

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

FABRY DISEASE IN ASYMPTOMATIC PEDIATRIC PATIENTS. BIOETHICAL ASPECTS OF ENZYME THERAPY.
DOENÇA FABULOSA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS ASSINTOMÁTICOS. ASPECTOS BIOÉTICOS DA TERAPIA ENZIMÁTICA.

Jacobo José Villalobos Azuaje¹, Maritza Padrón-Nieves²

Fecha de recepción: 09.02.2020

Fecha de aceptación: 10.04.2020

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 α 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.

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 α 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 principalist 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.

¹ Doctor. M.Sc. en Bioética. Profesor titular Cátedra de Fisiología. Escuela de Medicina Luis Razetti. Universidad Central de Venezuela. E-mail: villazu@gmail.com. Tlf.: 0416-6209844 / 0212-6053415.

² Maritza Padrón-Nieves. Dr. Profesor Titular Cátedra de Farmacología y Toxicología. Escuela de Medicina Luis Razetti. Universidad Central de Venezuela. e-mail: mapa2111@gmail.com.

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 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 lo que se considera que esta enfermedad es una endoteliopatía de origen enzimático, con compromiso multisistémico. La incidencia está estimada en 1:40.000.⁽³⁾ Según algunos autores, esta enfermedad es un desorden huérfano pan-étnico con una incidencia de 1:117.000 nacidos vivos⁽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⁾

Los pacientes de sexo masculino, con baja o casi ninguna actividad enzimática de *galactosidasa A*, muestran el fenotipo que se denomina Clásico de la enfermedad⁽⁷⁾; 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 (córnea 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.⁽⁵⁾

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 puede presentar valores reducidos o normales, este ensayo no es de utilidad y se debe recurrir al estudio genético.⁽⁸⁾

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).⁽⁹⁾

El tiempo óptimo para iniciar la terapia de reemplazo enzimático (TRE) es controversial, aunque existe consenso de 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 6 a 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 escasos o débiles.⁽¹²⁾ 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 evalúan 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 que 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, pero 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 suficientemente sensibles para demostrar claramente la mejoría de los síntomas o el pronóstico a largo plazo. ⁽¹¹⁾

A la fecha, 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 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?”

Al analizar el problema desde el punto de vista bioético hay que hacer referencia al principio de no maleficencia que 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, y 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 aún 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: 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. ⁽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 son definidos como deberes primariamente intuitivos, por los cuales se toma partido, y para los que existe una 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 además otros principios: santidad o sacralidad de la vida, dignidad, principio del permiso y principio de “igualdad de intereses”. ⁽¹⁶⁾

Por lo anteriormente 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 estuvo conformada por 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, y preguntas que permitieron evaluar la aplicación 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.

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.

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 α de 0,5 para la significancia estadística.

RESULTADOS

La encuesta fue respondida por 12 médicos de Latinoamérica que habían participado en los cursos de formación y de educación médica continua relacionados con la enfermedad de Fabry.

Evaluación de la aplicación del Principio de No Maleficencia.

Para evaluar cuando es el momento para el inicio de la Terapia Enzimática, se presentaron 3 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, 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 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).

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.

Finalmente, se encontró que dos médicos neuropediatras encuestados (16,66%) 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”*. (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 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, para 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?”*, encontrándose el mismo resultado.

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. Las opciones a *“Todo paciente requiere recibir el tratamiento específico para su enfermedad independientemente del costo del mismo”*; y la opción b, *“Es deber del médico prevenir cualquier complicación de una enfermedad una vez que se diagnostica”* fueron seleccionadas 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%, tres especialistas, un neurólogo escogió las opciones a y b; un nefrólogo pediatra escogió las opciones b y c. un médico internista consideró sólo la opción c. Por otro lado, 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 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 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.⁽¹⁸⁾ 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 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⁽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, eficiencia, y 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 ser tratada 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.

De acuerdo con Mehta⁽²¹⁾ 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 aquellos tratamientos paliativos (diálisis, trasplante renal, marcapaso), seguimiento institucional de los eventos isquémicos cerebrales, el apoyo de servicio social y la pérdida de la productividad. En 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 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. Por lo que 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 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.

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.⁽²⁴⁾ 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⁽²¹⁾ 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. 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 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 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. ⁽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, y esto exige que se apliquen por igual, y que por tanto estén generadas por las autoridades públicas. ⁽²⁷⁾ 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. ⁽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⁾

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⁽²⁵⁾, 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 tomo a los temas de justicia bioética.

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”*, 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 atentar 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 ⁽²⁶⁾ 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 ⁽³⁰⁾ 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. 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. ⁽³¹⁾

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.

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. 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 su evolución en 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.

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.

CONCLUSIONES.

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 afectan a todo el organismo y generan una alta morbimortalidad.

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 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.
- 3.- Schiffmann GJ, Murria D, Treco P, Daniel M, Sellos-Moura J, Myers M et al. Infusion of α -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
- 8.- Lemansky M, Bishop DF, Desnick DJ, Hasilik A, von Figura K. Synthesis and Processing of α -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.- 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.
- 11.- 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.
- 12.- 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.
- 13.- Ferre J. Los principios de la bioética. Cuadernos del programa regional de bioética 1998(7): 37-62.
- 14.- Gafo J. Los principios de justicia y solidaridad en bioética. Cuadernos del programa regional de bioética 1998(6): 11-56.
- 15.- 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.
- 16.- Castillo Valery A. Bioética. Caracas: DISINLIMED; 2006.

- 17.- 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.
- 18.- Casado M. ¿Por qué Bioética y Derecho? *Acta Bioethica* (2002); año VIII (2):183-93
- 19.- 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.
- 20.- 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
- 21.- Mehta A. New developments in the management of Anderson-Fabry disease. *Q J M* 2002; 95:647- 53.
- 22.- 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.
- 23.- 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.- 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
- 25.- Gracia D. Bioética y Pediatría. *Bioética. Cuadernos del programa Regional de Bioética* (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. p. 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. Módulo 3(2001)243-65.

28.- Bertomeu M, Vidiella G. Persona moral y derecho a la salud. Bioética. Cuadernos del Programa Regional de Bioética. (1997);2: 49-65.

29.- 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.

30.- Gracia D. Introducción a la Bioética. Bogotá: Editorial El Búho. 2001. p. 34-35.

31.- 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>.

**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 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		Especialista		¿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 <input type="checkbox"/> b.- a partir del momento en que aparezcan los primeros síntomas de la enfermedad <input type="checkbox"/> c.- a partir del momento en que aparezcan las complicaciones de la enfermedad <input type="checkbox"/> d.- a partir del momento en que se realice el diagnóstico enzimático de la enfermedad a pesar de que NO tenga síntomas <input type="checkbox"/> e.- a partir del momento en que se haga el diagnóstico enzimático de la enfermedad a pesar de que NO tenga signos <input type="checkbox"/> f.- a partir del momento en que se realice el diagnóstico enzimático de la enfermedad a pesar de que NO tenga complicaciones <input type="checkbox"/>					

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, 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	Si	No
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

independientemente del costo de dicho tratamiento?		
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. <input type="checkbox"/>		
b.- Es deber del médico prevenir cualquier complicación de una enfermedad una vez que se diagnostica. <input type="checkbox"/>		
c.- Todo paciente tiene derecho a recibir tratamiento específico para cualquier enfermedad que lo aqueje. <input type="checkbox"/>		
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 <input type="checkbox"/>		
b.- es necesario invertir en el tratamiento de enfermedades con mayor incidencia en la población. <input type="checkbox"/>		
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?		

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