



Enfermedad de Fabry clásica en pacientes pediátricos asintomáticos: aspectos bioéticos de la terapia enzimática*

Jacobo José Villalobos-Azuaje^a ■ Maritza del Carmen Padrón-Nieves^b

Resumen: El propósito de este artículo es proponer un marco bioético para la administración de la terapia enzimática en niños con enfermedad de Fabry asintomáticos. Se realizó un estudio de campo transversal, observacional, descriptivo, con análisis cuantitativo y cualitativo, a la luz de la bioética en médicos que han diagnosticado y tratado pacientes con la enfermedad a nivel nacional e internacional, mediante una encuesta con preguntas cerradas validada por juicio de expertos, se evaluó 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 se agrupó y procesó con estadística descriptiva. 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), además, que el tratamiento debe ser financiado por el Estado a fin de prevenir las complicaciones de la enfermedad; esto fue reconocido por el 75 % de los médicos encuestados (no maleficencia). El 66,66 % consideró que la sacralidad de la vida está en función de prevenir las complicaciones que condicionan la muerte. Así, con base en 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

Recibido: 08/03/2020 **Aceptado:** 23/09/2020

Disponible en línea: 23/04/2021.

* Artículo de investigación.

a Doctor en Ciencias de la Salud, Universidad Central de Venezuela (ucv). Magíster en Bioética (ucv). Especialista en Medicina Interna. Especialista en Nefrología. Médico Cirujano (ucv). Profesor titular de la Escuela de Medicina Luis Razetti, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

Correo electrónico: villazu@gmail.com.

orcid: <https://orcid.org/0000-0002-1725-9524>

b Doctora en Farmacología (ucv). Magíster en Farmacología (ucv). Licenciada en Biología (ucv). Escuela de Medicina Luis Razetti, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

Correo electrónico: mpadron43@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5333-8097>

Cómo citar: Villalobos-Azuaje JJ, Padrón-Nieves M del C. Enfermedad de Fabry clásica en pacientes pediátricos asintomáticos: Aspectos bioéticos de la terapia enzimática. Rev. latinoam. bioet [Internet]. 23 de abril de 2021 [citado 8 de abril de 2021];20(2): 25-40. Disponible en: <https://doi.org/10.18359/rlbi.4642>

Classic Fabry disease in asymptomatic pediatric patients: Bioethical aspects of enzyme therapy

Abstract: This paper aims to propose a bioethical framework for the administration of enzyme therapy in children with asymptomatic Fabry disease. A cross-sectional, observational, descriptive field study was conducted with quantitative and qualitative analysis, in the light of bioethics with physicians who have diagnosed and treated patients with classic Fabry disease at the local and international level, using a survey with closed questions validated by expert judgment. The application of the principles of non-maleficence, justice, and sacredness of life in the administration of enzymatic treatment for these patients was evaluated. The information was grouped and processed with descriptive statistics. 83,33 % of respondents considered that a child with asymptomatic Fabry disease should receive specific enzymatic treatment, regardless of its cost (justice), and that treatment should be funded by the State in order to prevent complications of the disease. This was recognized by 75% of the physicians surveyed (not maleficence). 66,66 % considered that the sacredness of life must prevent the complications that condition death. Thus, based on the principles of bioethics, initiating specific enzymatic therapy for the treatment of children with asymptomatic Fabry disease is sustained.

Key words: Fabry's disease; Fabry's disease in children; enzyme therapy; bioethics

Doença de Fabry clássica em pacientes pediátricos assintomáticos: aspectos bioéticos da terapia enzimática

Resumo: o propósito deste artigo é propor um referencial bioético para administrar a terapia enzimática em crianças com doença de Fabry assintomáticos. Foi realizado um estudo de campo transversal, observacional, descritivo, com análise quantitativa e qualitativa, à luz da bioética em médicos que diagnosticaram e trataram pacientes com a doença no contexto nacional e internacional, mediante questionário com perguntas fechadas validada por julgamento de especialistas; foi avaliada a aplicação dos princípios de não maleficência, justiça e sacralidade da vida na administração do tratamento enzimático para esses pacientes. A informação foi agrupada e processada com estatística descritiva. 83,33 % dos pesquisados consideraram que uma criança com doença de Fabry assintomática deve receber tratamento enzimático específico, independentemente de seu custo (justiça), além disso que o tratamento deve ser financiado pelo Estado para prevenir as complicações da doença. Isso foi reconhecido por 75 % dos médicos investigados (não maleficência). 66,66 % consideraram que a sacralidade da vida está em função de prevenir as complicações que condicionam a morte. Assim, com base na bioética principialista, justifica-se iniciar a terapia enzimática específica para tratar crianças com doença de Fabry assintomáticas.

Palavras-chave: doença de Fabry; doença de Fabry em crianças; terapia enzimática; bioética

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 exoglucosidasa α -galactosidasa A (α -Gal A) lisosomal (1), lo que genera la acumulación sistemática de globotriaosilceramida (GL3) y glucoesfingolípidos (GSL), principalmente en los lisosomas del endotelio vascular y en el plasma (2). Por esto se considera que esta enfermedad es una endotelopatía de origen enzimático, con compromiso multisistémico. La prevalencia de la enfermedad de Fabry clásica está estimada entre 1:8454 a 1:117:000 varones. Se han descrito más de ochocientas mutaciones asociadas a la enfermedad (3). Según algunos autores, esta enfermedad es un desorden huérfano panétnico (4), aunque un reciente sondeo en recién nacidos sugiere que la incidencia puede ser tan alta como 1: 3100 recién nacidos varones de cualquier raza (5). La patología clínica de la enfermedad de Fabry depende del o los órganos afectados (6).

Las mutaciones que causan virtualmente una nula actividad enzimática están asociadas a fenotipos clásicos severos y de temprana aparición, mientras que las mutaciones que conducen a una actividad enzimática residual están asociadas con fenotipos atenuados y de aparición tardía. Con frecuencia los síntomas típicos de presentación aparecen en la infancia y en la adolescencia y son, básicamente, de origen neurológico, e incluyen las acroparestesias y dolor neuropático, hipohidrosis, intolerancia al calor, al frío y al ejercicio, cornea vermicilata, angioqueratomas, síntomas gastrointestinales y proteinuria. En la edad adulta, los pacientes incluso sufren de sordera neurosensorial y manifestaciones cardíacas, renales y cerebrovasculares (7).

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. La actividad enzimática medida en leucocitos o fibroblastos está considerada con la prueba de oro para el diagnóstico de la enfermedad de Fabry en los pacientes masculinos. El análisis molecular de la enfermedad de Fabry es importante en los estudios de segregación

familiar, ya que permite el diagnóstico temprano de miembros de la familia con mutaciones patogénicas, lo que favorece un manejo adecuado de los síntomas de la enfermedad en estos individuos (8).

Durante muchos años, el tratamiento de la enfermedad de Fabry fue de tipo paliativo de acuerdo con los síntomas del paciente: hidratación con el fin de 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. De forma paralela, a partir de la década de los sesenta del siglo xx se inició la búsqueda de la terapia específica por sustitución de la enzima deficiente, la cual se concretó en la década de los noventa. En el 2002, la Food and Drug Administration de los Estados Unidos de América (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) autorizaron el uso de la enzima recombinante agalsidasa para el tratamiento específico de la enfermedad de Fabry, la cual debe administrarse cada quince 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). A la fecha, agalsidasa beta es la única terapia de reemplazo enzimático aprobada por la FDA para la enfermedad de Fabry (9).

El tiempo óptimo para iniciar la terapia de reemplazo enzimático (TRE) es controversial, aunque existe consenso en que el tratamiento debe iniciarse antes de que ocurra el daño orgánico irreversible (10). El tratamiento temprano de la enfermedad ha demostrado mejorar el pronóstico (11). Sin embargo, en los consensos no se ha aclarado el término *temprano* en el inicio del tratamiento (12). Algunos autores consideraron iniciar el tratamiento en varones clásicamente afectados entre las edades de seis a diez 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 escasos o débiles (12). Desafortunadamente, no existen estudios que definan los criterios

para iniciar el tratamiento en los niños. Hasta hace poco 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 evalúan de forma adecuada el 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. En la actualidad se desarrolla un protocolo de monitoreo de pacientes pediátricos Fabry que incluye la medición de la calidad de vida, del dolor y otros síntomas no específicos, así como de las tasas de filtración glomerular (TFG), la proteinuria y la función cardíaca. Sin embargo, aún no ha sido validado clínicamente. Los estudios de terapia enzimática (tanto con agalctidasa A como con agalctidasa B) han sido muy pequeños y las mediciones de la evolución no han sido lo suficientemente sensibles para demostrar con claridad la mejoría de los síntomas o el pronóstico a largo plazo (11).

Aún no se ha establecido la conducta a seguir con pacientes asintomáticos y con las mujeres portadoras, ni se ha respondido la pregunta de investigación: “¿Qué aspectos éticos estarían vinculados si no se inicia la terapia enzimática obtenida por ingeniería genética y costosa, cada quince 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?”.

Al analizar el problema desde el punto de vista bioético es necesario hacer referencia al principio de no maleficencia, el cual afirma, esencialmente, la obligación de no hacer daño intencionalmente. Se suele relacionar con la máxima hipocrática de *primum non nocere* (13). Citando a Diego García, Ferré (13) sostiene que el principio de no maleficencia es el fundamento de la ética médica.

Por su parte, el principio de 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,

así como proporcionarle los bienes y servicios que legítimamente puede reclamar (14).

Ciertamente, también hay razones de carácter religioso que justifican la inviolable dignidad del individuo y la “sacralidad” de su vida, pero, aun sin fundamentación religiosa alguna, la máxima del valor incondicionado e indisponible de la vida humana continúa basada sobre cimientos sólidos que no han podido verse afectados por aquella crítica que, posiblemente, ni siquiera ha sido percibida. 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: solo 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 (15).

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, más allá del 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. Estos fueron planteados por Ross en 1930 y se definen como deberes primariamente intuitivos, por los cuales se toma partido y para los que existe una obligación de actuar conforme a ellos a fin de 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, además, otros principios: santidad o sacralidad de la vida, dignidad, principio del permiso y principio de “igualdad de intereses” (16).

En razón a lo expuesto, se planteó como objetivo proponer un marco bioético para la administración de la terapia enzimática en niños con enfermedad de Fabry asintomáticos, a partir de los principios de justicia distributiva, no maleficencia y sacralidad de la vida.

Métodos

Tipo de estudio

Se presenta 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 la conformaron médicos que han diagnosticado y tratado pacientes con la enfermedad de Fabry en niños de Latinoamérica.

Procedimientos

Se diseñó un cuestionario con formato de preguntas cerradas que permitieron caracterizar la muestra (edad, sexo, especialidad, tiempo de ejercicio profesional y experiencia en pesquisa, diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad de Fabry), así como preguntas que permitieron evaluar la aplicación de los principios de no maleficencia, justicia y sacralidad de la vida. Los médicos pudieron escoger más de una opción de respuesta para evaluar de manera integrada la aplicación de estos principios en su práctica. El instrumento de recolección de datos fue validado por juicio de expertos.

Encuesta

Se solicitó el aval del Comité Independiente de Bioética para la Investigación del Centro Nacional de Bioética en Venezuela (CIBI-Cenabi). 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 2016 (17).

La encuesta fue enviada por vía electrónica a los médicos de Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Estados Unidos de América, México y Venezuela. Véase la encuesta en el Anexo.

Tratamiento estadístico

Los datos obtenidos se analizaron con métodos de estadística descriptiva, mediante la determinación de la media y la desviación estándar con intervalo

de confianza de 95 % y valor de α de 0,5 para la significancia estadística.

Resultados

La encuesta la respondieron doce médicos de Latinoamérica que habían participado en los cursos de formación y de educación médica continúa relacionados con la enfermedad de Fabry.

Evaluación de la aplicación del principio de no maleficencia

A fin de evaluar cuándo es el momento para el inicio de la terapia enzimática se presentaron tres opciones: a) cuando aparezcan los primeros síntomas de la enfermedad; b) cuando se obtenga el diagnóstico enzimático, aun cuando no haya síntomas; o c) cuando se obtenga el diagnóstico genético de la enfermedad, incluso cuando no hayan aparecido los signos de la enfermedad. Se encontró que cada una de las tres opciones obtuvo el 58,33 % de escogencia. Solo el 16,66 % de las opiniones de los médicos encuestados se refirió 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 de la encuesta).

También 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 de forma afirmativa a la pregunta 11, “¿considera usted que un niño con enfermedad de Fabry asintomático requiere recibir tratamiento enzimático específico?”, consideraron ambas opciones.

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

Evaluación de la aplicación del principio de justicia

La pregunta 11 permitió también evaluar en cuanto a la toma de decisión terapéutica que el 83,33 % de los médicos encuestados respondió afirmativamente. Solo 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, a fin de corroborar la respuesta obtenida se realizó la pregunta 14: “¿Considera usted que un niño con enfermedad de Fabry asintomático requiere recibir tratamiento enzimático independientemente del costo de dicho tratamiento?”; se encontró el mismo resultado.

Con la pregunta 15 se plantearon tres opciones de libre escogencia para que los médicos soporaran su respuesta afirmativa. Se encontró una variedad de respuestas: desde seleccionar una, dos o hasta tres de las opciones. Las opciones a (“todo paciente requiere recibir el tratamiento específico para su enfermedad independientemente del costo del mismo”), y b (“es deber del médico prevenir cualquier complicación de una enfermedad una vez que se diagnostica”) las seleccionaron ocho de diez médicos (66,66 %); la opción c (“todo paciente tiene derecho a recibir tratamiento específico para cualquier enfermedad que lo aqueje”) fue escogida por nueve de diez (75 %). El 50 % escogió las tres opciones en esta pregunta, y en el otro 50 %, tres especialistas y un neurólogo, escogieron las opciones a y b; un nefrólogo pediatra escogió las opciones b y c, y un médico internista consideró solo la opción c. Por otra parte, escogieron la opción 16b, “es necesario invertir en el tratamiento de enfermedades con mayor incidencia en la población”, la cual 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?”, la respondió

de forma afirmativa 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”) la escogió el 66,66 % de los médicos encuestados. La opción c (“todo paciente tiene derecho a recibir tratamiento específico para cualquier enfermedad que lo aqueje”) la seleccionó el 75 % de los médicos encuestados.

Finalmente, en la encuesta se colocó una pregunta abierta con el propósito de permitir a los médicos encuestados que expusieran algún aspecto importante para ellos que no hubiese sido considerado en la encuesta. La pregunta 18 la respondió el 50 % de los médicos encuestados (N = 6), y de ellos cinco consideraron que el sexo del paciente define el inicio de la terapia enzimática. A continuación, 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 pueden 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 esperaríamos 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 la década de los setenta, las relaciones entre seres humanos, las ciencias y la medicina sufrieron un cambio importante, ya que, junto con 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, la cual 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 (18). Ante esta nueva situación el juicio médico ya no solo depende del conocimiento científico, sino que debe incorporar el componente bioético, a fin de ofrecerle al paciente la atención que requiere de una manera más acorde a los tiempos actuales.

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 cuales sus tratamientos especializados han generado la necesidad de realizar un análisis bioético que se pueda considerar y analizar en el contexto de la enfermedad de Fabry.

Según Lantos (19), 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 en segundo lugar debe considerarse la distribución adecuada de los recursos de la sociedad: este asunto alcanza objetivos de justicia y eficiencia, así como de costos oportunos asociados con programas marginalmente exitosos y costosos.

Mijares *et al.* (20) 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 que trate con la administración del factor deficiente en paciente; la investigación arroja como resultado que la administración profiláctica de los factores de coagulación deficientes mejora el pronóstico y la calidad de vida.

La acumulación progresiva de complejos lipídicos incluyendo Gb3 y liso Gb3 en los tejidos ocurre antes de que se establezcan los síntomas clínicos en la niñez. Los niveles de Gb3 y liso Gb3 en plasma y en gota de sangre seca son un reflejo directo de su acumulación tisular y una aproximación de la aparición de la enfermedad. Aún no está claro cuando iniciar la terapia de reemplazo enzimático (21). En el 2003, Desnick *et al.* (22) recomendaron iniciar la terapia enzimática en todos los pacientes con enfermedad de Fabry, aunque debían resolverse importantes preguntas con 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 opinaron que la terapia enzimática debía considerarse en los pacientes con enfermedad de Fabry sometidos a tratamiento dialítico, debido a que estos tienen alto riesgo de complicaciones cardíacas y cerebrovasculares. Por tanto, puede ser beneficioso el inicio del tratamiento en las edades tempranas de la vida, con la terapia de reemplazo enzimático (23).

Evaluación de la aplicación del principio de no maleficencia

Los resultados obtenidos demostraron que no existe unificación de criterio en los médicos encuestados para iniciar la terapia enzimática en los pacientes con enfermedades hereditarias. En el caso específico de interés de este trabajo, se demostró con la pregunta 11 que el 83,33 % de los médicos encuestados consideraron que un niño con enfermedad de Fabry asintomático sí 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.

En el desarrollo de Beauchamp y Childress se tiende a identificar el principio de no maleficencia con la omisión de actos, pues esta “implica simplemente abstenerse intencionalmente de realizar acciones que puedan causar daño”. Las reglas de no maleficencia, por tanto, tienen el siguiente formato: “no harás x”. Por su parte, la identificación del principio de beneficencia con la acción efectiva es un poco más oscura, pues si bien se tiende a hacer esta relación en términos generales, pareciera ser que, en algunos casos, la beneficencia podría implicar “evitar o rechazar el daño o el mal” (24).

Se puede decir que en la enfermedad de Fabry la no maleficencia se ejerce con la aplicación de la terapia enzimática, y no al dejar de administrarla; es no hacer daño por acción y no por omisión. Diego Gracia (25) plantea que las decisiones sobre el cuerpo y la vida del niño y el joven deben tomarse siempre buscando su “mayor beneficio”, coincida este 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 solo un acto inmoral, sino también antijurídico. 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, pues 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 paciente y/o social de la familia.

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 derecho a recibir el tratamiento para cualquier patología que lo aqueje, independientemente de su costo, y es deber del médico indicar y aplicar dicho tratamiento a fin de prevenir complicaciones propias de la enfermedad.

El otro 50 % de los médicos discrimina entre las diferentes opciones, de manera que no es posible establecer una tendencia en las respuestas; se repite el hecho de que no existe consenso entre los médicos en relación con las razones bioéticas por la 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, así como la consideración bioética de mejorar la calidad de vida de unos pocos que padecen de una enfermedad rara uncausal 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 se enmarca dentro en la justicia utilitarista, la cual ofrece como principal virtud privilegiar la utilidad social, la cual prescribe la necesidad de dar al mayor número posible de individuos la satisfacción de su interés (bienestar o placer) sobre la utilidad individual (26).

En sanidad hay que aplicar la evaluación de las consecuencias y el principio de la diferencia. Según este 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, lo cual exige que se apliquen por igual y, por tanto, las generen las autoridades públicas (27).

En el campo de la bioética médica, el principio de justicia se refiere a igualdad, libertad y equilibrio en las relaciones humanas. Es un principio que implica la igualdad de derechos a los servicios de salud. El principio de justicia preconiza que toda atención y cuidado sea justo, funcional y eficiente. Así, su objetivo es garantizar la distribución justa, equitativa y universal de los beneficios de los servicios de salud (28).

En la encuesta presentada a los médicos tratantes de la enfermedad de Fabry, ninguna de las opciones relacionadas con el costo del medicamento fue escogida, lo que fundamenta las decisiones terapéuticas en el aspecto deontológico. 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 (29).

Evaluación de la aplicación del principio de sacralidad de la vida

El análisis de la aplicación de este 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”. Esta constituye una de las opiniones obtenidas de la pregunta 18 de la encuesta, y 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 de los que se disponga. La descripción de la enfermedad de Fabry clásica, 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 una mortalidad muy alta que puede entelecerse 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 el 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 al ser la terapia enzimática el tratamiento específico para la enfermedad de Fabry, con pocos efectos secundarios y bioquímicamente muy parecida a la enzima autóloga, su uso temprano aleja dicha opción de la distanasia, puesto que lo que se intenta con esto 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, algo santo, sagrado, contra lo que no puede ser atentado so pena de enfrentarse a Dios. Por santidad de vida se puede 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; y 5) que a cada ser vivo se le presume el derecho a la vida. Según Diego Gracia (27), estos cinco aspectos 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 (30), considera que calidad de vida debe contemplarse desde la reverencia y el respeto a esta como una extensión del propio respeto por su santidad. 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, a fin de reemplazar la función que sus riñones ya no pueden realizar. La sacralidad de la vida (como principio de la ética médica tradicional) y la calidad de la vida están presentes en los debates bioéticos actuales, principios que, lejos de estar en conflicto, son complementarios; uno de los desafíos principales del pensamiento bioético es proponer soluciones que los hagan compatibles, algo que los avances de la medicina y de las técnicas médicas hacen hoy muy factible (31).

Con base en lo 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 en la integridad biopsicosocial del paciente, respetando su autonomía y dignidad, se podrá mantener su vida con calidad.

Es por esto que, en el caso de la terapia para la enfermedad de Fabry clásica, la sacralidad de la vida no debe analizarse a partir de la administración o no de un tratamiento costoso en pacientes irreversibles, 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 asintomáticos

La enfermedad de Fabry reúne distintos aspectos de la medicina moderna, lo que incluye la prevención, el diagnóstico clínico, bioquímico y molecular, así como 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. 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, de manera que se le da 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 en cada paciente, su familia y la sociedad, todo esto 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 el 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 solo podrán anticiparse en nuevos pacientes a través del estudio en el tiempo de su evolución en los pacientes con esa misma mutación específica. A pesar de esto, 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; así, se puede decir que el principio que predomina es el de justicia, toda vez que más del 75 % de los encuestados está de acuerdo en que todo niño con enfermedad de Fabry clásica debe recibir tratamiento enzimático específico, independientemente del costo, financiado por el Estado, con base en la deontología médica para evitar complicaciones futuras y, de esa manera, aplicar la no maleficencia y garantizar la sacralidad de la vida.

Lo anterior en razón a que según el 75 % de los médicos encuestados todo paciente tiene derecho a 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 a un paciente Fabry clásico asintomático administrarle un tratamiento costoso muy específico que le permitirá reducir, evitar o controlar las complicaciones propias de su enfermedad, de modo que proyecte una mejor calidad de vida y aumente así su expectativa de vida. Es necesario hacer una mención especial en el caso de las niñas con enfermedad de Fabry clásica, en quienes, debido al mosaicismo genético, la enfermedad puede tener un curso diferente al de los varones con la misma mutación, por lo que en ellas la necesidad de tratamiento depende de diversos criterios, de modo que pueden, incluso, no necesitarlo en la infancia ni aún en la adultez. Así fue establecido en las respuestas de la pregunta 18 de la encuesta en lo relativo al principio 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 esta forma, tomar decisiones más adecuadas en cuanto al inicio temprano de la terapia en pacientes asintomáticos.

Conclusiones

Es importante sentar las bases bioéticas en las guías de tratamiento de la enfermedad de Fabry, en el propósito de realizar un tratamiento digno y respetuoso de los derechos de los pacientes, administrado de manera justa, lo cual permita generar el menor daño posible a los pacientes y a sus familiares, así como promover una mejor calidad de vida, más allá de las indicaciones estrictamente biológicas y médicas. Además, a fin de estar en capacidad de prevenir las manifestaciones clínicas conocidas de esta enfermedad que, como se ha mencionado, afectan a todo el organismo y generan una alta morbimortalidad.

En fin, 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 clásica asintomáticos.

Referencias bibliográficas

- Ishii S, Taguchi A, Okino N, Ito M, Maruyama H. Determination of globotriaosylceramide analogs in the organs of a mouse model of Fabry disease. *J Biol Chem*. 2020; en prensa; RA 120.012665. <https://www.jbc.org/cgi/doi/10.1074/jbc.RA120.012665>
- Nobuhiro M, Eiichi A, Kohji M, Ryouhei Y, Noboru F, Kaku T, *et al*. A carboxy-terminal truncation of human α -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.
- Klingelhöfer D, Braun M, Seeger-Zybok R, Quarcoo D, Brüggmann D, Groneberg D. Global research on Fabry's disease: demands for a rare disease. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;00:e1163. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1163>
- Pastores GM, Thadhani R. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Lancet*. 2001;358:601-3.
- Pintos-Morell G, Beck M. Fabry disease in children and the effects of enzyme replacement treatment. *Eur J Pediatr*. 2009;168:1355-63. [10.1007/s00431-009-0937-9](https://doi.org/10.1007/s00431-009-0937-9)
- 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.
- Acevedo O, Gago MF, Miltenberger- Miltenyi G, Robles A, Costa M, *et al*. Natural history of the late-onset phenotype of Fabry disease due to the p.F113L mutation. *Mol Gen Metab Rep*. 2020;22:100565.
- Varela P, Mastroianni G, Motta F, Martin R, Turaca L, Ferre H, *et al*. Correlation between GLA variants and alpha-galactosidase A profile in dried blood spot: an observational study in Brazilian patients. *Orphan J Rare Disease*. 2020;15:30.
- Germain D, Foukhoux A, Decramer S, Tandieu M, Pellet P, Fila M, *et al*. Consensus recommendation for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in pediatric patients. *Clinical Genet*. 2019;96:107-117.
- Wijburg F, Bénichou B, Bichet D, Clarke L, Dostalova G, Fainboim A, *et al*. Characterization of early disease status in treatment-naïve male pediatric patients with Fabry disease enrolled in a randomized clinical trial. *Plos One*. 2015;10(5):e0124987. [10.1371/journal.pone.0124987](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124987)
- Najafian B, Mauer M, Hopkin RJ, Svarstad E. Renal complications of Fabry disease. *Ch Pediatr Nephrol*. 2013;28(5). [10.1007/s00467-012-2222-9](https://doi.org/10.1007/s00467-012-2222-9)
- 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. [10.1186/s13023-015-0253-6](https://doi.org/10.1186/s13023-015-0253-6)
- Ferre J. Los principios de la bioética. Cuadernos del programa regional de bioética 1998(7):37-62.
- Gafo J. Los principios de justicia y solidaridad en bioética. *Cuad Pr Reg Bioet*. 1998;(6):11-56.
- Thomas H. De Hipócrates a Kevorkian: ¿hacia dónde va la ética médica? En *Imago hominis*. Institut für Medizinische Anthropologie und Bioethik. 2000;VII:49-58.
- Castillo-Valery A. Bioética. Caracas: Disinlimed; 2006.
- 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.
- Casado M. ¿Por qué bioética y derecho? *Act Bioet*. 2002;VIII(2):183-93.
- 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. [10.1002/ddrr.133](https://doi.org/10.1002/ddrr.133)
- Mijares ME, 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.
- Kritzer A, Suddharth A, Leestma K, Bodamer O. Early in classical Fabry disease normalizes biomarkers in clinically asymptomatic pediatric patients. *Mol Gens Met Rep*. 2019;21:100530.
- 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.
- 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.

24. Cereceda-Martínez M. Las estrategias prudenciales de cuidado y respeto en la teoría de Alfonso Gómez-Lobo: relaciones entre normas afirmativas y negativas, acción y omisión, principios de beneficencia y no maleficencia. *Prax Filos.* 2019;49:129-150.
25. Gracia D. Bioética y pediatría. *Bioet. Cuad Pr Reg Bioet.* 1997;5:85-102.
26. 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; pp. 103-133.
27. Gracia D. El marco del debate: la justicia sanitaria. En *Ética en medicina. La relación médico-paciente. Justicia sanitaria.* Caracas: Centro Nacional de Bioética; 2001; pp. 243-65.
28. Campos A, Rezende de Oliveira D. La relación entre el principio de autonomía y el principio de beneficencia (y no maleficencia) en la bioética médica. *Rev Br Est Pol.* 2017;115:13-45.
29. Gracia D. ¿Qué es un sistema justo de servicios de salud? Principios para la asignación de recursos escasos. *Bol Sanit Panam;* 1990;108(5-6); 570-85.
30. Gracia D. Introducción a la bioética. Bogotá: Editorial El Buho; 2001, pp. 34-35.
31. Agazzi E. El estatuto epistemológico de la bioética. *Arbor.* 2019;195 (792):a500. [https:// doi.org/10.3989/arbor.2019.792n2001](https://doi.org/10.3989/arbor.2019.792n2001)

Anexo 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. La encuesta es voluntaria y gratuita; la información obtenida tiene carácter estrictamente científico y no será divulgada la identidad de quien la responde. 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	Especialista	¿Cuál?
3. Años de médico:		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 o tratado			
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 o tratado			

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?

Sí

No

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 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

<p>14. ¿Considera usted que un niño con enfermedad de Fabry asintomático requiere recibir tratamiento enzimático independientemente del costo de dicho tratamiento?</p>	<p>Sí</p>	<p>No</p>
<p>15. Si su respuesta a la pregunta anterior es “sí”, señale con X en el cuadro la o las razones de su afirmación:</p> <p>a. Todo paciente requiere recibir el tratamiento específico para su enfermedad independientemente del costo del mismo</p> <p>b. Es deber del médico prevenir cualquier complicación de una enfermedad una vez que se diagnostica</p> <p>c. Todo paciente tiene derecho a recibir tratamiento específico para cualquier enfermedad que lo aqueje</p>		
<p>16. Si su respuesta a la pregunta 14 es “no”, señale con X en el cuadro la o las razones de su negativa:</p> <p>a. El excesivo costo del tratamiento para una enfermedad muy poco frecuente</p> <p>b. Es necesario invertir en el tratamiento de enfermedades con mayor incidencia en la población</p>		
<p>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?</p>		

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