



Consideraciones bioéticas sobre el tratamiento enzimático de la enfermedad de Fabry clásica

Jacobo Villalobos ¹.
Maritza Padrón Nieves ².

¹Médico Internista y Nefrólogo Prof. Asistente Cátedra de Fisiología Escuela Luis Razetti. Facultad de Medicina, UCV villazu@yahoo.com

²Lic. en Biología. M.Sc. Farmacología Prof Agregado. Cátedra de Farmacología. Escuela Luis Razetti. Facultad de Medicina, UCV. Miembro del Centro Nacional de Bioética (CENABI)

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 12 de Diciembre del 2007 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

En el presente trabajo se realiza un análisis bioético de la enfermedad de Fabry Clásica, la cual es una enzimopatía congénita ligada al cromosoma X, para la que se utiliza un tratamiento de terapia de reemplazo enzimático que es muy costoso. Una vez que se describen los aspectos etiológicos, clínicos y de tratamiento de la enfermedad, se detallan los hechos éticos relevantes del caso bajo el enfoque de los principios involucrados en la atención de salud con la consiguiente reflexión al respecto.

PALABRAS CLAVE: enfermedad de Fabry Clásica, análisis bioético, justicia distributiva.

BIOETHICS CONSIDERATIONS ABOUT ENZYMATIC TREATMENT

SUMMARY

This paper analyzes bioethical aspects related to Fabry's disease Classic, a congenital enzymopathy linked to the X chromosome, whose treatment consisting of enzymatic replacement, is very costly. Ethical aspects in relation to this are discussed in the light of principles involved in health care.

KEY WORDS: Classic Fabry's disease, bioethical analysis, distributive justice.

CONSIDERACIONES BIOÉTICAS SOBRE EL TRATAMIENTO ENZIMÁTICO DE LA ENFERMEDAD DE FABRY CLÁSICA

INTRODUCCIÓN

La Bioética en el contexto de la genética posibilita un nuevo campo de análisis extenso. Por una parte, está la ética de la investigación genética, que involucra: la investigación terapéutica y la no terapéutica en humanos, lo cual supone la fundamentación y el ejercicio de criterios éticos que comprometen al investigador hacia el respeto por los sujetos de investigación, y por otro lado, comprende el análisis de las repercusiones, que en materia social suscitan las posibilidades del diagnóstico y la prevención de enfermedades. En los últimos años la comunidad científica ha avanzado en la asimilación de estos conceptos, incorporando en su propia dinámica elementos en los que la genética se ve implicada con la justicia, la antropología y la sociología. De acuerdo a Potter (1971), esto es lo que busca la bioética, la integración de la Ciencia con las Humanidades (1). En los últimos veinte años, se ha utilizado el análisis bioético como una forma de evaluar situaciones médicas, en donde además de considerar los aspectos técnicos, se toman en consideración los principios involucrados en la atención en salud tales como la autonomía, beneficencia, no maleficencia, justicia distributiva, confidencialidad, privacidad, sacralidad y calidad de vida, entre otros (2).

La Bioética es una rama de la filosofía que reflexiona sobre el "deber ser". Así, es una disciplina que permite tomar decisiones prudentes en condiciones de incertidumbre. Debido a que la medicina, no es una ciencia exacta, los profesionales de la salud deben tomar decisiones probabilísticas en la clínica, incluso entre cursos de acciones morales. Es por esto que el análisis bioético aporta una metodología, que permite fundamentar sus decisiones (3).

Este tipo de análisis pretende hacer a la Medicina, cada vez más tecnificada, en una disciplina más humana. Como ejemplo, los últimos descubrimientos genéticos y los trabajos realizados en la primera parte del proyecto genoma humano poseen serias implicaciones bioéticas, y a su vez repercusiones económicas, sociales y culturales (4).

En este contexto, este trabajo presenta un análisis desde el punto de vista ético sobre la enfermedad de Fabry Clásica, que es una enzimopatía congénita ligada al cromosoma X, con alta morbilidad, para la que se utiliza un tratamiento de terapia de reemplazo enzimático muy costoso para un número muy reducido de pacientes.

ASPECTOS GENÉTICOS Y CLÍNICOS

Enfermedades de Depósito Lisosomal

Las Enfermedades de Depósito Lisosomal (EDL) son una familia de más de 30 desórdenes, que son el resultado de diferentes defectos en los lisosomas, los cuales son organelos celulares que degradan macromoléculas en constituyentes básicos tales como: péptidos, amino ácidos, monosacáridos, ácidos nucleicos y ácidos grasos. Son desórdenes caracterizados por deficiencia de una sola enzima lisosomal y la consecuente acumulación de su sustrato en el organelo. (5). La enfermedad de Fabry, es una enzimopatía de depósito lisosomal, ligada al cromosoma X, caracterizada por la deficiencia de la α - galactosidasa (α - GAL A), una enzima encargada de la degradación dentro del lisosoma de globotriaosilceramida.(Gb3) Como resultado del defecto en dicha enzima, se acumulan de forma sistemática, principalmente en los lisosomas del endotelio vascular y en el plasma, moléculas de Gb3 y glucoesfingolípidos con residuo α -galactosil terminal (6). La Enfermedad de Fabry se ha clasificado en: variante cardiaca, variante renal y Clásica, siendo ésta última la más frecuente.

Aspectos genéticos de la enfermedad de Fabry

Se ha clonado el ADN de la α - galactosidasa humana que codifica la secuencia proteica completa de la enzima. La secuencia genómica de 14Kb ha sido ubicada en el brazo largo del cromosoma X (Xq22.1); contiene 7 exones que codifican 429 aminoácidos, incluyendo el péptido señal de 31 residuos en el extremo amino terminal (6,7). Se ha demostrado que diferentes mutaciones en los genes estructurales lisosomales favorecen la heterogeneidad observada en la expresión clínica de estas enfermedades. Por ejemplo, una mutación en un gen que codifica para una enzima lisosomal puede causar pérdida total de la actividad enzimática mientras que otras mutaciones en el mismo gen puede resultar en solamente una alteración parcial de la actividad enzimática y una manifestación clínica menos severa (5).

Aspectos clínicos

La incidencia de la enfermedad de Fabry está estimada en 1:60.000 en hombres (8). Para el 2003 se estimaba la existencia de 5.000 pacientes con esta enfermedad en los Estado Unidos (9). Otros autores señalan que esta enfermedad es un desorden huérfano pan-étnico con una incidencia de 1:117.000 hombres. Sin embargo, la frecuencia puede estar subestimada debido a que algunos pacientes con actividad enzimática residual, pueden padecer la enfermedad, presentando principalmente anormalidades cardíacas hasta en un 3.9% de los pacientes evaluados (10). La presentación clínica de la enfermedad de Fabry depende del (los) órgano (s) afectado (s). Por ser una endotelopatía, constituye una enfermedad sistémica, afectando principalmente a la piel, corazón, riñón y sistema nervioso central. Desde el punto de vista clínico, los pacientes inician su sintomatología en la infancia, caracterizada por acroparestesias, que son dolores urentes en manos y pies, incapacitantes, que se exacerban con el calor ambiental, corporal o en situaciones de estrés; durante la adolescencia, se inicia el compromiso renal manifestado principalmente por proteinuria, la cual evoluciona al síndrome nefrótico, y termina en insuficiencia renal crónica terminal que conlleva a diálisis (11). A partir de la tercera década de la vida, el paciente presenta cardiopatía, caracterizada por trastornos del ritmo cardiaco y/o cardiopatía isquémica precoz e insuficiencia cardiaca (12); además el paciente puede de forma precoz, desarrollar enfermedad isquémica cerebral. Por otra parte, la enfermedad también se caracteriza por anhidrosis, lo que conlleva a sofocamiento y pérdida de la capacidad de regulación del calor corporal (13); la hipohidrosis se ha considerado como una alteración del sistema nervioso autónomo a nivel de las glándulas sudoríparas (acroparestesias). MacDermont y MacDermont (2001) estudiaron 98 hombres con la enfermedad de Fabry y en 93 (95%) de ellos se observó dolor neuropático con un promedio de 5 puntos (en la escala de dolor de 0 a 10). Las complicaciones cerebrovasculares

estuvieron presentes en el 24,2% de los individuos estudiados. La hipoacusia sensorineuronal para sonidos de alta frecuencia se encontró en el 78% de las audiometrías. Igualmente, German (2000) investigó la función coclear en 22 varones homocigotos (con edades entre 19 y 64 años) con enfermedad de Fabry Clásico, llegando a las mismas conclusiones. Se observó además, hipoacusia para tonos de alta frecuencia en 7 de los 10 pacientes restantes, sin compromiso clínico, a pesar de ser jóvenes al momento del examen. La incidencia parece estar significativamente aumentada en pacientes con daño renal ($P < 0,01$), o daño cardíaco ($P < 0,01$), mientras que no hallaron correlación con la hipertrofia ventricular izquierda (13). Al examen físico, se observan angioqueratomas, predominantemente a nivel umbilical, hipogastrio y en genitales externos. Es evidente que el paciente con enfermedad de Fabry Clásico, presenta desde muy temprana edad una disminución de su calidad de vida, la cual va empeorando con los años, en la medida que van apareciendo las complicaciones, hasta alcanzar la muerte entre los 30 a 40 años de edad, principalmente por causas renales o cardiovasculares. Es importante hacer notar, que esta enfermedad fue descrita en 1898 de manera independiente por Anderson y Fabry, y todo el siglo XX transcurrió en la búsqueda de su tratamiento específico, debido a que los pocos casos diagnosticados eran tratados paliativamente para aliviar el dolor generado por las acroparestesias, los síntomas cardíacos y neurológicos y el uso de diálisis como tratamiento sustitutivo de la función renal, lo cual contribuyó a mejorar la sobrevida de estos pacientes. A partir de la década de los sesenta se iniciaron las investigaciones orientadas a la obtención de la enzima específica, que estaba o no deficiente en el lisosoma (15).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE FABRY. TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO.

Para el 2001, ya se habían descrito más de 4.000 enfermedades genéticas, dentro de las cuales se encuentran los errores innatos del metabolismo. De éstas, muchas son incapacitantes o fatales y la mayoría no tienen tratamiento farmacológico. En la actualidad, la Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE) se considera como la alternativa más viable a corto plazo para el tratamiento de enfermedades de origen genético (16). Estudios piloto con TRE, en hombres con enfermedad de Fabry Clásico, comprendieron la administración endovenosa, tanto de una dosis única de plasma fresco que contenía α -GAL A activa como una dosis única de enzima placentaria parcialmente purificada (17). Estos estudios demostraron que la enzima así obtenida, podía disminuir el nivel de globotriasilceramida (Gb3) acumulado en el plasma. Entre 1973 y 1979, un grupo de investigadores, administraron la enzima obtenida de placenta humana, de plasma o de bazo en 6 pacientes. En todos ellos se evaluó la concentración de Gb3 circulante, la cual se redujo transitoriamente sólo por 48 horas. En estas investigaciones no se determinaron los efectos de α -GAL A en los niveles titulares de Gb3 (18). Desnick y colaboradores (1979) en un estudio posterior, administraron a cada uno de dos hermanos afectados, 6 dosis de α -GAL A, purificada de tejido esplénico o plasma en un período de 3 meses. La enzima de origen esplénico fue depurada rápidamente de la circulación (tiempo de vida media de 10 minutos), disminuyendo transitoriamente la concentración plasmática de Gb3, mientras que la enzima derivada del plasma, la cual es alta en residuos de ácido siálico, tuvo una depuración más lenta (tiempo de vida media de 70 minutos) y mayor disminución de Gb3 circulante. Posteriormente, en 1980 observaron que dos dosis de la enzima derivada del plasma administrada en forma interdiaria, reducían a niveles normales, el nivel de sustrato plasmático. Estos estudios demostraron la viabilidad de TRE para la enfermedad de Fabry Clásico, siendo el obstáculo principal la dificultad

para producir la enzima purificada en cantidad suficiente. La viabilidad del tratamiento de la enfermedad de Fabry con la TRE con α -GAL A, se basa en el hecho de que las enzimas lisosomales que utilizan el sistema de transporte del aparato de Golgi al compartimiento prelisosomal, son secretadas por las células y con frecuencia recaptadas por los receptores de manosa-6-fosfato de la superficie celular retornando la enzima al lisosoma por endocitosis. El estudio de Schiffmann y colaboradores (2000) utilizando TRE con α -GAL A, en pacientes con enfermedad de Fabry, demostró que ésta enzima obtenida de fibroblastos humanos, es segura y bien tolerada a cualquier dosis. Actualmente, se utiliza Agalsidasa B, para el tratamiento enzimático específico de esta enfermedad, la cual se obtiene por ingeniería genética en oocitos de hamster chino; fue autorizada por la FDA en el año 2002 para su uso terapéutico. En Venezuela, se viene administrando este tratamiento desde el 13 de mayo de 2003, una vez que se obtiene el respectivo Consentimiento Informado por parte del paciente. Actualmente, el estado venezolano, a través del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS), adquiere y distribuye la enzima liofilizada, y es administrada cada 15 días en instituciones médico-asistenciales (3 pacientes en el hospital Domingo Luciani de Caracas, y un paciente en el hospital Adolfo Pons de Maracaibo - Estado Zulia). De acuerdo a la información bibliográfica relacionada con el tratamiento de reemplazo enzimático para la enfermedad de Fabry, los efectos secundarios son poco frecuentes, y sólo se han descrito durante las infusiones; en nuestro país hemos cuantificado dos efectos secundarios desde el año 2003: tos y disnea, los cuales estuvieron asociados a la velocidad de la infusión del medicamento, revirtiéndose totalmente al reducir la velocidad de infusión; en general la enzima infundida es bien tolerada por los pacientes, y no se han descrito consecuencias terapéuticas a largo plazo.

ASPECTOS ÉTICOS RELEVANTES

Una vez conocidas las características de la enfermedad de Fabry Clásico y la existencia de su tratamiento específico, se plantean las siguientes interrogantes bioéticas: 1.- ¿Se justifica la no aplicación de un tratamiento específico para una enfermedad incapacitante con alta mortalidad a temprana edad, sólo por razones económicas?; 2.- ¿Están los intereses del colectivo por encima de la vida de pacientes jóvenes, potencialmente productivos, si se les trata a tiempo?; 3.- ¿Existe una verdadera justicia distributiva en la utilización de los recursos económicos y científicos en la administración sanitaria en Venezuela?. Para tratar de dar respuesta a estas interrogantes se analizarán desde el punto de vista de los principios bioéticos.

El Principio de Beneficencia entendido como parte del ¿quehacer de los profesionales de las ciencias de la salud, cuyos actos tienen como finalidad principal el promover el bien del semejante, ya que la relación que se establece es una relación de ayuda que está dirigida a producir el bien?, (19) está perfectamente establecido en este caso, toda vez que ha existido una línea de investigación amplia, tendiente a buscar el tratamiento enzimático específico de estos pacientes, lo cual ha permitido mejorar su Calidad de Vida así como la de sus familiares, ¿evitando o disminuyendo el deterioro de las condiciones físicas o psicológicas?; con este tratamiento se permite ¿promover el alivio del dolor y del sufrimiento? (19), ya que existen evidencias de la disminución y desaparición de las acroparestesias que estos pacientes padecen, permitiéndoles reducir la ingesta de analgésicos y desarrollar más y mejor actividad física. No deja de ser alentador y a la vez emocionante, el hecho de que con este tratamiento los pacientes puedan sudar y transpirar, detalle que para quienes no sufrimos de esta enfermedad pueda ser algo cotidiano, pero que para quienes nunca han sudado y sufren de sofocamiento, el hacerlo les

mejora su calidad de vida y los hace sentir menos enfermos. La aplicación del tratamiento enzimático a pacientes con enfermedad de Fabry Clásico, se rige por el Principio de Autonomía, toda vez, que los pacientes son informados de los riesgos y beneficios, y son ellos quienes mediante consentimiento informado deciden y autorizan que se les administre el tratamiento, el cual permite aumentar su expectativa y calidad de vida, garantizando la Santidad de la Vida. Una vez conocida la existencia de un tratamiento específico, no es ético no suministrarlo a quien lo necesita. Por supuesto, la terapia enzimática es un tratamiento muy costoso, debido a la tecnología requerida para su obtención que involucra proteómica, cultivo celular, recombinación de ADN, liofilización, además de los costos de comercialización. En cuanto a Justicia Distributiva o Sanitaria se debe analizar en primera instancia qué es Justicia, y cómo ésta participa en los servicios de salud. De acuerdo a Diego Gracia ¿el sentido primario y elemental del término justicia es el de corrección o adecuación de algo con su modelo. Justo significa, en este primer sentido, lo que se ajusta al modelo?. A lo largo de la historia se han dado diversas interpretaciones al término justicia, como proporcionalidad natural, libertad contractual, igualdad social y bienestar colectivo (20). ¿La teoría de la justicia es entendida en el mundo occidental como proporcionalidad natural, considerando que es una propiedad natural de las cosas, y en tanto que naturales, las cosas son justas, y cualquier tipo de desajuste constituye una desnaturalización?. ¿Aristóteles utilizó profusamente la idea pitagórica de que la justicia consiste en igualdad o proporcionalidad matemática. élos pitagóricos compararon la justicia con los números puros. La justicia es ajustamiento, pero ajustamiento puramente formal; es el canon de la moralidad, carente de contenido alguno. Las acciones humanas son morales si se ajustan, si están ajustadasí (21). ¿En 1690 John Locke describió los derechos primarios que todo ser humano tiene por el mero hecho de serlo. Se trata de los llamados derechos humanos civiles y políticos: el derecho a la vida, a la salud o integridad física, a la libertad y a la propiedad, además del derecho a defenderlos cuando los considere amenazados?. La justicia social se logra a través del pacto social en el que participan los derechos individuales de cada ser humano, en el marco de un ? consenso de normas de lo justo y de lo injusto? Según Locke, el único objeto del Estado ?es permitir el ejercicio de los derechos naturales a la vida, la salud, la libertad y la propiedad?. ¿Este modelo para enfocar el problema de la justicia distributiva ha tenido una enorme repercusión de todo el pensamiento liberal y en particular en el de los economistas clásicos. Para el pensamiento liberal el mercado sanitario debe regirse, como los demás, por las leyes del libre comercio, sin intervención de terceros, la relación médico-paciente ha de acomodarse a los principios del libre mercado y no debe estar mediada por el Estado.? Esto conlleva al mantenimiento de la no universalidad de la política de Salud Pública, puesto que la atención sanitaria está supeditada a la condición socio-económica del paciente, dando origen a las instituciones de beneficencia, orientadas a la atención de los pacientes con menores o sin recursos económicos. ¿Ante los posibles excesos del Estado benefactor, los nuevos liberales volvieron a la tesis de que la salud es un derecho individual que debe ser protegido por el Estado, pero sólo negativamente; es decir, el Estado tiene la obligación de impedir que alguien atente contra la integridad corporal de las personas, pero no de procurar asistencia sanitaria a todos los ciudadanos? (22). De acuerdo con el marxismo, éla justicia distributiva no es adecuada si no da a cada uno según sus necesidades; sólo así pueden coincidir la justicia con la igualdad?. ¿Si el liberalismo descubrió el derecho a la salud, el socialismo revela el derecho a la asistencia sanitaria. El primero es negativo, ya que es previo al contrato social y el Estado no puede hacer otra cosa que protegerlo; por el contrario, el segundo es un derecho positivo y el Estado tiene que llenarlo de contenido. El primero es una especificación del principio de libertad, en tanto

que el segundo se deduce del principio de igualdad.? Surgen así los seguros o programas de atención sanitaria para grupos humanos, y modelos de sistemas nacionales de salud como el liberal (norteamericano), el socializado (británico) y el intermedio (alemán) (23). El último enfoque fue interpretar la justicia como bienestar colectivo. Según Rawls, una sociedad no puede considerarse justa a menos que cumpla con el principio de que todos los valores sociales (libertad y oportunidad, ingresos y riquezas, así como las bases sociales y el respeto de sí mismo) sean distribuidos equitativamente, a menos que una distribución desigual o de todos estos valores redunde en una ventaja para todos, en especial para los más necesitados (24).

La Justicia Sanitaria tiene dos dimensiones el respeto de los principios morales, y otra que es la maximización de las consecuencias buenas de los actos. Este último, ha sido elaborado fundamentalmente por economistas, los cuales plantearon que el gasto sanitario, como cualquier otro, debía efectuarse de acuerdo con las leyes de la racionalidad económica. Sin embargo, el abordaje tradicional del análisis de costos-beneficios excluye consideraciones formales de efecto distributivo, del tipo de la equidad y la justicia (20). Por lo antes mencionado se puede plantear que la aplicación del tratamiento enzimático específico en los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Fabry Clásica, permite garantizar la Santidad de la Vida, y mejorar la Calidad de Vida de los pacientes y sus familiares, al igual que la disminución de las complicaciones propias de la enfermedad, tal como la insuficiencia renal crónica terminal, así como los costos del tratamiento de tales complicaciones, y sobretodo permite la integración del paciente a la sociedad como ser productivo; ¿puede decirse que la racionalidad económica es indispensable para la racionalidad ética.? (20). Sin embargo, pareciera que lo deontológico estaría subordinado a lo teleológico, en cuanto a la distribución justa de los recursos terapéuticos. ¿Dentro del ámbito sanitario, los recursos limitados con que se cuenta deben destinarse a las actividades que con un menor costo produzcan un mayor beneficio en salud. Hay prestaciones y servicios sanitarios que no pueden ser exigidos en justicia, dada su baja relación costo-beneficio?. ¿Hoy sabemos que con sólo 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? (20). Por otro lado, en relación con las interrogantes bioéticas planteadas, hay que hacer referencia a los deberes que rigen el ejercicio de la profesión, y que están considerados en el Código de Deontología Médica. En el artículo 1 del capítulo primero, Título II de nuestro Código Deontológico establece: *El respeto de la vida, dignidad y a la integridad de la persona humana constituye en todas las circunstancias el deber primordial del médico* (25). Mientras que el artículo 2 del mismo capítulo señala: *El médico debe considerar como una de sus obligaciones fundamentales el procurar estar informado de los avances del conocimiento médico. La actitud contraria no es ética, ya que limita en alto grado su capacidad para suministrar al paciente la ayuda requerida*. También, hay que referir el artículo 13 que puntualiza: *El papel fundamental del médico es aliviar el sufrimiento humano, sin que motivo alguno, ya sea personal, colectivo, religioso o político, lo separen de este noble objetivo*.

Lo anterior es reforzado por el artículo 107 de la Ley de Ejercicio de la Medicina, cuando dice: *En el tratamiento el paciente, el médico puede emplear nuevos procedimientos terapéuticos si después de un juicio cuidadoso, considera probable el establecimiento de la salud o el alivio del sufrimiento* (26). Por su parte, el artículo 10 de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos indica *se habrá de respetar la igualdad fundamental de todos los seres humanos en dignidad y derechos, de tal modo que sean tratados con justicia y equidad* (27). Por último, el

Derecho a la Salud es también un derecho moral, fundamentado en el respeto a la dignidad de las personas y comprende todas las medidas que ponen en práctica las autoridades para proteger la salud en aquellas situaciones que no pueden enfrentarse mediante el esfuerzo individual, sin que esto disminuya la importancia del cuidado que la persona debe tener por su propia salud (28). Siendo como es el tratamiento de reemplazo enzimático de los pacientes con enfermedad de Fabry Clásico, un tratamiento novedoso, con apenas cuatro años de aplicación en Venezuela, puede ser considerado como un tratamiento en fase de experimentación en nuestro país, por lo que se está evaluando su eficacia en nuestros pacientes, bajo estrictos criterios de control, siguiendo un protocolo de administración ajustado a las normas del fabricante del producto, y con el consentimiento informado del paciente, por lo que aplica el capítulo cuarto del Código Deontológico, sobre Investigación en los Seres Humanos y en los Animales que considera en su artículo 204 considera: *La investigación clínica debe inspirarse en los más elevados principios éticos y científicos, y no debe realizarse sino está precedida de suficientes pruebas de laboratorio y del correspondiente ensayo en animales de experimentación* y el artículo 209 que señala: *el sujeto debe hallarse bien informado de la finalidad del experimento y de sus riesgos y dar su libre consentimiento, por escrito.*

REFLEXIÓN FINAL

Gracias a la ingeniería genética, y al uso racional de la técnica de la recombinación del ADN, se ha podido obtener, después de casi un siglo de experimentación calificada, la enzima Agalsidasa B, que mantiene los mismos principios biológicos que la α -galactosidasa; la administración de esta enzima de manera regular ha permitido a los pacientes que la reciben, mejorar su calidad de vida, disminuyendo la sintomatología, así como la aparición de complicaciones vasculares sistémicas, sobre todo la aparición de nefropatía, que se sabe evoluciona indefectiblemente a la insuficiencia renal crónica terminal, requiriendo de tratamiento sustitutivo de la función renal, como diálisis crónica o trasplante renal. En consecuencia, la respuesta al primer interrogante bioético señalado inicialmente es que está totalmente justificada su administración, a pesar del alto costo del producto comercial. En los actuales momentos, esta patología sólo podrá ser prevenida, dando a las madres conocidas como portadoras asesoría genética, lo cual se podría estimar cuando exista un antecedente familiar, y se establezca el riesgo genético con base en estudios de secuenciación de ADN. Por otra parte, no podemos descartar la presencia de mutaciones *de novo*, las cuales son absolutamente impredecibles. Cuando se quiere hacer un análisis de la utilización de recursos económicos para enfermedades como la que nos ocupa, en relación con enfermedades absolutamente prevenibles y de alta incidencia en la población, se plantea la necesidad de hacer un juicio con base en la justicia distributiva, y la mejor utilización de los recursos en un grupo poblacional mayor; sin embargo, analicemos los costos que implica el diagnóstico, tratamiento, erradicación y control de algunas de esas enfermedades: no solamente basta con el gasto de recursos en el tratamiento sintomático, sino sumemos el costo en educación de la población para evitar las reincidencias de la misma patología, los costos de infraestructura de viviendas adecuadas, las vías de acceso, la higiene ambiental, los costos en una alimentación adecuada de generaciones completas, los costos de técnicas y procedimientos diagnósticos, el costo de paciente-cama-día por patologías recidivantes, los costos en tratamientos sintomáticos y/o paliativos y veremos que realmente no existe una justa utilización de los recursos sanitarios ni económicos; si agregamos a esto la falta absoluta de políticas sanitarias como acción del Estado, evidenciando que otros intereses son más importantes que la

salud de la población. Vale preguntarse ¿cuánto vale una Vida?, ¿existen Vidas más valiosas que otras?, ¿tenemos los médicos el derecho de decidir quién vive y quién no?, ¿tienen los administradores del Estado el derecho de decidir quién vive y quien no? Como fue señalado anteriormente, el Código Deontológico nos impide que una vez conocida la existencia de un tratamiento específico no se le ofrezca al paciente que lo requiera; debemos buscar la manera más adecuada de distribuir los recursos económicos y terapéuticos, bajo un verdadero concepto de justicia, sin perder de vista la vigencia de la Regla de Oro, esto es, obra de tal manera que siempre consideres que todas las personas son iguales y merecen igual consideración y respeto; no les hagas aquello que no desearías te hiciesen a ti (3).

Lamentablemente los derechos sociales, económicos y culturales (derechos de segunda generación), entre los cuales se encuentra el derecho a la atención a la salud, tienen costos que a veces no tienen cobertura por los sistemas de salud de tipo público, para todos los tipos de enfermedades. Ello obliga en los países en vías de desarrollo con limitaciones económicas a considerar este aspecto como prioritario. En estos casos se plantea el dilema entre Beneficencia y Justicia Distributiva y a la vez se busca la mayor equidad en la atención y el análisis costo/beneficio en función de los integrantes de la sociedad. Por supuesto, que lo ideal sería que todos pudiesen recibir el mejor tratamiento existente, independientemente de su costo, lo cual no es posible en la actualidad; aunque hacia ese objetivo deben estar dirigidas las políticas económicas (29). De manera que para mejorar la situación planteada se propone: 1.- Establecer la logística necesaria para una adecuada justicia distributiva de los recursos sanitarios. 2.- Darle al Estado participación positiva en el nivel teleológico, para que los pacientes venezolanos tengan acceso a tratamientos costosos, como ocurre en países desarrollados. 3.- Cumplir con los principios éticos del ejercicio de la profesión médica orientados a aliviar el dolor y mantener la Vida con calidad y dignidad.

Agradecimiento

A la M.Sc. Virginia Colina y al Dr. Alfredo Castillo Valery por la revisión del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Potter VR. Bioethics. Bridge to the future. New Jersey. Prentice May. Englewood Cliffs. 1971.
2. Canatvella M. Bioética: Ciencia y Humanismo. San Juan de los Morros. Publicaciones del Rectorado de la Universidad Rómulo Gallegos. Cap.1. 2002. p. 25-65.
3. Bonet de Luna C. La Bioética Práctica: análisis a partir de casos clínicos. [consultado 10-11-2007]. Disponible en: www.aepap.org/apapcy/bioetica_practica.pdf]
4. Sarmiento M JM. Bioética y genética, implicaciones bioéticas de los descubrimientos del proyecto genoma y sus implicaciones. Persona y Bioética, 2001; 5 (11):1-46.
5. McGovern,M. Lysosomal Storage Diseases. In: IsselbacherKJ, Martin JB, Braunwald E, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14° ed. New York: McGraw-Hill; 1998. Vol 2. p. 2170

6. Miyamura N, Araki E, Matsuda K, Yoshimura R, Furukawa N, Tsuruzoe K y col. A carboxy-terminal truncation of human α -galactosidase A in a heterozygous female with Fabry's disease and modification of the enzymatic activity by the carboxy-terminal domain. *J. Clin. Invest.* 1996; 98(8):1809-1817.
7. Pastores GM, Lien YH. Biochemical and Molecular Genetic Basis of Fabry Disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002;13:S130-S133,
8. Pereira FS, Jardim LB, Netto CB, Burin MG, Cesshin C, Giugliani R, Matte US. Genomic Analysis Of Brazilian Patient with Fabry Disease. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2007; 40 (12): 1599-604.
9. Kai-Chung Tse, Kwok-Wah Ch, Pui-Chi-Tin V, Pok-Siu Y, Sydney T, Fu-Keung L y col. Clinical features and genetic analysis of a Chinese Kindred with Fabry's disease. *Nephrol. Dial Transplant.* 2003;18:182-196
10. Schiffman R, Murray GJ, Treco D, Daniel P, Sello-Moura M, Myers M, y col. Infusion of α -galactosidase A reduces tissue globotriaacylceramide storage in patients with Fabry disease. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2000; 97: 365-370.
11. Warnock DS. Fabry disease: diagnosis and management, with emphasis on the renal manifestation. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2005; 14 (2):87-95.
12. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A y col. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a ?renal variant? phenotype. *Kidney Inter.* 2003; 64(3):801-807.
13. German DP. Fabry Disease. Clinical and genetic aspects. Therapeutic perspectives. *Rev. Med. Intern.* 2000; 21(12): 1086-1103.
14. MacDermont J Mac Dermont KD. Neuropathic pain in Anderson-Fabry disease: Pathology and Therapeutic Options. *Curr. J. Pharmacol.* 2001; 429 (1-3): 121-25
15. Peter FPJ, Vermeulen A, Kho TL. Anderson-Fabry's Disease: α -galactosidase deficiency. *Lancet.* 2001;(9250) 357: 138-40.
16. Beaudet AL, Scriver CR, Sly WS, Valle D. Genetics, biochemistry and molecular basis of variant human phenotypes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. (Eds). *The metabolic and molecular bases of inherent disease*. Vol. 8th ed. International edition. Mc Graw Hill, Inc. New York. 2001, P.3-128.
17. Brady RO, Tallman JF, Johnson WG, Gal AE, Leahy WR, Quirk JM y col. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency. Use of purified ceramide trihexosidase in Fabry's disease. *N. England. J. Med.* 1973; 289(1):9-14.
18. Desnick Ry, Dean Kj, Grabowski G, Bishop DF, Sweely CC. Enzyme therapy in Fabry Disease: differential in vivo plasma clearance and metabolic effectiveness of plasma and splenic α -galactosidase A isozyme. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1979; 76(10):5326-5330.

19. Castillo Valery, A. Fundamentación de la Bioética. En: Etica en Medicina. Fundamentación. Caracas Centro Nacional de Bioética. UCV.2001. p. 202, 203.
20. Gracia Diego. Introducción a la bioética. Editorial el Buho. Bogotá D.C. 2001. p. 61-86.
21. Aristóteles. Ética Nicomaquea. Libro V. Editorial Gredos. Madrid. Cap.2. 1130-1132.
22. Locke J. Dos ensayos sobre el gobierno civil. trad. de Armando Lázaro Ros. Madrid. Aguilar. 1969. p.94-103.
23. Tucker RC. Marx and distributive justice. In: The Marxian revolutionary Idea. New York W.W. Norton. 1970, p.48.
24. Rawls J. Teoría de la justicia. Trad. De MD González. Madrid. Fondo de Cultura Económica. 1994, p.84.
25. Código de Deontología Médica. CXXXIX Reunión Extraordinaria de la Asamblea. Barquisimeto. Federación Médica Venezolana. 2003.
26. Ley de Ejercicio de la Medicina. Gaceta Oficial (Nº 3002 ? Extraordinario). 23-08-1982. Caracas.
27. UNESCO. Declaración universal sobre Bioética y Derechos Humanos. [consultado 17-10-2006]. Disponible en:<http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001428/142825s.pdf#page=85>.
28. Macklin R. Rights of Bioethics Encyclopedia of Bioethics. New Cork. The Free Press.1978. p.1516.
29. Castillo Valery A. Comunicación personal. 2006