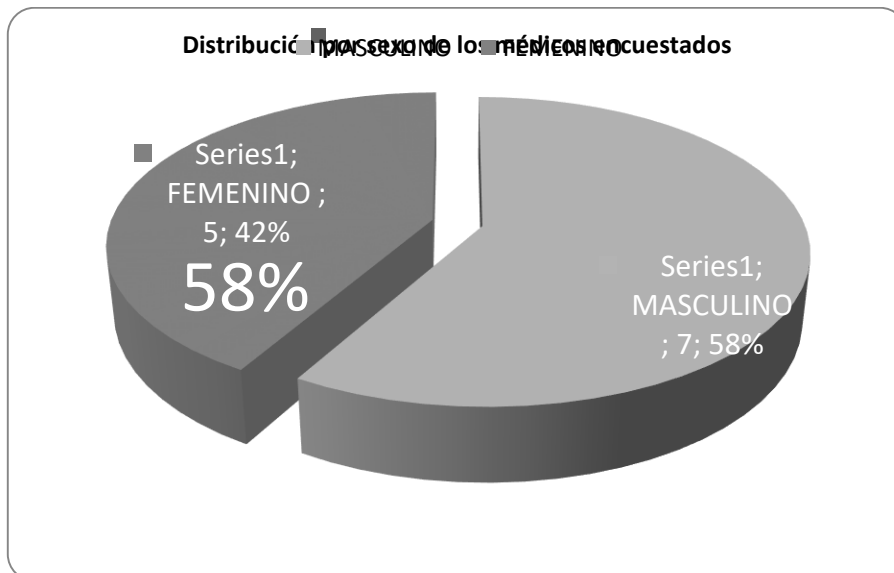


Anexo 9A

**Distribución por grupos etarios de los médicos encuestados**



Anexo 9B



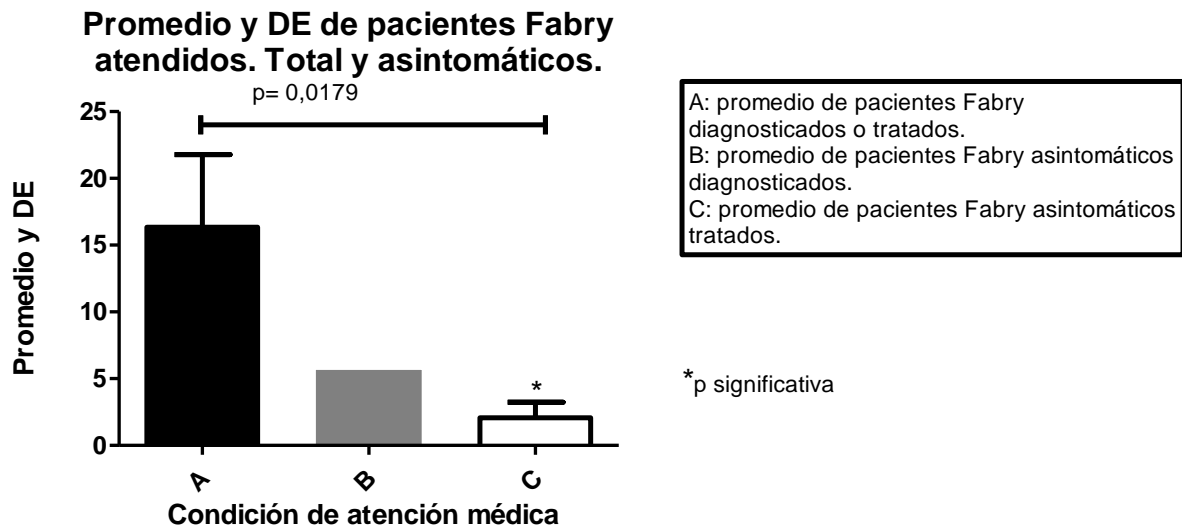
Anexo 10

Tabla 1 Condición de atención médica.

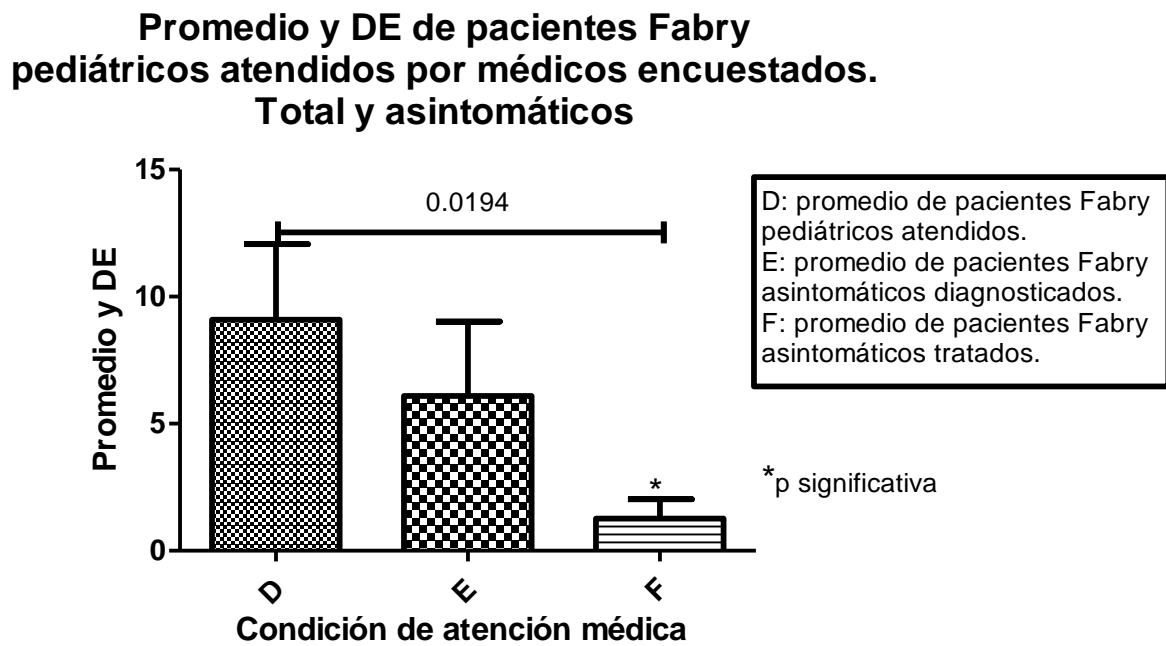
Pregunta de la encuesta	Promedio paciente/médico. %	Rango N ptes. atendidos	DE
Pregunta 6: número de pacientes con enfermedad de Fabry que usted ha diagnosticado o tratado.	16,33	1-55	± 18,86
Pregunta 7A: número de pacientes con enfermedad de Fabry asintomáticos que usted ha diagnosticado.	5,83	0-20	± 7,43
Pregunta 7B: número de pacientes con enfermedad de Fabry asintomáticos que usted ha tratado.	2,83	0-13	± 4,03
Pregunta 8: número de pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry que usted ha evaluado, diagnosticado o tratado.	9,09	0-30	± 9,88*
Pregunta 9A: número de pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry asintomáticos que usted ha diagnosticado.	6,09	0-30	± 9,71
Pregunta 9B: número de pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry asintomáticos que usted ha tratado.	1,27	0-8	± 2,53

\* Un médico no respondió esta pregunta

Anexo 11A

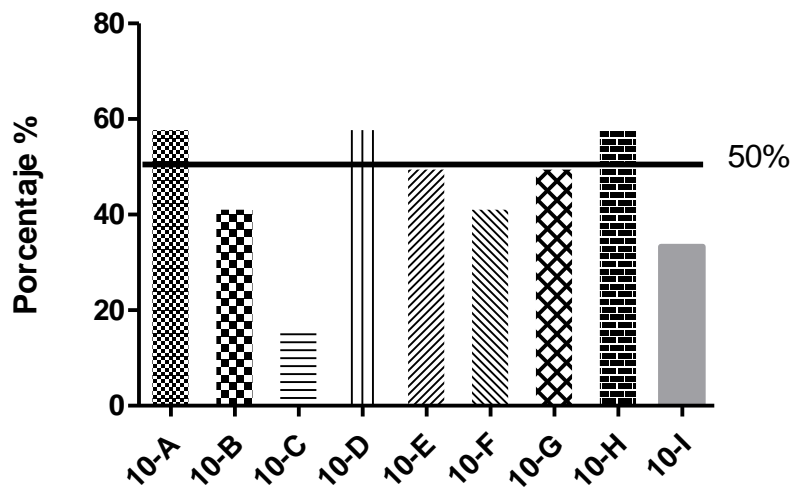


Anexo 11B



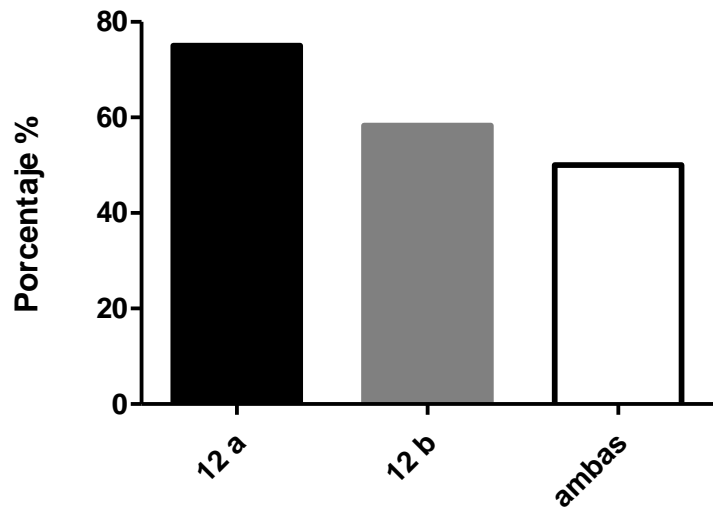
Anexo 12.

**Porcentaje de la opción seleccionada  
en respuesta a la pregunta 10  
*Cuándo iniciar la TRE***



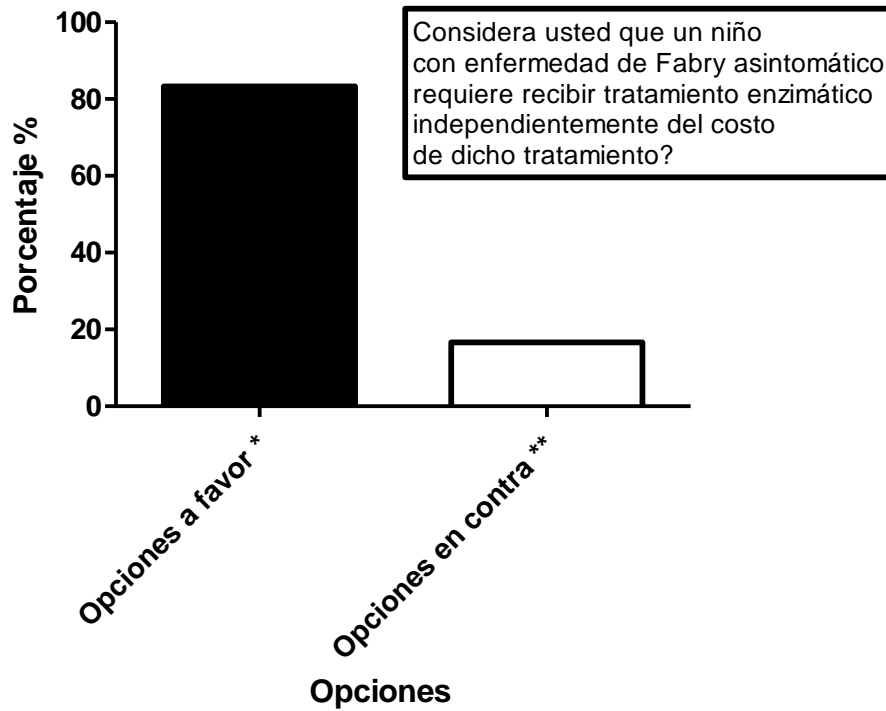
**Opciones seleccionadas por los médicos encuestados.  
Las opciones d, e, g, h corresponden a condiciones asintomáticas.  
Las opciones a, b, c, f, i, corresponden a condiciones sintomáticas.  
Cada médico puede escoger más de una opción.**

**Porcentaje de la opción seleccionada  
en respuesta a lapreguntas 12  
*Tratamiento enzimático para niños Fabry  
asintomáticos.***



**Opciones seleccionadas por los médicos encuestados**

### Opciones escogidas por los médico encuestados para explicar la pregunta 14



\* Pregunta 15  
\*\* Pregunta 16



