



REVISTA DEL COLEGIO DE MICROBIÓLOGOS Y QUÍMICOS CLÍNICOS DE COSTA RICA

Volumen 20, Nº 4

Octubre - Diciembre, 2014

ISSN: 2215-3713

Ébola

CONTENIDO

Nota del Editor

Artículos especiales:

- *Filoviridae*: agentes de zoonosis emergentes.
- Respuesta inmune al Ébola.
- Transfusión de plasma de pacientes convalécientes en el contexto del control de la infección por virus de Ébola.
- La enfermedad causada por el Ébola: una aproximación al abordaje terapéutico y a los debates éticos que lo rodean.

Artículo de aspecto legal:

- Consentimiento informado: su aplicación en laboratorios clínicos. Una responsabilidad compartida.

Reconocimiento:

- Semblanza de un maestro y de un científico: Dr. Mario Vargas Vargas.





COLEGIO DE MICROBIÓLOGOS Y QUÍMICOS CLÍNICOS DE COSTA RICA

Tels.: (506) 2224-2602
(506) 2283-8014
Fax.: (506) 2225-5138
Apartado Postal: 4614-1000
colmqc@racsa.co.cr
www.microbiologos.cr

JUNTA DIRECTIVA 2014-2015:

Presidenta: Dra. Lidiette Salazar Palma,
Secretario: Dr. Walter Cartín Sánchez,
Tesorera: Dra. Carolina Loría Acosta,
Fiscal: Dra. Sileny María Luna Vega,
Vocal 1: Dr. Dennis León Alán,
Vocal 2: Dra. Giselle Bartels Madrigal,
Vocal 3: Dr. Rodrigo Cruz Jiménez.

COMITÉ EDITORIAL:

Dr. Gabriel Muñoz Cernadas (Editor Jefe)
Universidad de Ciencias Médicas
CEC-ICIC
Dr. César Cerdas Quesada,
Hospital La Católica.
Dr. Rodrigo Cruz Jiménez,
Hospital Clínica Bíblica
Dr. Marco Luis Herrera Hidalgo,
Hospital Nacional de Niños, CCSS.
Dra. Carolina Loría Acosta,
Hospital San Juan de Dios, CCSS.
Dr. Gustavo Villegas Bermúdez
Hospital Nacional de Niños, CCSS.

Revisión de texto en inglés:
Rodolfo Gutiérrez Fernández



LA PORTADA

ISSN: 2215-3713

Derechos reservados ©2014

Arte y Diagramación: Jorge Vargas G.
jvargasg@amnet.cr / 8387+4343

ÍNDICE

Nota del Editor

3 Dr. Gabriel Muñoz Cernadas, Editor Jefe.

Artículo especial

4 **Filoviridae: agentes de zoonosis emergentes.** Dr. Carlos Jiménez Sánchez. Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional de Costa Rica.

8 **Respuesta Inmune al Ébola.** Dr. Wilbert Alfaro Bourrouet. División de Inmunología, Laboratorio Clínico, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

11 **Transfusión de plasma de pacientes convalecientes en el contexto del control de la infección por virus de Ébola.** Dr. César Cerdas-Quesada. Especialista en Inmunohematología y Banco de Sangre, Hospital La Católica, San José, Costa Rica.

15 **La enfermedad causada por el Ébola: una aproximación al abordaje terapéutico y a los debates éticos que lo rodean.** Beatriz Badilla. Farmacéutica. Catedrática UCR. Maestría en Farmacología UCR. Gabriela Arguedas. Farmacéutica. Profesora asociada. UCR. Maestría en Bioética UCR-UNA. Estudiante del Doctorado en Estudios de la Sociedad y la Cultura.

Artículo de aspecto legal

18 **Consentimiento informado: su aplicación en laboratorios clínicos. Una responsabilidad compartida.** Jusara Ortiz Tello. Miembro Comité Local de Bioética, Hospital Dr. Enrique Baltodano Briceño.

Reconocimiento

22 **Semblanza de un maestro y de un científico: Dr. Mario Vargas Vargas.** Dr. Gabriel Muñoz Cernadas. Editor Jefe.

Fe de erratas

– Revista anterior Nº 3, Vol. 20 de 2014 –

Página 33, segunda línea, en lugar de *Ae. Aegypti*, *Ae. Albopictus*, debe ser *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus*

Página 33, Resumen, línea 2, en lugar de trazo derecho, léase brazo derecho.

Página 34, columna 2, línea 13, en lugar de redondeada, léase redondeadas.

Página 34, columna 2 línea 43, en lugar de *Tursiopstruncatus*, debe leerse *Tursiops truncatus*

Página 34, columna 2, línea 44, en lugar de *Sotaliafluviatilis*, debe leerse *Sotalia fluviatilis*

Nota del Editor

Durante los últimos meses de este año, la crisis originada en algunos países de África Occidental, específicamente en Sierra Leona, Liberia y Guinea-Conakry, por la aparición de casos del virus Ébola, despertó la alarma internacional ya que se trataba del brote más grande de esta enfermedad desde que se describió el virus y que por primera vez en la historia se presentaron casos autóctonos fuera del continente africano, específicamente en España, Escocia y en Estados Unidos, donde miembros del personal sanitario de esos países se contaminaron por el contacto con pacientes enfermos.

Muchos han cuestionado la verdadera magnitud de este brote, y la posibilidad de que las noticias recibidas estén llenas de cierto sensacionalismo magnificando la realidad de la situación con fines económicos.

Sin embargo, un hecho indiscutible es el papel que juegan las migraciones en la diseminación de enfermedades exóticas y por lo tanto estamos expuestos a esta y a muchas situaciones similares. Todos somos vulnerables a cualquier padecimiento infeccioso, como es el caso que comentamos. Además, una cosa no admite duda: la enfermedad es real y debemos conocerla en todos sus aspectos.

Por este motivo consideramos necesario dedicar un contenido importante del número actual al virus Ébola y la enfermedad que produce.

Se solicitó la colaboración de profesionales competentes en la redacción de los artículos que consideramos necesarios y nuestro sincero agradecimiento a todos los que tan amablemente quisieron colaborar.

Nos centramos principalmente en las características del virus y la enfermedad, los

mecanismos inmunológicos que participan en la misma, así como los tratamientos en ensayo disponibles y el uso de los mismos, teniendo presente que el 12 de Agosto pasado, el Comité de Ética de la OMS admitió que ensayar en personas cualquier tratamiento contra el Ébola que haya mostrado un mínimo de eficacia en animales es “no solo ético, sino un imperativo moral”, ya que consideraba que la situación en África era desesperada.

Lamentablemente, a pesar de haberla solicitado, no contamos con la colaboración de las autoridades del Ministerio de Salud para conocer de primera mano las políticas de la institución. Es necesario adelantarse a los riesgos y definir instancias de toma de decisiones, establecer protocolos de tratamiento y contención en los centros de salud del país y emprender una campaña de información clara y precisa sobre la enfermedad, a fin de despejar falsas creencias y rumores y dar a la población elementos de juicio sólidos.

La revista “Nature” sostiene que el fin de la epidemia de Ébola que ha causado hasta ahora cerca de 7 000 muertos en África Occidental será uno de los logros científicos de 2015. Esperemos que así sea.

Dr. Gabriel Muñoz Cernadas
Editor Jefe
MQC 245.

Artículo especial

Filoviridae: agentes de zoonosis emergentes

Dr. Carlos Jiménez Sánchez

Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional de Costa Rica.

Correo electrónico: carlos.jimenez.sanchez@una.cr

Resumen:

En los últimos meses hemos recibido una gran cantidad de información referente al brote de virus Ébola que ha afectado algunos países africanos. Al día 10 de diciembre del presente año, la Organización Mundial de la Salud, reporta un total de 17,942 casos con 6388 fallecidos ⁽¹⁾. La preocupación mundial general no se centra únicamente en los acontecimientos que tienen lugar en África, sino también, en el traslado del agente causal a otros países y la presentación de casos autóctonos en esas naciones debido a la repatriación de personas enfermas para su tratamiento.

En la presente reseña presentamos algunas de las características de los virus que conforman la Familia *Filoviridae*, su clasificación y las razones que permiten su transmisión desde animales a los seres humanos.

Palabras clave: Ébola, *Filoviridae*, enfermedad infecciosa, enfermedad emergente.

Abstract:

In the past few months we have received a great deal of information regarding the Ebola virus outbreak that took place in a few African countries. Until December 10 of the present year, the World Health Organization has reported a total of 17 942 cases with 6 388 deaths ⁽¹⁾. Global concern about this issue is not only focused on the events happening in Africa, but also in the transfer of the causal agent to other countries and the appearance of autochthonous cases in those nations who have received sick patients that have been repatriated to receive treatment.

In the present review we present some of the characteristics of the viruses that belong to the *Filoviridae* family, their classification and the different factors that enable their transmission from animals to humans.

Key words: Ebola, *Filoviridae*, infectious disease, emerging disease

Antecedentes

En 1967, se presentó un brote de fiebre hemorrágica en las ciudades de Marburg y Frankfurt (Alemania) y en Belgrado (Yugoslavia) en personal de laboratorio que elaboraba cultivos celulares a partir de tejido renal de monos verdes africanos *Cercopithecus aethiopsis* ^(2,3). Personal médico que atendió a los enfermos también resultó infectado.

En total se reportó 31 enfermos y 7 fallecimientos ⁽⁴⁾. De tejidos de las personas enfermas se logró aislar un virus, con una morfología única y ninguna relación antigénica con patógenos hasta esa fecha descritos en humanos, y al cual se le denominó Virus Marburg ^(2,4,5).

Posteriormente, en 1976 se describe la presentación de dos brotes de fiebre hemorrágica en habitantes de villas rurales ubicadas en zonas de bosque lluvioso de

Zaire (actualmente República Democrática del Congo) y en la región sur de Sudán. En total enfermaron 550 personas y se registraron 430 defunciones ^(4,5,6). El virus aislado de algunos de los pacientes es denominado Virus Ébola (EBOV) en remembranza al nombre de un río del noroeste de Zaire próximo a las villas donde ocurrieron los brotes ⁽⁴⁾. La tasa de fatalidad se estimó en 88% en Zaire y en 55% en Sudán ⁽⁵⁾. La morfología de este aislamiento fue similar a la del virus de Marburg. Posteriormente se estableció que los virus Ébola de Zaire y Sudán eran antigénicamente distintos y por esa razón se les denominó Virus Ébola subtipo Zaire y Virus Ébola subtipo Sudán ⁽⁷⁾. Desde 1976 hasta 2012, se han documentado 27 brotes de Ebola en las regiones centrales y occidentales de África ⁽⁸⁾. En la actualidad el término fiebre hemorrágica por virus Ébola ha sido sustituido por enfermedad causada por el virus Ébola ⁽⁹⁾.

Clasificación y propiedades de los Filovirus

La familia *Filoviridae* comprende tres géneros Cuevavirus, Ébola y Marburg, y se ubica dentro del orden *Mononegavirales*, que abarca también las familias *Rabdoviridae*, *Paramixoviridae*, *Nyamiviridae* y *Bornaviridae* ⁽¹⁰⁾.

El origen de los virus comprendidos en los géneros Marburg y Ebola ya ha sido mencionado. Los miembros del género Cuevavirus por su parte, fueron aislados recientemente a partir de cadáveres de murciélagos insectívoros hallados en la Cueva del Lloviu, Asturias, España ⁽¹¹⁾.

Los filovirus son virus envueltos, pleomorfos, con partículas elongadas en forma de hilos. Los viriones poseen un diámetro uniforme de 80nm y su longitud es muy variable llegando incluso hasta los 14,000nm ^(4,5). La envoltura lipídica es tubular y flexible, presenta peplómeros y rodea una nucleocápside helicoidal ⁽¹²⁾. El genoma está constituido de una hebra de ARN, con polaridad negativa y un tamaño de 18.9 a 19.1 Kb ^(5,12), en el cual se distingue del extremo 3' al 5', el gen que codifica la nucleoproteína (NP), luego los genes que codifican la proteína viral VP35 (parte de la nucleocápside), la VP 40 o glicoproteína de matriz, la glicoproteína de peplómero GP (M 120,000), la proteína VP30 (también parte de la nucleocápside), la VP24 (proteína asociada a la membrana y la proteína L (ARN polimerasa o transcriptasa) ^(4,5,12). La replicación de los Filovirus ocurre en el citoplasma y conlleva a extenso efecto citopático tanto en cultivos celulares como en los individuos enfermos ^(4,5). Durante el ensamblaje de los viriones con frecuencia se generan partículas con varias copias del genoma (poliploidia) ⁽¹²⁾.

Hasta la fecha se ha logrado aislar cinco especies de virus Ébola, cuatro afectan a los humanos: el virus Zaire (EBOV), el virus Sudán (SUDV), el virus Tai Forest (TAFV) y el virus Bundibugyo (BDBV). Una quinta especie, el virus Reston (RESTV) afecta primates ^(10,13). El TAFV fue aislado en Costa de Marfil en 1995 de un

primatólogo que realizó una necropsia a un primate, enfermó y sobrevivió a la enfermedad ⁽¹⁴⁾. El BDBV fue identificado en un brote de enfermedad hemorrágica en Uganda en el año 2007 ⁽¹⁵⁾. Finalmente, el RESTV fue identificado en Reston, Virginia, USA en 1989 y 1990 en monos provenientes de las Filipinas ⁽¹³⁾. En esa ocasión se constató la infección de cuatro personas que cuidaban de los animales pero no se comprobó enfermedad clínica.

El análisis filogenético de 97 genomas completos de miembros de la familia *Filoviridae* ha permitido establecer que el ancestro común más reciente de estos virus existió hace aproximadamente 10,000 años ⁽¹⁶⁾. Los mismos autores ubican al ancestro común más cercano de Marburg y Ebola unos 1,300 años atrás.

La tenacidad de los miembros de la familia *Filoviridae* ha sido sujeto de numerosas investigaciones, a manera de ejemplo, la Asociación Europea para la Inocuidad Alimentaria (EFSA) recapitula el comportamiento del EBOV de la siguiente forma, partiendo de medios de cultivo celular, puede mantenerse infectante por varios días en medio líquido, en particular a temperatura de 4°C. La congelación o refrigeración puede preservar la infectividad. EBOV soporta repetidos eventos de congelación y descongelación y puede almacenarse por períodos largos congelado. El virus puede ser inactivado si es calentado a 75°C durante 30 minutos, o si es irradiado con luz ultravioleta o radiación gama. La inactivación química se alcanza con formaldehído al 1%, β-propiolactona, ácido acético al 3% (pH 2,5), glutaraldehído al 1%, productos a base de alcohol y diluciones de 1:10 a 1:100, durante 10 o más minutos, de soluciones al 5,25% de hipoclorito de sodio o hipoclorito de calcio. Finalmente, la cocción a 100°C destruye rápida y eficientemente al virus ⁽¹⁷⁾.

Ecología

En África los brotes por EBOV se ubican en la región del Sub-Sahara ^(8,18). Si bien es cierto no se ha establecido con certeza cuál o cuáles son los reservorios del EBOV, se considera que los murciélagos *Hypsignathus monstrosus*, *Myonycteris torquata* y *Epomops franqueti*, son posiblemente los candidatos más fuertes a fungir como reservorios naturales del EBOV en el continente africano ⁽¹⁹⁾. Algunas de estas especies pueden migrar distancias de hasta 2,500Km, lo cual podría explicar la presentación de brotes entre puntos distantes ⁽¹⁹⁾. Desde los murciélagos el virus se transmite a primates como gorilas, chimpancés u otras especies de monos, roedores y antílopes por contacto directo o contacto indirecto vía alimentos contaminados con heces o saliva ⁽¹⁹⁾. De esta forma el virus se mantiene en la naturaleza en un ciclo silvestre o **endémico**.

Se han documentado diferentes brotes de Ebola en animales, 17 casos en gorilas (*Gorilla gorilla*), nueve en chimpancés (*Pan troglodytes*), 18 en diferentes especies de murciélagos y dos 2 en antílopes

(*Cephalophus* spp.)⁽¹⁹⁾. La mayor parte de estos brotes se presentaron espontáneamente en santuarios de animales y parques nacionales⁽¹⁹⁾. En lo referente a animales domésticos, se ha constatado la seroconversión de perros al EBOV en regiones donde ocurren brotes en humanos, con una asociación positiva directa significativa entre la seroprevalencia y la distancia al área de la epidemia⁽²⁰⁾. Sin embargo, el análisis mediante PCR no constató la presencia de EBOV en los caninos, lo cual sugiere que los perros pueden ser infectados por el EBOV y que la infección es asintomática⁽²⁰⁾.

Contagio de humanos

El contagio de los seres humanos se origina cuando las personas entran en contacto con animales, ya sea portadores inaparentes o con cadáveres y sus fluidos^(4,5). Con frecuencia los brotes se inician cuando las personas visitan el bosque en busca de alimento y entran en contacto con animales infectados, ya sea por caza o el hallazgo de animales enfermos o muertos, que luego son llevados hasta sus hogares para prepararlos como alimento. El contacto con los tejidos y fluidos del cadáver y el consumo de carne mal cocida da lugar a un evento zoonótico, “spillover” o derrame, en el cual el virus sale de su ciclo endémico e infecta a los humanos. El EBOV tiene la particularidad de ingresar por piel a través de pequeñas heridas (microtraumas), o ingresar vía membranas mucosas con alimentos contaminados o carnes mal cocinadas.

Un análisis de mapeo del nicho zoonótico de EBOV en África predice que 22.2 millones de personas viven en áreas que reúnen condiciones adecuadas para la transmisión zoonótica del virus⁽¹⁹⁾.

Epidemia

La primera persona infectada representa el caso índice y transmite el EBOV a otros seres humanos mediante contacto directo, secreciones y excreciones, a través de fluidos como sangre, saliva, semen, vómito, heces, sudor y orina, entre otros, iniciando de esta forma el **ciclo epidémico**.

Se identifican tres formas de transmisión del EBOV durante las epidemias⁽¹⁸⁾.

- 1) Transmisión entre miembros de una misma familia, contactos cercanos y personas que cuidan de los enfermos.
- 2) Contacto con cadáveres durante la preparación y funerales de los fallecidos.
- 3) Transmisión en centros de tratamiento desde pacientes enfermos a personal médico y paramédico debido a ruptura de las medidas de protección o reutilización de equipo contaminado.

La epidemia actual, 2014, se inició en Guinea, en los distritos de Guéckédou y Macenta, en Diciembre del 2013 y de allí se extendió a Liberia y Sierra Leona^(9,21). Por otra parte, el brote ya controlado, en la República Democrática del Congo se inició en Julio de 2014 y concluyó en Octubre de 2014⁽²²⁾. Ambos brotes son producidos por variantes del virus Zaire, sin embargo, en la República Democrática del Congo, el virus responsable es similar a un aislamiento realizado en KiKwit, Zaire, en 1995 y difiere de las cepas que se aislaron en los países de África Occidental^(22,23).

En muchos de los países africanos afectados las personas ubicadas en el epicentro de la epidemia carecen del conocimiento básico sobre los riesgos y la transmisión del EBOV y tampoco cuentan con un sistema de salud que los apoye^(8,24). A esto se suma limitaciones en comunicación, pocos o ningún servicio gubernamental y comunidades estructuradas sobre creencias y tradiciones que comandan el respeto de la población y pueden dificultar los abordajes al control de los brotes⁽²⁴⁾.

Para el control, en ausencia de un tratamiento efectivo, la presentación de brotes de EBOV demanda la ruptura de la cadena de transmisión a nivel de comunidad y centros de salud⁽⁸⁾, mediante el diagnóstico temprano, seguimiento de los contactos, aislamiento y cuidado de los enfermos y entierro seguro de los fallecidos⁽⁹⁾. La confianza de la gente afectada se restaurará con una intervención respetuosa de sus tradiciones y del legítimo deseo de los parientes de acompañar a sus enfermos o fallecidos⁽⁸⁾.

Conclusión

Las infecciones con virus de la Familia *Filoviridae* constituyen ejemplos de enfermedades emergentes que requieren de un abordaje integrado para su control y prevención. La experiencia vivida en varios países africanos deberá orientar a la comunidad internacional hacia la cooperación solidaria que permita a las naciones afectadas fortalecer sus sistemas de salud y ampliar su capacidad de respuesta ante este tipo de emergencias sanitarias.

Referencias

1. World Health Organization: Ebola response roadmap - Situation report, 10 December 2014 <http://www.who.int/csr/disease/ebola/situation-reports/en/?m=20141210>
2. Siegert R. Shu H.L. Slenczka W. et al. Zur Ätiologie einer unbekanntes, von Affen ansgegangen menschlichen Infektionskrankheit. Dtsch Med Wochenschr 1967; 92: 2341-2343.
3. Martini A. Knauff H.G. Schmidt H.A. et al. Über eine bis her unbekanntes, von Affen eingeschleppte Infektionskrankheit:

Marburg-Virus-Krankheit. Dtsch med Wochenschr 1968; 93(12): 559-571 DOI: 10.1055/s-0028-1105098

4. Peters C.J. Sánchez A. Rollin P.E. et al. Filoviridae: Marburg and Ebola Viruses. IN: Fields Virology. B. Fields, D.M. Knipe & P. M. Howley (eds.) 3rd. ed. Lippincott-Raven, Philadelphia. 1995; pp. 1161-1176.

5. Murphy F.A. Gibbs E.P.J. Horzinek M. Studdert, M.J. Veterinary Virology. 3r. ed. Academic Press, San Diego, 1999; pp 447-453.

6. Bowen E.T.W. Lloyd G. Harris W.J. et al. Viral hemorrhagic fever in southern Sudan and northern Zaire. Lancet 1977; 1:571-573.

7. Cox N.J. McCormick J.B. Johnson K.M. and Kiley M.P. Evidence for Two Subtypes of Ebola Virus Based on Oligonucleotide Mapping of RNA. J Infect Dis 1983;147 (2): 272-275

8. Chippaux J-P. Outbreaks of Ebola virus disease in Africa: the beginnings of a tragic saga. J Ven Animals and Toxins including Tropical Dis 2014; 20:44.

9. World Health Organization: Ebola Response Team. Ebola Virus Disease in West Africa—The First 9 Months of the Epidemic and Forward Projections. N Engl J Med 2014;371:1481-95 DOI: 10.1056/NEJMoa1411100

10. ICTV. Mononegavirales. Virus Taxonomy: 2013 Release. http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp?taxnode_id=20130388

11. Negredo A. Palacios G. Vázquez-Morón S. et al. Discovery of an Ebolavirus-Like Filovirus in Europe. PLoS Pathog 2011; 7(10): e1002304. doi:10.1371/journal.ppat.1002304

12. Beniac D.R. Melito P.L. de Varennes S.L. et al. The Organisation of Ebola Virus Reveals a Capacity for Extensive, Modular Polyploidy. PLoS ONE 2012; 7(1): e29608. doi:10.1371/journal.pone.0029608

13. Dalgard D.W. Hardy R.J. Pearson S.L. et al. Combined simian hemorrhagic fever and Ebola virus infection in cynomolgus monkeys. Lab Animal Sci 1992; 152-157

14. Le Guenno B. Formenty P. Wyers M. et al. Isolation and partial characterisation of a new strain of Ebola virus. Lancet 1995; 345(8960):1271-1274.

15. Towner J. S., Sealy T.K. Khristova M.L. et al. Newly discovered Ebola virus associated with hemorrhagic fever outbreak in Uganda. PLoS Pathog 2008; 4(11):e1000212.

16. Carroll S.A. Towner J.S. Sealy T.K. et al. Molecular Evolution of Viruses of the Family Filoviridae Based on 97 Whole-Genome Sequences. J Virol 2013; 87 (5) 2608-2616. doi:10.1128/JVI.03118-12

17. EFSA (European Food Safety Authority). An update on the risk of transmission of Ebola virus (EBOV) via the food chain. EFSA Journal 2014; 12(11):3884, 25 pp. doi:10.2903/j.efsa.2014.3884

18. MacNeil A. Rollin P.E. Ebola and Marburg Hemorrhagic Fevers: Neglected Tropical Diseases? PLoS Negl Trop Dis 2012; 6(6): e1546. doi:10.1371/journal.pntd.0001546

19. Pigott D.M. Golding N. Mylne A. et al. Mapping the zoonotic niche of Ebola virus disease in Africa. eLife 2014; 1-29. 3:e04395. DOI: 10.7554/eLife.04395

20. Allela L. Bourry O. Pouillot R. et al. Ebola Virus Antibody Prevalence in Dogs and Human Risk. Emerg Infect Dis 2005; www.cdc.gov/eid Vol. 11, No. 3, 385-390.

21. Baize S. Pannetier D. Pharm.D. et al. Emergence of Zaire Ebola Virus Disease in Guinea N Engl J Med 2014;371:1418-25. DOI: 10.1056/NEJMoa1404505

22. Maganga G. D. Kapetshi J. Berthet N. et al. Ebola Virus Disease in the Democratic Republic of Congo. N Engl J Med 2014; 1-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1411099

23. Calvignac-Spencer S. Schulze J.M. Zickmann F. Renard B.Y. Clock Rooting Further Demonstrates that Guinea 2014 EBOV is a Member of the Zaire Lineage. PLOS Currents Outbreaks. 2014; Jun 16. Edition 1. doi:10.1371/currents.outbreaks.c0e035c86d721668a6ad7353f7f6fe86.

24. Liverpool School of Tropical Medicine. “Neglected tropical diseases: Looking at Ebola through a different lens.” ScienceDaily. 16 October 2014. <www.sciencedaily.com/releases/2014/10/141016085656.htm> 3

Respuesta Inmune al Ébola

Wilbert Alfaro Bourrouet,

División de Inmunología, Laboratorio Clínico, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"

Correo electrónico: walfarob@hnn.sa.cr

Resumen:

La infección por virus Ébola está caracterizada por una desregulación de la respuesta inmune normal. Se describen algunos de los mecanismos estudiados que explican la fuerte respuesta proinflamatoria y las citoquinas más frecuentemente involucradas.

Se detalla la importancia de la respuesta inmune tanto innata como adquirida en la determinación de la sobrevida de los organismos infectados, así como los mecanismos de evasión de la respuesta inmune utilizados por el virus.

Palabras clave: Ébola, inmunidad innata, inmunidad adquirida, inmunoevasión

Abstract:

Ebola virus infection is characterized by a dysregulation of the normal immune response of the host. In this article, some of the mechanisms that have been studied so far explaining the occurrence of a strong proinflammatory response as well as the cytokines involved in the process are described.

The importance regarding both the innate and adaptive immune responses in determining the survival of the infected organisms is covered in detail; as so are the mechanisms of evasion executed by the Ebola virus against the host immune response.

Key words: Ebola, innate immunity, adaptive immunity, immunoevasion

No se puede hablar de la fisiopatología de la enfermedad por virus Ébola, sin involucrar el papel del sistema inmune en ella. El simple hecho de que el virus infecta macrófagos y otras células inmunes del Sistema Retículo Endotelial (SRE) desde el momento que ingresa al organismo, explicaría en cierto grado la letalidad del virus.

La replicación viral en estas células va seguida de supresión de la respuesta de interferones α y β , los cuales en teoría deberían evitar la diseminación del virus, pero al no darse la respuesta efectiva, este se disemina local y sistémicamente⁽¹⁾.

Aunado a esto, algunas células inmunes infectadas pueden migrar a otros tejidos, liberando viriones en linfa o en el torrente sanguíneo y así provocar mayor enfermedad sistémica, infectando macrófagos tisulares

de hígado, bazo y ganglios. Los macrófagos infectados liberan a su vez viriones que infectan células tisulares adyacentes, principalmente hepatocitos, células corticales adrenales, fibroblastos e incluso células endoteliales, generando una infección que podría describirse como explosiva⁽²⁾.

Los macrófagos infectados y activados generan gran cantidad de citoquinas, entre ellas TNF- α , INF α , INF β , INF γ y proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) dentro de las primeras 24 horas de la infección. El TNF- α incrementa la permeabilidad capilar permitiendo la fuga de macromoléculas, las citoquinas circulantes inducen expresión de moléculas de adhesión y moléculas procoagulantes en la superficie endotelial. La destrucción tisular induce exposición de colágeno y liberación de factores tisulares que contribuyen al desarrollo de una coagulación intravascular diseminada⁽³⁾.

La presencia simultánea de citólisis masiva, pérdida de fluidos, citoquinas efectoras, hemorragia intersticial e isquemia tisular resultante de la obstrucción capilar difusa dada por masas de viriones y microcoágulos, contribuyen al desenlace fatal de la enfermedad⁽³⁾.

Inmunidad innata

Múltiples estudios indican que la interacción temprana entre el virus y la respuesta de interferón- α/β es crítica para determinar el resultado de la infección. Para la mayoría de los virus, la respuesta inmune antiviral innata es capaz de minimizar la replicación viral inicial y retardar la diseminación del virus, tiempo necesario para que la respuesta inmune específica se movilice. Los filovirus, al contrario, aparentemente bloquean la respuesta de interferones α/β en células de primates, permitiendo que se lleve a cabo una diseminación viral rápida⁽⁴⁾.

Se ha demostrado que las células endoteliales infectadas con virus Ébola Zaire no responden a la presencia de ARN de doble banda intracelular ni produciendo interferón- α ni aumentando la expresión de moléculas de MHC I y además dichas células no responden al interferón- α exógeno, no generando así la expresión de proteínas "antivirales" intracelulares⁽⁵⁾.

Estudios con las diferentes cepas del virus, tanto en humanos como en otros primates y ratones, han demostrado diferencias en las respuestas generadas por éstos, pero todos coinciden en que el TNF- α juega un papel primordial en la patogénesis, ya que se ha asociado con la linfocitólisis observada en los infectados. Además, las infecciones fatales son atribuidas a una "tormenta" de citoquinas proinflamatorias descontrolada, entre ellas IL-1 β , IL-1RA, IL-6, IL-8, IL-15, IL-16. Un hecho interesante es que el INF- α 2 fue detectado tanto en sobrevivientes como en fallecidos sugiriendo que no tiene actividad antiviral directa en estos pacientes^(4,9).

Estos estudios sugieren que la recuperación de la infección requiere de una respuesta inflamatoria temprana, transitoria y controlada, la cual ayuda a regular la replicación y la diseminación viral. Algunos trabajos en animales han sugerido el papel de las células NK en la sobrevida de los infectados y se ha intentado utilizar esta información en la confección de vacunas. Todo este "bloqueo inmune" parece ser inducido por la proteína VP 35 del virus⁽⁶⁾.

Inmunidad adquirida

La respuesta inmune adaptativa es la principal responsable de la eliminación del virus y de las células infectadas, así como de prevenir la replicación y diseminación del virus.

Lamentablemente, las infecciones por filovirus generalmente tienen un comienzo tan súbito y un desarrollo tan agudo, que hay poco tiempo para generar una respuesta antígeno-específica efectiva. El grado en que la inmunidad innata impida la diseminación rápida del virus determina la posibilidad de una respuesta específica eficaz⁽³⁾.

Los sobrevivientes a la infección por Ébola, han sido personas en las que han demostrado largos períodos en incubación antes del inicio de los síntomas. En el brote de Ébola Zaire de 1995, se logró determinar IgM específica contra el virus en todos los sobrevivientes que presentaron la enfermedad agudamente, pero sólo en la mitad de los no sobrevivientes, en otro estudio en Gabón se demostró que los sobrevivientes fueron aquellos capaces de montar una respuesta inmune tanto humoral como celular a tiempo. Los fallecidos fueron incapaces de movilizar una respuesta IgM específica y mostraron una inapropiada activación temprana de células T, resultando en una muerte celular apoptótica masiva^(3,4).

Con el fin de buscar una vacuna efectiva contra el virus, se han realizado estudios encausados a definir qué tipo de respuesta, si la humoral o la celular, es más eficiente para la protección, y se han generado reportes que vinculan a ambas respuestas con la defensa. Estudios en ratones transgénicos han demostrado que los ratones vacunados generan altos títulos de IgG y que la transferencia pasiva de suero inmune protege a los ratones naive del reto con el virus. Otros estudios en primates no humanos, inmunizados con vacunas recombinantes demostraron una respuesta robusta de células T y B virus-específicas. En ratones transgénicos deficientes de CD4, CD8 o células B vacunados y retados posteriormente, se ha demostrado que los CD4 o B negativos sobreviven a la infección, pero los CD8 negativos no, lo que indica que la respuesta T citotóxica es de vital importancia en la sobrevida⁽⁷⁾.

Se ha demostrado también protección en primates no humanos con transferencia pasiva post-exposición de IgG de sobrevivientes a la enfermedad e incluso este procedimiento se ha traspelado y usado experimentalmente en personal médico infectado recientemente.

En humanos hay fuerte evidencia que la respuesta específica adaptativa es requerida para la sobrevivencia. En los brotes de Gabón en 1996, se determinaron infecciones asintomáticas en contactos cercanos con pacientes. Se estima que estos individuos asintomáticos, desarrollaron respuesta IgM en 10 a 18 días después de la presunta exposición, e IgG una semana después de la aparición de la IgM. La respuesta IgG fue dirigida principalmente contra la VP40 viral. Por otro lado, la respuesta T es la responsable de la eliminación de células infectadas en la periferia y la de generar subclases de

IgG1 e IgG3 que limitan la diseminación viral de sitios específicos como el semen^(8,9).

En Gabón donde el Ébola Zaire se considera endémico, se ha descubierto que la población rural es altamente seropositiva para IgG, con una prevalencia del 15.3% que aumenta hasta una 32.4% en individuos que viven en zonas selváticas. En suero de sobrevivientes se ha detectado IgG específica hasta 10 años después de la infección. Sin embargo la prevalencia de anticuerpos disminuye con el tiempo: 73% a los 6 meses, 66% a los 2 años y 41% a los 10 años. Se necesitan más estudios para determinar si la respuesta a largo plazo es suficiente para proteger de la enfermedad en caso de una potencial re-exposición⁽¹⁰⁾.

Evasión de la respuesta inmune

El virus Ébola utiliza múltiples estrategias para antagonizar la respuesta de INF- α e INF- β en células blanco, tales como macrófagos, monocitos y células dendríticas, obstaculizando que la respuesta inmune funcione normalmente. Múltiples estudios concluyen que existe una correlación inversa entre la magnitud de las respuestas IFN- α/β y la virulencia en humanos⁽⁴⁾.

Dos proteínas estructurales del virus son las más importantes en la desregulación de la respuesta inmune. La proteína viral 24 (VP24) es conocida para desensibilizar a las células hospederas de los efectos del IFN- α/β e INF- γ . La VP35 puede interferir con la síntesis de INF y la expresión de genes estimulantes de interferón (ISGs) en varias vías. Estudios en ratones demuestran que la VP35 en las células dendríticas (CD) inmaduras suprime la regulación de CD40, CD80, CD86 y MHCII, además induce IL-6, IL-12, TNF- α e INF- α/β , lo cual previene la maduración de las CD y disminuye su habilidad para activar células CD4+^(4,11).


La proteína GP del virus es otro antígeno clave en la patogénesis. Además de facilitar la liberación del virus de las células infectadas por gemación, evade la respuesta inmune enmascarando epitopos y por impedimento estérico. Modelos estructurales de la GP revelan una superficie altamente cubierta con oligosacáridos y ácidos siálicos N- y O-ligados. La densa concentración de glicanos crean un medio ambiente que dificulta la unión de anticuerpos específicos neutralizantes. Así el sistema inmune es sólo hábil para producir anticuerpos contra epitopos altamente variables y no protectores. Estos glicanos impiden también las interacciones con los MCHI de otras células inmunes⁽⁴⁾.

Para complicar aún más el cuadro, se produce una GP secretora no estructural (sGP) en grandes cantidades, se calcula que corresponde a casi el 70% de los ARNm transcritos. Esta proteína es secretada al espacio

extracelular, y es capaz de capturar y adsorber los anticuerpos específicos generados contra la GP^(4,12).

Definitivamente la identificación de los parámetros inmunes requeridos para predecir la sobrevida es importante para el diseño de una vacuna efectiva o bien instaurar un tratamiento post-exposición.

Referencias

- Harcourt, B., Sanchez, A., Offermann, M. Ebola virus inhibits induction of genes by double-stranded RNA in endothelial cells. *Virology*, 252:179-188, 1998.
- Harcourt, B., Sanchez, A., Offermann, M. Ebola virus selectively inhibits responses to interferons, but not to interleukin-1- β , in endothelial cells. *J. Virol* 73: 3491-3496, 1999.
- Richman, D., Whitley, R., Hayden, F. (eds) *Clinical Virology*, 2nd Ed, ASM Press, 2002. pp. 1304.
- Wong, G., Kobinger, G., Qiu, X. Characterization of host immune responses in Ebola virus infections. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 10(6), 781-790, 2014.
- Gupta, M., Mahanty, S., Ahmed, R., Rollin, P. Monocyte-derived human macrophages and peripheral blood mononuclear cells infected with Ebola virus secrete MIP- α and TNF- α and inhibit poly-IC-induced IFN- α in vitro. *Virology* 284:20-25, 2001.
- Hutchinson, K.L., Rollin, P.E. Cytokine and chemokine expression in humans infected with Sudan Ebola virus. *J Infect Dis* 196 (Suppl 2): S357-63, 2007.
- Leroy, E.M., Baize, S., Debre, P., Lansoud-Soukate, J., Mavoungou, E. Early immune responses accompanying human asymptomatic Ebola infections. *Clin Exp Immunol*, 124: 453-460, 2001.
- Warfield, K.L., Olinger, G.G. Protective role of cytotoxic T lymphocytes in filovirus hemorrhagic fever. *J Biomed Biotechnol.* Volume 2011, Article ID 984241, 13 pages doi:10.1155/2011/984241.
- Hensley, L.E., Young, H.A., Jahling, P.B., Geisbert, T.W. Proinflammatory response during Ebola virus infection of primate models: possible involvement of the tumor necrosis factor receptor superfamily. *Immunol Lett.* 80(3): 169-79. 2002.
- Sobarzo, A., Groseth, A., Dolnik, O., Lutwama, J.J., Perelman, E., et al. Profile and persistence of the virus-specific neutralizing humoral immune response in human survivors of Sudan Ebolavirus (Gulu). *J Infect Dis.* 208(2): 299-309. 2013.
- Mohan, G.S., Li, W., Ye, L., Compans, R.W., Yang, C. Antigenic subversion: a novel mechanism of host immune evasion by Ebola virus. *PLoS Pathog Pathog* 8(12): e1003065. doi:10.1371/journal.ppat.1003065. 2012.
- Basler, C.F., A novel mechanism of immune evasion mediated by Ebola virus soluble glycoprotein. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 11(5):475-8. 2013. 

Transfusión de plasma de pacientes convalecientes en el contexto del control de la infección por virus de Ébola.

Dr. César Cerdas-Quesada,

Especialista en Inmunohematología y Banco de Sangre, Hospital La Católica, San José, Costa Rica

Correo electrónico: cesar.cerdas@hotmail.com

Resumen:

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado la sangre o el plasma de pacientes convalecientes (PPC) como una opción en el tratamiento de Ébola ya que previamente se describió que el plasma colectado localmente ayudó a disminuir la mortalidad. Se ha utilizado en la epidemia actual como parte de las intervenciones realizadas al personal médico expatriado, pero no se dispone de datos para interpretar el impacto de esta intervención. Aún no se ha utilizado en los países afectados. La idea actual es de implementarlo en Guinea, donde la base de datos comprende 207 de 499 sobrevivientes a la fecha. La importancia de asegurar hemocomponentes adecuados, accesibles y seguros en todos los países es una prioridad global y se ha enlistado como fármaco esencial, enfatizando el papel crucial de las transfusiones en la salud pública.

Palabras clave: Ébola, plasma de pacientes convalecientes, hemocomponentes, donación de sangre, transfusión.

Abstract:

The World Health Organization has stated that the blood or plasma from convalescent patients is an option in the treatment of Ebola, as previously it was described that the plasma collected locally helped decrease mortality. This technique has been used in the current epidemic as part of the interventions performed to the expatriate medical staff, but no data is available to interpret its impact. It hasn't been used yet in the countries affected by the disease. There is actually an initiative to implement it in Guinea, where the database contemplates 207 of 499 survivors to date. The importance of ensuring adequate, accessible and safe blood products in all countries is a global priority and they have been registered as essential drugs, emphasizing the crucial role of transfusions in public health.

Key words: Ebola, convalescent patients, plasma, blood components, blood donation, blood transfusion.

Introducción

A partir de setiembre de 2014, se ha reportado un total de 4507 casos confirmados y probados de la Enfermedad por Virus de Ébola (EVE) así como 2296 muertes, en cinco países de África Occidental: Guinea, Liberia, Nigeria, Senegal y Sierra Leona.⁽¹⁾

Debido a que el virus de Ébola es diseminado principalmente por el contacto con los fluidos corporales de pacientes sintomáticos, la transmisión puede detenerse por una combinación de medidas de diagnóstico temprano, localización de los contactos, aislamiento, cuidado del paciente y control de la infección.⁽²⁾

Los síntomas más comunes reportados incluyen fiebre, debilidad, pérdida de apetito, vómito, diarrea, dolor de cabeza, dolores musculares y articulares, dificultad para tragar, dificultad para respirar, tos, conjuntivitis, dolor abdominal, erupción cutánea, confusión y coma. Los síntomas hemorrágicos específicos fueron reportados con poca frecuencia aunque, el sangrado inexplicable ha sido reportado en un porcentaje considerable de pacientes.⁽¹⁻⁴⁾

Estrategia transfusional

La Organización Mundial de la Salud ha declarado a la sangre o el plasma de pacientes convalecientes (PC) como una opción en el tratamiento de infección por virus Ébola ya que se ha reportado que el plasma colectado localmente ayudó a disminuir la mortalidad.⁽⁵⁻⁷⁾ Adicionalmente, el plasma convaleciente es una alternativa que ha sido utilizada para el tratamiento de una variedad de agentes infecciosos.⁽⁸⁾

Existen varios argumentos a favor del PC para el manejo de Ébola. A continuación se enlistan los más importantes:

Las terapias con suero tienen una historia extensa de uso exitoso en diferentes escenarios (por ejemplo, difteria, neumonía, ántrax) y como un importante tratamiento para algunas condiciones (Citomegalovirus, Parvovirus B19 y Fiebre Hemorrágica Argentina).

La evidencia anecdótica y algunos estudios animales sugieren una eficacia del uso de PC en la infección por Ébola.

Los anticuerpos monoclonales son efectivos en modelos animales pero pueden estar menos disponibles y tener un costo más elevado que la terapia transfusional.⁽⁷⁾

Por otro lado, los argumentos en contra del manejo del Ébola por el uso de PC incluyen:

Los esfuerzos para establecer infraestructuras para la recolección segura de sangre y el uso puede desviar los recursos para las terapias de soporte.

La separación del plasma y el almacenamiento depende de la infraestructura que no siempre es la óptima en las áreas de brote.

Puede solamente tener el potencial de ayudar a los pacientes con enfermedad menos avanzada.

El uso de anticuerpos monoclonales podría ser más efectivo.

A pesar de que exista la infraestructura para la recolección de la sangre y que la transfusión sea una

terapia adyuvante para la hipovolemia, la coagulopatía y las condiciones hemorrágicas en los pacientes de las regiones afectadas, la sangre total proveería una unidad equivalente de plasma efectiva.⁽⁷⁾

Debido a que la mortalidad estimada es de 70%, un estudio clínico aleatorio con 50 pacientes que reciban plasma convaleciente y plasma control normal, sería suficiente para confirmar la utilidad de este enfoque en las estrategias de tratamiento. La capacidad para la recolección y el análisis de suficiente plasma o sangre de pacientes recuperados es crucial. Sin embargo, la epidemia ocurre en los países con la menor capacidad para la recolección de hemocomponentes y el tamizaje viral y donde hay falta de infraestructura, equipo y personal calificado.

Recolección de las unidades

El PPC que se recupera de la infección por Ébola tiene anticuerpos neutralizantes contra las glicoproteínas de la superficie del virus. Este plasma, que tiene un título alto de anticuerpos, podría ser transfundido en los pacientes diagnosticados con la infección por Ébola. Para optimizar el ensayo clínico del PPC, el diagnóstico de Ébola debería incluir la confirmación virológica antes de iniciar el tratamiento experimental. Es posible que los anticuerpos en el plasma del donante ayuden a reducir la carga viral en el paciente lo que se podría conducir a un resultado más favorable para el mismo. Adicionalmente, el PPC tiene factores de coagulación y otras sustancias que pueden beneficiar al paciente. Es necesario realizar un estudio seguro y eficaz para determinar si este tipo de intervención llevará a una mejora significativa en la evolución del enfermo.¹⁰

Los donantes potenciales serían los individuos identificados que han sido infectados y se han recuperado. En particular, los trabajadores de área de la salud pueden ser reclutados para participar en un estudio de recolección de PPC. Es necesario reclutar donantes seronegativos para Ébola como controles que sean preferiblemente de las mismas áreas geográficas. Se debe tomar en cuenta un período mínimo de 28 días después de haber salido de una unidad de tratamiento de Ébola antes de hacer la recolección y estar lo suficientemente sano para donar basado en la entrevista, evaluación médica y el consentimiento informado.

Dentro de las pruebas predonación se debe incluir el grupo ABO y Rh y la estimación de la hemoglobina. Todos los donantes deben ser tamizados para los marcadores de infecciones transmitidas por transfusión que incluyen HIV, HBV, HCV, sífilis, malaria y de ser posible, incluir pruebas de NAT. Los donantes convalecientes deben ser negativos para ARN de Ébola por pruebas moleculares y estar positivo para anticuerpos contra virus de Ébola durante el día de recolección. Además, donde sea factible se debe incluir la titulación de los anticuerpos

totales anti-Ébola y los anticuerpos neutralizantes anti-Ébola ya que podrían ayudar en la calificación del donante, particularmente si el donante está dispuesto a continuar sirviendo como fuente de PC. El sobrante de las muestras puede ser almacenado en alícuotas para pruebas retrospectivas de anticuerpos o cualquier otra prueba que se requiera.⁽¹⁰⁾

Si el tamizaje para estas infecciones no es factible debido a la emergencia de la epidemia, los centros recolectores y el personal encargado de la transfusión podrían utilizar el mejor método de inactivación viral disponible. Como mínimo, todos los productos plasmáticos deben ser inactivados por calor colocando cuidadosamente el plasma a 56°C por al menos 60 minutos. Hay que tomar en cuenta que este tipo de inactivación tiene como desventaja el efecto adverso en los factores de coagulación.^(9,10) Si se considera el tratamiento del plasma con Intercept para la reducción de patógenos, el plasma debe ser separado de donaciones de sangre total, luego congelado y posteriormente se descongela y se realizan pools los cuales se inactivan y luego se congelan hasta su uso.

La recolección del PC debe realizarse por aféresis idealmente pero donde no se cuente con este equipamiento se puede obtener por la obtención de sangre total para preparar las unidades de plasma. En este último caso, para reducir la variabilidad de anticuerpos, se podrían generar pools de 2-6 donantes diferentes pero ABO compatibles consistentes con un volumen limitado para su posterior procesamiento.^(1,10) En este punto, debo anotar que la idea del pool de plasma es interesante pero podría tornarse imposible. Captar seis donantes en un día es realmente difícil (tomando en cuenta que se invertiría de 1-2 horas por donación). Se sugiere entonces recolectar cada donación, inactivarla y después congelarla. Posteriormente, se descongela y se hace el pool como se hace para preparar los pools de crioprecipitados.

Los pacientes deben ser transfundidos con dos unidades de aproximadamente 250 mL del PC obtenido de diferentes donantes cuando no se pueda realizar pools.⁽¹⁰⁾ Una muestra de 10 mL de cada unidad o pool se utilizarán para analizar y caracterizar los títulos de anticuerpos neutralizantes.

El pool de PPC inactivado debe ser alícuotado en dosis individuales de aproximadamente 500 mL cada una (entre 450-550 mL) y congelados lo más pronto posible a -20°C o menos dentro de las 24 horas posteriores a la recolección.⁽¹⁰⁾

Selección de pacientes

Solamente los pacientes con EVE confirmada, preferiblemente en sus etapas iniciales, debe considerarse para la transfusión de PPC como tratamiento empírico. De ser posible, se debe obtener un consentimiento informado del paciente o los miembros de la familia y

es importante la obtención de muestras de sangre para análisis de la carga viral antes de la transfusión, en el momento de la transfusión y dos días después de la transfusión.

Cuando no se pueda separar el PPC debe ser transfundida una unidad de sangre total para pacientes adultos (recolectada en bolsas de 350/450 mL) y en la ausencia de evidencia, 400-500 mL de PPC en dos dosis de 200-250 mL cada una, separadas de dos donaciones de sangre total para pacientes adultos. En caso de pacientes pediátricos, una dosis de 10 mL/kg de peso podría ser considerado.⁽¹⁰⁾

La importancia de asegurar hemocomponentes adecuados, accesibles y seguros en todos los países es una prioridad global y se han enlistado como fármacos esenciales, enfatizando el papel crucial de las transfusiones en la salud pública.⁽⁹⁾

Situación actual del uso del PPC

El PPC se ha utilizado en la epidemia actual como parte del paquete de intervenciones del personal médico expatriado pero no se dispone de datos para interpretar el impacto de esta intervención. Aún no se ha utilizado en los países afectados. La idea actual es la de implementarlo en Guinea, donde la base de datos comprende 207 de 499 pacientes sobrevivientes a la fecha. Es importante tomar en cuenta que se debe solventar algunas necesidades en Guinea para poder establecer el programa. Dentro de estas necesidades se pueden citar: los permisos apropiados para el procesamiento de la sangre, el soporte técnico para el entrenamiento en aféresis, la selección de donantes, recolección y fraccionamiento de la sangre, equipo para aféresis y fraccionamiento, equipo para el almacenamiento, métodos para inactivación de patógenos que permita el tratamiento de unidades individuales y una fuente sostenible de electricidad.^(9,10)

Todo este esfuerzo es importante para evaluar la cinética de la respuesta de los anticuerpos en los sobrevivientes y la logística y requerimientos de seguridad para establecer un programa de donación por aféresis en las áreas epidémicas o en localidades remotas de varios países, así como la habilidad para proveer hemocomponentes de calidad en estas situaciones a través del uso de métodos para la reducción de patógenos en los países afectados. Además, es una pieza clave para monitorear la respuesta a los tratamientos.

Impacto en la donación de sangre en los países no afectados directamente

Aunque la viremia asintomática no ha sido demostrada, la evidencia disponible no elimina la posibilidad de que esté presente durante un breve intervalo después de la exposición y antes de la aparición de los síntomas. La Asociación Americana de Bancos de Sangre publicó

recientemente una recomendación que implica diferir a los donantes que hayan estado expuestos a pacientes con EVE de hasta 28 días (7 días más del período máximo de incubación).⁽¹¹⁻¹³⁾

Referencias

1. WHO Ebola Response Team. Ebola Virus Disease in West Africa. The first 9 Months of the Epidemic and Forward Projections. *N Engl J Med* 2014, DOI:10.1056/NEJMoa1411100
2. Briand S, Bertherat E, Cox P, et al. The international Ebola emergency. *N Engl J Med* 2014, DOI: 10.1056/NEJMp1409858.
3. Roddy P, Howard N, Van Kerkhove MD, et al. Clinical manifestations and case management of Ebola hemorrhagic fever caused by a newly identified virus strain, Bundibugyo, Uganda, 2007-2008. *PLoS One* 2012;7(12):e52986.
4. Bwaka MA, Bonnet MJ, Calain P, et al. Ebola hemorrhagic fever in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: clinical observations in 103 patients. *J Infect Dis* 1999;179:Suppl 1:S1-S7.
5. Burnouf T, Emmanuel J, Mbanya D, El-Ekiaby M, Murphy W, Field S, Allain JP. Ebola: a call for blood transfusion strategy in sub-Saharan Africa. *Lancet* 2014: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61693-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61693-7)
6. Gulland A. First Ebola treatment is approved by WHO. *BMJ* 2014;349:g5539.
7. Mupapa K, Massamba M, Kibadi K, Kuvula K, Bwaka A, Kipasa M, Colebunders R, Muyembe-Tamfum JJ. Treatment of Ebola hemorrhagic fever with blood transfusions from convalescent patients. *International Scientific and Technical Committee. J Infect Dis* 179 Suppl 1:S18-23, 1999.
8. Luke TC, Casadevall A, Watowich SJ, Hoffman SL, Beigel JH, Burgess TH. Hark back: Passive immunotherapy for influenza and other serious infections. *Crit Care Med*. 2010 Apr;38(4 Suppl):e66-73.
9. Klein HG. Should blood be an essential medicine? *N Engl J Med* 2013;368:199-201.
10. World Health Organization. Guidance for national Health Authorities and Blood Transfusion Services. Use of Whole Blood or Plasma collected from EVD Survivors for Transfusion as an Empirical Treatment during Outbreaks 2014.
11. Graham S, Markowitz M. Deferral for Blood Donation of Persons under Public Health Surveillance for Possible Exposure to Ebola Virus. *Association Bulletin#14-08*. October 2014.
12. <http://www.aabb.org/programs/publications/bulletins/Documents/ab14-08.pdf>
13. <http://www.aabb.org/advocacy/statements/Pages/statement141015.aspx>

La enfermedad causada por el Ébola: una aproximación al abordaje terapéutico y a los debates éticos que lo rodean

Beatriz Badilla¹ y Gabriela Arguedas²

1. Farmacéutica. Catedrática UCR. Maestría en Farmacología UCR

2. Farmacéutica. Profesora asociada. UCR. Maestría en Bioética UCR-UNA. Estudiante del Doctorado en Estudios de la Sociedad y la Cultura.

Resumen:

Se presenta una aproximación sencilla de la terapéutica que actualmente tiene la enfermedad causada por el virus Ébola y se analiza las problemáticas éticas, que se han desatado alrededor de este tema como son: la ética de la salud pública y su relación con los determinantes sociales de la salud, la ética de la investigación biomédica y la ética de la comunicación colectiva aplicada al ámbito de la salud.

Palabras clave: Virus Ébola, ética, tratamiento farmacológico, investigación biomédica, determinantes sociales de la salud, salud pública.

Abstract:

The following article presents a basic summary of the therapeutics currently in use for the treatment of the Ebola virus and an analysis of the ethical matters that have developed around this topic, including: public health ethics and its relationship with the social determinants, biomedical research ethics and health applied mass communicational ethics.

Key words: Ebola virus, ethics, pharmacological treatment, biomedical research, public health.

Abordaje terapéutico

El primer reconocimiento de la enfermedad causada por el virus Ébola (EVE) se produjo en Zaire en los meses de septiembre y octubre de 1976. En esta oportunidad enfermaron 318 personas de las que 280 murieron dando un porcentaje de mortalidad de 88%. En ese mismo año en Sudán entre junio y noviembre enfermaron 284 personas y murieron 151 con una mortalidad de 53%. En 1995 nuevamente en Zaire se produjo un brote de esta enfermedad con un porcentaje de mortalidad de 79%. El brote más grande de la EVE, antes del actual, se produjo en Uganda entre 2000 y 2001 cuando murieron 224; en esta oportunidad se reportó una letalidad de 53%⁽¹⁾. La epidemiología se vio sorprendida cuando se presentaron los cerca de 4000 casos en este año a partir del caso índice detectado por la

Oficina Regional Africana de la OMS el 24 de marzo de 2014. El 22 de marzo de este año, el Ministro de Salud de Guinea declaró que estaban ante una epidemia de Ébola. Desde entonces el virus llegó hasta Sierra Leona, el sur de Liberia y Senegal. Se reportaron casos en Nigeria, y luego llegaron los casos a España, Alemania y Estados Unidos. La Organización Mundial de la Salud calificó este brote como un evento extraordinario y demandó acciones drásticas de parte de la comunidad internacional, para poder contener la situación. Al 14 de noviembre la WHO reportó un total de 14 413 casos confirmados, o sospechosos en 6 países afectados con 5177 muertes reportadas⁽²⁾.

El panorama presenta las características de la tormenta perfecta. Una situación cada día magnificada, ausencia de un tratamiento efectivo y condiciones sanitarias, culturales y educativas que favorecen la propagación. La

tormenta tiene además otro elemento: el bioterrorismo, lo que ha aumentado los fondos para la investigación en esta área.

La FDA claramente ha establecido que no hay en este momento vacunas ni terapéutica disponible para la prevención y post exposición o tratamiento de la EVE⁽⁵⁾. Esta oficina con el amplio apoyo de los clínicos, han preconizado el tratamiento de sostén basado especialmente en la fluido terapia, en el control de las anomalías hematológicas, la hipoxia, la hemorragia y el shock refractario, para evitar finalmente la falla multiorgánica⁽³⁾. Los cuidados recomendados incluyen el mantenimiento de la presión arterial mediante el uso de vasopresores, si fuere necesario, la adecuada oxigenación, el soporte nutricional así como el tratamiento de las infecciones bacterianas secundarias y el manejo de las comorbilidades⁽⁵⁾. Ha sido publicado también que no es posible aducir la falta de recursos para la aplicación del tratamiento inicial, pues equipos para la aplicación de fluidos endovenosos se encuentran en los más sencillos hospitales⁽³⁾.

El tratamiento específico de EVE está orientado a tres frentes: terapia antiviral, terapia con anticuerpos y la terapia inmunomoduladora.

La terapia antiviral en investigación aún, está basada en la inhibición de la S-adenosylhomocisteína (SAH) hidrolasa (EC 3.3.1.1). Esta actividad es un importante blanco intracelular que inhibe las reacciones de transmetilación implicadas en la replicación viral⁽⁴⁾.

Al momento se cuenta con dos vacunas experimentales en ensayos clínicos de la fase 1 y muy cerca de iniciar la fase 2. Una de ellas (cAd3-ZEBOV) fue obtenida por GlaxoSmithKline con la colaboración del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos. Utiliza como vector un adenovirus obtenido del chimpancé al que se le ha insertado un gen del virus Ébola. La otra (rVSV-ZEBOV) fue obtenida por el Organismo de Salud Pública del Canadá en Winnipeg. La licencia para comercializarla es propiedad de una empresa estadounidense, NewLink Genetics, con sede en Ames (Iowa). Utiliza un virus atenuado de la estomatitis vesicular, una enfermedad del ganado, uno de cuyos genes ha sido reemplazado por un gen del virus Ébola. En el desarrollo de las vacunas se persigue un objetivo muy ambicioso; a saber, lograr en cuestión de meses, lo que normalmente tarda entre dos y cuatro años, sin hacer concesiones en las normas internacionales de seguridad y eficacia.

La otra estrategia utilizada es una combinación de anticuerpos monoclonales (ZMapp) optimizada a partir de dos cocteles de anticuerpos previos. Esta terapia ha

demostrado un 100% de eficacia en animales, cuando el tratamiento ha sido aplicado hasta 5 días posterior a la infección por el virus Ébola⁽⁶⁾. Sin aún tener resultados en humanos, ZMapp fue aplicado a dos ciudadanos estadounidenses⁽⁷⁾.

Debates éticos

Para quienes estamos lejos de la zona cero, es difícil imaginar cómo se enfrenta el día a día en condiciones como esta. Las antropólogas médicas Almudena Marí Sáenz, Ann Kelly y Hannah Brown, compartieron notas basadas en sus diarios de campo para brindarle al resto del mundo una lectura de lo que estaban viviendo allá.

Cuando se alcanzaba ya una cifra de 4800 personas infectadas y más de 2400 fallecidas, la hostilidad hacia los profesionales de salud extranjeros iba en aumento y la violencia subía frente a los intentos por remover y disponer adecuadamente de los cadáveres. Las noticias de profesionales sanitarios infectados que eran trasladados a países desarrollados para su tratamiento, al tiempo que la policía trataba de dispersar a los habitantes de las zonas afectadas que querían despedirse de sus muertos en el modo tradicional, nos brinda una imagen cruenta del rol que ha jugado la desigualdad, la brecha intercultural y la indiferencia internacional en esta crisis.

Esta ilustración del conflicto que subyace a una situación extrema como la que aún estamos viviendo, a pesar de que en los medios de comunicación ya el Ébola no sea el tema de moda, nos permite explicar por qué el caso de la crisis del Ébola ha dejado sobre la palestra tres tipos de problemáticas éticas, a saber: 1) la ética de la salud pública y su relación con los determinantes sociales de la salud; 2) la ética de la investigación biomédica y 3) la ética de la comunicación colectiva aplicada al ámbito de la salud.

Haremos algunos breves comentarios sobre cada una de estas problemáticas éticas, esperando contribuir a la reflexión crítica que ha quedado pendiente con respecto al Ébola:

La ética de la salud pública y su relación con los determinantes sociales de la salud: El Dr. Sandro Galea, director del departamento de epidemiología de la Escuela de Salud Pública de Columbia University indicó en una entrevista concedida al Globe Correspondent, el 6 de octubre de este año, que esta crisis del Ébola es una “llamada de despertador para el mundo”, y continuó así: “Es una verdad incontrovertible que este mundo se ha hecho dramáticamente más interconectado durante las últimas dos décadas y dramáticamente más urbano. Estos cambios demográficos han removido cualquier

pretensión que nos hubiese hecho creer que los problemas allá son solo problemas allá” (traducción propia)⁽⁸⁾. Sin embargo, las herramientas y las condiciones de bienestar social básico como disponer de agua potable no son las mismas en ese allá en comparación con nuestro acá. Eso nos presenta un problema básico de justicia que debe ser abordado desde la salud pública global. Y debe hacerse antes de que sintamos la amenaza en carne propia.


La ética de la investigación biomédica: Nancy Kass, del Berman Institute of Bioethics, en la Johns Hopkins University, señala en un artículo publicado en *Annals of Internal Medicine*⁽⁹⁾, uno de los problemas más complejos que se ha enfrentado dentro del ámbito de la ética de la investigación: cuándo es éticamente aceptable o necesario distribuir una droga en fase experimental, fuera de los contornos de un ensayo clínico debidamente controlado. Esta crisis ha dejado de manifiesto que esa discusión aún no está cerrada y que no contamos con respuestas claras para atender este tipo de situaciones límite. La urgencia que reviste esta pregunta también se acompaña de la exigencia política para que los países más empobrecidos y vulnerables tomen parte activa de la discusión y de la formulación de propuestas.

La ética de la comunicación colectiva aplicada al ámbito de la salud: cuando los prejuicios no se problematizan, emergen naturalizados en cualquier ámbito del quehacer humano. La comunicación colectiva, así como el ejercicio de las ciencias de la salud, no son la excepción. El racismo y la xenofobia alimentaron el tono de pánico con el que los noticieros cubrieron el brote de Ébola, sobre todo, cuando los casos salieron de las fronteras del continente africano. Y las consecuencias de estos encuadres noticiosos han sido devastadoras. En un reportaje para la BBC, el editor Anthony Zurcher⁽¹⁰⁾ relata del caso de dos estudiantes originarios de Ruanda, que tenían ya varios meses de vivir en New Jersey y que al desatarse el pánico por el Ébola, su maestra les indicó que debían irse a su casa por tres semanas, como medida de prevención. En Estados Unidos y en Europa el estereotipo racial se exacerbó aumentando las reacciones xenofóbicas, actitud que también vimos en Costa Rica.

Como vemos, la crisis del Ébola ha demostrado que las bases globales de la salud pública se han deteriorado, que los estados no han prestado suficiente atención a los determinantes sociales de la salud, que las fronteras son ficciones cuando se trata de situaciones epidemiológicas críticas y que no se puede cumplir con los mínimos de la ética en la atención sanitaria, si la ignorancia y los prejuicios se mantienen a la orden del día. En el campo farmacológico, el Ébola fue desestimado por mucho tiempo, por no ser considerada una enfermedad

rentable de abordar, pero la investigación pronto nos dará respuestas clínicas.

Referencias

1. Rupa K. Ebola virus disease. Current Knowledge. N Engl J Med 2014; 371(13):1187-1189.
2. WHO. Ebola Response Roadmap Situation Report Update.14 de nov. 2014. Disponible en : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/143216/1/roadmapsitrep_14Nov2014_eng.pdf?ua=1.
3. Lamontagne F. Clément C. Fletcher T. et al. Treating Ebola with Current Tools. N Eng J Med 2014;371:1565.1566.
4. Huggins J. Zhang Zhen-Xi.Bray M. Antiviral Drug Therapy of Filovirus Infections: S-Adenosylhomocysteine
5. Hydrolase Inhibitors Inhibit Ebola Virus In Vitro and in a Lethal Mouse Model .J Infect Dis. 1999;179 (Supplement 1): S240-S247.
6. CDC.<http://www.cdc.gov/vhf/ebola/hcp/clinician-information-us-healthcare-settings.html>
7. Qiu.X. Wong G. Audet J. et al. Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp Nature 2014;514 (7520):47-53.
8. Fauci A. Ebola — Underscoring the Global Disparities in Health Care Resources. N Engl J Med 2014: 371: 12 .
9. Weintraub K. Ebola outbreak a wake-up call to the world. The Boston Globe. Nov 6.2014. disponible en <http://www.bostonglobe.com/lifestyle/health-wellness/2014/10/05/ebola-shows-how-global-public-health-has-become-everyone-concern/vc8R92VHmtpd4vZVbqzYEP/story.html>
10. Kass N. Ebola, Ethics, and Public Health: What Next? Annals of Internal Medicine. 2014; 161 (10) : 744-745.
11. Zurcher A. Ebola, Race and Fear. BBC from October 21st, 2014. 

Artículo de aspecto legal

Consentimiento informado: su aplicación en laboratorios clínicos. Una responsabilidad compartida.

Jusara Ortiz Tello

Miembro Comité Local de Bioética, Hospital Dr. Enrique Baltodano Briceño

Correo electrónico: jot07@yahoo.com

Resumen:

Una vez que el paciente es referido al laboratorio clínico, debió haber afrontado o consentido de manera informada a los exámenes a realizarse. En el laboratorio se realizan diferentes procedimientos diagnósticos, los cuales deben someterse a los principios y normas de la teoría ética del consentimiento informado. Entre los requisitos que se debe cumplir con las pruebas de laboratorio están: definición de objetivos, formas de realizar el análisis, explicación de los resultados y su significado, riesgos, molestias o beneficios posteriores al examen, garantía de confidencialidad de resultados e información extra requerida, se debe enfatizar en la voluntariedad del proceso.

Parece obvio que, para la mayoría de exámenes que se indican, el hecho de que el paciente acepte las indicaciones y acuda al laboratorio para la toma de muestras, representa en sí mismo un consentimiento; pero de ahí a que este merezca el calificativo de "informado", hay una gran brecha.

Palabras clave: pruebas de laboratorio, consentimiento informado, ética, laboratorio clínico, microbiólogo, derecho a la información.

Abstract:

Once a patient is referred to the clinical laboratory, he or she must have given his informed consent in order to perform the corresponding tests. In the clinical laboratory several different diagnostic procedures are performed daily and all of them have to follow the principles and norms of the ethical theory of the informed consent. Among the requirements that such procedures must follow we can find: definition of the objectives, protocols on how to proceed with the analysis, explanation of the results and their significance, associated risk, possible inconveniences or benefits resulting from the tests, warranty of the confidentiality of the results and any other required information. Emphasis must be made in the voluntary character of the patient's participation.

It may seem obvious that for the majority of the tests performed, just the fact that the patient is accepting the conditions and presenting itself to the laboratory for the sample collection represents consent; however, there is still a big difference in that kind of consent and one that can actually be called "informed".

Key words: laboratory tests, informed consent, ethics, clinical laboratory, microbiologists, right to information

Si bien es cierto, el paciente una vez referido por el médico tratante al laboratorio clínico ya debió haber afrontado o consentido de manera informada al procedimiento o exámenes a realizarse, el microbiólogo puede verse enfrentado a procesos de consentimiento informado (CI), y todas las situaciones que esto conlleva, como la revocatoria y el consentimiento por sustitución entre otros.

En el laboratorio clínico se realizan numerosas técnicas diagnósticas, las cuales deben someterse a los principios y normas generales de la teoría ética del CI; este debe analizarse en el seno de la relación profesional-paciente, mediante un proceso gradual e individualizado, donde se brinde información de calidad y cantidad suficiente, que permita al paciente participar activamente en la toma de decisiones respecto al diagnóstico y tratamiento de su

enfermedad. La información debe presentarse de forma escrita y si se realiza verbalmente debe constar en el expediente clínico. Es necesaria una reflexión para poder cumplir ética y legalmente con el CI. ^(1, 2, 3)

Principios generales para la aplicación del CI en la práctica asistencial

Las condiciones básicas del CI, las cuales han ido evolucionando a lo largo del tiempo, incluyen:

Voluntariedad: acto mediante el cual un individuo libre ejerce su autodeterminación al autorizar cualquier intervención médica. Existen varias formas de condicionar la libertad de una persona: persuasión (éticamente aceptable siempre que no vaya más allá de un límite razonable), manipulación (alterar las opciones reales o su percepción a la hora de elegir creando expectativas falsas), o coacción (amenazar con dejar de atender a un paciente cargando toda responsabilidad sobre él por no aceptar las propuestas médicas ofertadas). ^(2, 4, 5)

Información en cantidad y calidad suficientes: el formulario debe contener la descripción del procedimiento, beneficios, posibles alternativas, incluyendo la de no hacer nada y sus consecuencias, criterios del profesional, riesgos raros si son graves, frecuentes si son leves, además las molestias y efectos secundarios previsibles, disposición para ampliar la información ofrecida, así como la libertad del paciente para reconsiderar o revocar en cualquier momento la decisión que tome. Se trata de entender cada caso de forma individual, dejándose guiar por el paciente, que va conociendo y mostrando su necesidad, mediante un adecuado equilibrio entre beneficencia y autonomía. ^(2, 5, 6, 7)

Competencia: mientras no se demuestre lo contrario todo paciente es competente, por lo tanto cuanto más claros sean los beneficios potencialmente derivados de un tratamiento, mayor será la competencia que hay que exigir al paciente para aceptar su rechazo. Por el contrario, cuanto más dudosos sean los beneficios a obtener menor será el nivel de exigencia para aceptar su rechazo. Cuando la persona no sea competente de tomar una decisión, se debe identificar al familiar más próximo o representante legal, a quien se le solicitará el consentimiento. ^(2, 4, 5, 8, 9)

Autenticidad y validez: la autenticidad debe ser verificada para evitar valoraciones subjetivas. Ante decisiones de un sujeto voluntario, informado y competente que van en contra de la escala de valores de la persona, el concepto de validez está condicionado por el estado anímico del paciente, por ejemplo una decisión tomada en un momento de ira puede que no refleje de forma adecuada los deseos de la persona. ⁽²⁾

El laboratorio clínico de una institución de salud es una especialidad básica, perteneciente al grupo de las que

se denominan "medios de diagnóstico" y, como todas ellas, debe dar un servicio óptimo, tanto a los médicos solicitantes como a los pacientes. La problemática del CI, en el caso de las pruebas realizadas en los laboratorios clínicos tiene características peculiares, ya que pareciera muy evidente que a nadie se le puede obligar a realizarse un examen de laboratorio en contra de su voluntad; sin embargo, se encuentran muchas excepciones: niños, pacientes inconscientes, ancianos, personas en estado de demencia o retardo mental. Además, existen numerosas pruebas que son dolorosas, incómodas o complejas, como sucede con los análisis de médula ósea, extracción de líquido cefalorraquídeo y curvas de tolerancia a la glucosa; muchas veces el médico da la indicación de exámenes sin explicarle al paciente la razón de la prueba, si existen otras opciones, pre requisitos de esta, como en el caso de las que requieren ayuno, orina de 24 horas, o algún tipo de preparación. ⁽¹⁰⁾

En la mayoría de las pruebas de laboratorio podría plantearse una información general que cumpla los siguientes puntos: definición de objetivos, formas de realizar el análisis, explicación de los resultados y su significado, riesgos, molestias o beneficios posteriores al examen, garantía de confidencialidad de resultados e información extra requerida, de acuerdo al análisis a realizar. Se debe enfatizar en la voluntariedad del proceso, posibilidad de solicitar más información cuando desee y recibir el resultado de los análisis, este último a la vez es un deber moral del paciente. Se debe llevar un registro de la información de forma escrita, en el expediente clínico, de cada paciente que este ingresado en el centro de salud. En el caso de pacientes ambulatorios, se puede dar la información en forma de poster o panfletos. ^(1, 11, 12, 13, 14)

Con respecto a las pruebas especiales, como la determinación de anticuerpos para virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el tema de quién debe informar, si el médico o el que realiza la prueba, la opinión general de los expertos, definida en el VII Congreso de Laboratorio Clínico en octubre del 2013 en España, es que el último responsable es el médico que indica la prueba, el cual tiene establecida la relación básica médico-paciente. Al microbiólogo le corresponde corroborar que el paciente haya sido informado correctamente, aclarar dudas y recoger el CI, si así lo establece el centro de salud. Cabe aclarar que la comunicación entre microbiólogos y médicos debe ser constante ya que el primero tiene la tarea de definir y diseñar la información básica que el médico debe conocer y explicar, así como las posibles complicaciones. ^(1, 15, 16, 17)

En el caso de exámenes habituales de laboratorio, no se requiere CI escrito y es suficiente con la información genérica correcta, teniendo siempre la posibilidad de brindar información adicional si el paciente lo requiere.

Además de estas pruebas existen otras para las cuales es necesario obtener un CI específico, como son: pruebas pre transfusionales, transfusión autóloga o autotransfusión, pruebas por abuso sexual a menores de edad, pruebas que tienen relación con patologías de alto impacto social, entre ellas el SIDA, hepatitis, tuberculosis, etc.; exámenes realizados en el área de medicina de trabajo, medición de sustancias tóxicas o ilegales, como alcohol o drogas, pruebas genéticas, aquellas realizadas en el contexto de investigación y pruebas de paternidad. En todos los casos mencionados anteriormente se debe tener la posibilidad de contactar al médico si el paciente lo necesita. ^(1,18, 19, 20, 21, 22)

CI en centros de extracción de sangre periférica.

La extracción de sangre es una de las etapas más importantes de la fase pre analítica, y desde el punto de vista de garantía de la calidad, es responsabilidad del laboratorio. Para las pruebas genéricas, como se ha explicado, es aceptable la información en poster o folletos. Cuando se trate de pruebas especiales, se debe valorar cada situación y garantizar siempre que esté disponible información personal y directa por parte del microbiólogo. ^(1, 16, 22, 23, 24)

Utilización de muestras de rutina para investigación.

Si existe un proyecto docente o un protocolo de investigación y las muestras de los pacientes van a ser usadas, esto se debe informar al paciente, indicando que no va a comprometer su salud, además se necesita el consentimiento del médico y de la dirección del centro de salud. ^(23, 25)

Las muestras se pueden utilizar para realizar pools o controles, definir valores de referencia del laboratorio, o para estudios epidemiológicos, para lo cual no es necesario informar al paciente. Cuando se usan los datos del paciente junto con los de laboratorio, este debe estar informado y otorgar su consentimiento, ya que de no hacerlo es una violación de los principios legales vigentes. En caso de dudas se debe presentar el tema al Comité de Bioética del centro de salud, al Comité de Ensayos Clínicos o a la Comisión de Investigación de la institución donde se realiza el estudio. ^(1, 23, 25)

Al confeccionar los formularios de CI, se deben tener en cuenta las respuestas a las siguientes preguntas: ¿qué tipo de análisis son, para que sirven, como y donde se hacen?, ¿qué van a hacerme para realizarlos?, ¿qué es estar en ayunas?, ¿tengo la obligación de realizarlos?, ¿existe algún riesgo para mí?, ¿Quién va a conocer mis resultados?, ¿Dónde y a quien puedo pedirle me informe de manera personalizada?, ¿pueden cometer errores con mi muestra

o perderse mis resultados?, ¿utilizan mi muestra para investigación?. Para las pruebas especiales, se debe incluir la descripción del procedimiento, finalidad de realizarlo, riesgos típicos, personalizados y posibles alternativas al método, si las hay. Con respecto a la firma del paciente, desde el punto de vista legal, esta debe realizarse al reverso de la hoja informativa. Lo ideal sería realizar una copia del documento, ya que de esta forma una queda en el expediente y la otra la conserva el paciente. En la hoja debe constar que el paciente ha recibido la información y aclaró las dudas, de acuerdo a la ley 9234 del 24 de abril de 2014.

La información genérica tipo poster es de gran utilidad ya que el número de pacientes que requieran información personalizada sería mínimo y de esta forma no es necesaria la presencia del microbiólogo, pero si es responsabilidad del profesional estar disponible cuando se requiera atención directa. La información con respecto a pruebas como VIH, debe darse por parte del médico, pero el microbiólogo está en la obligación de informar prudentemente si hay dudas al respecto. ^(18, 27)

Actualmente, se entiende que el tratamiento ético hacia los pacientes supone respetar su autonomía y este será más autónomo, cuanto mejor comprenda su situación clínica, alternativas de tratamiento, ventajas, riesgos, y en cuanto menor sea la coacción, ya sea ejercida por las personas que lo rodean o por el dolor mismo que su situación le provoca.

Por parte del personal médico ya no se trata de imponer el bien al enfermo, con una aceptación más o menos presupuesta, sino de descubrir cuáles son sus expectativas o preferencias, y adaptarse a ellas con lealtad, poniendo a su disposición los conocimientos y posibilidades; el CI es una nueva cultura y una culminación en el desarrollo de la relación clínica, de la misma manera que los derechos humanos son de las relaciones humanas en general. ⁽²⁷⁾


Con respecto a la perspectiva institucional, el ejercicio del deber de informar a los usuarios de servicios de salud, no solo beneficiará la salud de las personas, sino que influirá de manera positiva sobre la satisfacción del usuario quien quedará agradecido con un trato digno, información personalizada y completa. Además el ejercicio de dicha obligación evitará denuncias ante las Contralorías y Defensoría de los Habitantes, lo cual redundará en disminuir costos tangibles e intangibles, tanto para los hospitales como para las instancias de protección de derechos fundamentales, que muchas veces han asumido el deber de información de resultados de una intervención en salud, obligación que es competencia de los prestatarios de los servicios. ⁽¹²⁾

En resumen, parece obvio que, para la mayoría de exámenes que se indican, el hecho de que el paciente acepte las indicaciones, y concurra al laboratorio

para la toma de muestras, ya representa en sí mismo un consentimiento; pero de ahí a que este merezca el calificativo de “informado”, hay una larga brecha. La exigencia de una adecuada información a los pacientes, especialmente cuando se trate de pruebas invasivas o con implicaciones, se incluye en la norma internacional de calidad ISO/FDIS 15189; de aquí se desprende que el aseguramiento de la calidad en los resultados no es una necesidad puramente científica sino ética, pues los resultados determinan la toma de decisiones terapéuticas. ^(28, 29, 30, 31, 32)

Bibliografía

- Prieto S, Sainz A, Coca C, Barreda D. Consentimiento informado y otros aspectos bioéticos de la información al paciente en el ambiente del laboratorio clínico. VII Congreso de Laboratorio Clínico; 2013, España.
- Beauchamp T, Childress J. Principles of biomedical ethics. New York. Oxford University Press. 1994.
- Navarro F, Arguelles M, Cicero R. Derechos humanos y consentimiento informado. Cir Ciruj. 2004;72: 239-245.
- Siurana J. Ética de las decisiones clínicas ante pacientes incapaces. *Veritas*. 2006. 1(15):223-244.
- Oficina gestión control organizacional, Documento técnico sobre el consentimiento informado; 2011; Colombia: 1-18.
- Beauchamp T. Informed consent: its history, meaning, and present challenges. *Cambrian Quart Health Ethic*. 2011; 20: 515-523.
- Falagas M, Korbila I, Giannopoulou K, Kondilis B, Peppas G. Informed consent: how much and what do patients understand?. *The Am Jour of surg*. 2009; 198: 420-435.
- Martínez C. Consentimiento informado en menores. *Bol Ped*. 2009; 49:303-306.
- Triner W, Jacoby L, Shelton W, Burk M, Imarenakue S, Watt J. Exception from informed consent enrollment in emergency medical research: attitudes and awareness. *Acad Emerg Med*. 2007; 14: 187-191.
- Suardíaz M. Ética y excelencia en el laboratorio de análisis clínicos: el paciente en el centro. *Bioética*. 2010; 1: 17-20.
- Sanguesa A. Autonomía del paciente. Consentimiento informado. *Rev Juris*. 2012.
- Ministerio de la Protección Social. ABC Buenas Prácticas Clínica. Bogotá, Colombia: DÍgitos y Diseños; 2009.
- Islas M, Muñoz C. El Consentimiento Informado. Aspectos bioéticos. *Rev Méd Hosp Gen Mex*. 63; 4: 267-273.
- González D, Rodríguez H, Berro G. Consentimiento informado: análisis crítico de su aplicación en un servicio quirúrgico. *Rev Méd Urug*. 2005; 21: 291-297.
- Ordovás P, López E, Urbieta E, Torregrosa S, Jiménez NV. Análisis de las hojas de información al paciente para la obtención del consentimiento informado en ensayos clínicos. *Med Clin*. Barcelona. 1999; 112: 90-94
- Junta de Andalucía. [Internet]. Consejería de Salud, formulario de información y consentimiento informado escrito; [Actualizado 8 julio de 2009]. Disponible en http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/analisis_clinicos/ficheros/consentimientooficialsatestgeneticos.pdf/

- Moneris S, Antón M, Belda B, Molina S, Gómez O, Galindo D, et al. Modelo de formato de consentimiento informado del paciente para la realización de test dinámicos en el cribaje y diagnóstico de diabetes. X Reunión, Sociedad Española de Dirección y Gestión de los Laboratorios Clínicos; 2006; España.
- Agrest A(2006). *Iatrogenia verbal y gestual*. CIE. Academia Nacional de Medicina Buenos Aires.
- Quintana O. El consentimiento informado. *Cal Asist*. 1999;14: 73-75.
- Pampols T, Rueda J, Milá M, Valverde D, Garín N, Vallcorba, Rosell J. El documento de consentimiento informado para la realización de pruebas genéticas en el ámbito asistencial y en proyectos de investigación. *Diagn Pren*. 2013; ;24(2):46-56.
- Warner E, Walker R, Friedmann P. Should informed consent be required for laboratory testing for drugs of abuse in medical settings?. *The Am Jour Med*. 2003; 115: 54-58.
- Fuerzas Militares de Colombia Ejército Nacional [Internet]. Instructivo para registro adecuado y cumplimiento del consentimiento informado; Dirección de Sanidad Ejército. Disponible en: <http://www.disanejercito.mil.co/?idcategoria=27475&download=Y/>
- Ordovás P, López E, Urbieta E, Torregrosa S, Jiménez NV. Análisis de las hojas de información al paciente para la obtención del consentimiento informado en ensayos clínicos. *Med Clin*. Barcelona. 1999; 112: 90-94
- Laboratorio de Magallanes [Internet]. Punción venosa. [actualizado 12 mayo de 2013]. Disponible en: <http://www.laboratoriomagallanes.cl>.
- Simón P, Barrio MI, Concheiro L. Legibilidad de los formularios escritos de consentimiento informado. *Med Clin*. Barcelona. 1997;107:524-529
- Ley 41/2002, del 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE 274. España
- Salas R. Autonomía y consentimiento informado. Modelos de relación entre médico y enfermo mental. *Med y Ética*. 1994; 4: 387-413.
- ISO/FDIS 15189, Quality Management in the Medical Laboratory. April 2000: 47-50.
- Rodríguez M, García P, Freile S. Hacia la mejora de la calidad asistencial. *Labor Hosp*. 2006; 282:57-62.
- Jefford M, Moore R. Improvement of informed consent and the quality of consent documents. *The Lanc*. 2008; 9: 485-492.
- Arenas A, Castellano A, Miranda M, Reche A. Conocimiento y cumplimiento de los profesionales sanitarios del derecho del paciente a la información clínica. *Rev Esp Med Leg*. 2012; 38:11-16.
- De la Galvez A, Luna J. Obtención del Consentimiento informado. Bolivia: Ministerio de Salud y Deportes; 2008. 

Reconocimiento

Semblanza de un maestro y de un científico: Dr. Mario Vargas Vargas

Dr. Gabriel Muñoz Cernadas / Editor Jefe.

En el primer semestre del año 1971 asistía al curso de Artropodología Médica en la Facultad de Microbiología de la Universidad de Costa Rica. Muchos años después, he tenido el privilegio de estar nuevamente con un profesor que nos enseñaba con asombrosa meticulosidad las características de los miembros de las órdenes Blattaria y Lepidoptera. Conversaba con él, ahora, a raíz de su nombramiento como miembro emérito de la Academia Nacional de Ciencias, y aprendía esta vez acerca de su vida, su trabajo y su obra.

El Dr. Mario Vargas Vargas nació en la ciudad de San José, en un hogar caracterizado por el estímulo al estudio y la disciplina. Nieto del profesor don José Joaquín Vargas Calvo, hereda de él el gusto por la música, y estudia violín con los profesores don Alfredo Serrano y don Raúl Cabezas Duffner, siendo estudiante del Liceo de Costa Rica. En este centro participa del coro y realiza sus primeras presentaciones con este instrumento.

Su tío Joaquín Vargas Méndez, biólogo, despierta en él el interés por la ciencia y el mundo microscópico, vocación que es fortalecida por otro tío, el Dr. Oscar Vargas Méndez, salubrista.

Con ellos, ya estudiante de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Costa Rica, se involucra en el departamento de Lucha contra los Insectos, del Ministerio de Salubridad Pública, dedicado al control de la malaria y la fiebre amarilla, dos enfermedades endémicas en ese entonces en nuestro país. En esos años, don Horacio Ruiz Soto era el jefe de ese departamento.

En 1954, ya egresado de la facultad, viajó a Maracay, Venezuela, para incorporarse a la División de malariología y enfermedades metaxénicas del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. No abandonó su trabajo de tesis de graduación: "Contribución al estudio de Blattaria en Costa Rica", que defendió un año después, para obtener el título de Microbiólogo Químico Clínico.

Durante los años 1956 y 1957 estudió en la Universidad de Cornell en New York, en el Departamento de Entomología

junto al Dr. Bernard Travis. Ahí obtuvo el Doctorado, especializándose en simúlidos de interés médico y veterinario.


De regreso al país combinó su trabajo en el Ministerio de Salubridad con la actividad docente, hasta que en 1961 se incorporó a tiempo completo como Secretario de la Facultad de Microbiología de la Universidad de Costa Rica, y, a partir de ahí ha ocupado diferentes cargos, como el de Director del Departamento de Parasitología y del Centro de Investigación en Parasitología (CIDPA) y miembro del Consejo Universitario de la Universidad de Costa Rica.

El Dr. Mario Vargas es catedrático con 53 años de experiencia en docencia e investigación; ha realizado 83 publicaciones en revistas nacionales e internacionales y es autor de tres libros sobre mosquitos, cucarachas y ácaros.

Bajo la rectoría del Dr. Fernando Durán Ayanegui, la Universidad contó con un estereoscopio que le permitió tomar fotografías que merecieron premios nacionales e internacionales

Es miembro emérito de la Asociación Americana de Entomología Médica, de la Asociación Americana de Control de Mosquitos y de la Facultad de Microbiología de la Universidad de Costa Rica.

Actualmente sigue al tanto de las estrategias para el control de mosquitos a nivel mundial y participa en la elaboración de trampas para el control de estos insectos.

Ha sido designado miembro emérito de la Academia Nacional de Ciencias. Según sus propias palabras, asume el puesto de miembro de la Academia "como un reto para cumplir con las obligaciones que éste implica, y continuar con los planteamientos de control de vectores del dengue y chikungunya a nivel comunitario, con la participación de los EBAIS y de las municipalidades." 

Revista del Colegio de Microbiólogos y Químicos Clínicos de Costa Rica

Instrucciones a los autores



Actualizadas a Setiembre de 2014

La Revista del Colegio de Microbiólogos y Químicos Clínicos de Costa Rica (RCMQCCR) es publicada trimestralmente en español y se dedica a la divulgación de trabajos científicos en las diferentes disciplinas de la microbiología, parasitología y la química clínica en humanos y en veterinaria, así como referentes a las áreas de microbiología de aguas, industrial y de alimentos

Los artículos enviados a la RCMQCCR deben cumplir con las siguientes normas de acuerdo a las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (www.icmje.org/recommendations/) y de las características editoriales para revistas impresas del Catálogo Latinindex (www.latinindex.com).

Aceptará para su consideración trabajos que serán clasificados en categorías de acuerdo a su naturaleza como "trabajos de investigación", "casos clínicos", "aspectos legales de la profesión", "artículos de educación continua", "cartas al editor" y "artículos especiales". Las revisiones bibliográficas serán solicitadas al autor por el Editor de la revista. Las cartas al editor se publicarán de acuerdo al criterio del Editor Jefe.

El autor principal debe presentar una carta solicitando la revisión del artículo para su publicación. En la misma se debe consignar el nombre del artículo, el nombre del autor principal y coautores, título profesional y/o grado académico, el sitio o institución donde se realizó la investigación y su lugar de trabajo actual, el puesto profesional que ocupa en el momento del sometimiento, dirección electrónica y número de teléfono, el cual servirá de vínculo con la revista pero no será publicado en caso de ser aceptado el trabajo. Esta carta debe venir firmada por el autor y los coautores. Puede ser entregada en las oficinas del Colegio o enviada al apartado postal 4614-1000. San José, Costa Rica.

Los trabajos de investigación, observacionales o descriptivos, deben adjuntar la carta de aprobación por el Comité de Ética de la Institución donde se realizan y cumplir con los requisitos de la Ley Reguladora de Investigación Biomédica, Ley 9234 publicada en La Gaceta Nº 79 del 25 de Abril de 2014, y en caso necesario, con la Normativa para la aprobación de

estudios observacionales en los Centros Asistenciales de la Caja Costarricense de Seguro Social. El texto completo se encuentra en la dirección <http://www.cendeiss.sa.cr/etica/MODIFICACION-Y-ADICIONnnORMATIVA.PDF>.

Al someter el original del artículo, el autor y los coautores asumen la responsabilidad de que el manuscrito no ha sido previamente publicado y que no está siendo analizado simultáneamente por otra revista. Todos los autores deben firmar la Declaración de Responsabilidad y Conflicto de Intereses, asumiendo formalmente la autoría del artículo. Este documento se enviará por correo electrónico después de haber presentado la solicitud de revisión del artículo y debe ser devuelto a las oficinas del Colegio de Microbiólogos y Químicos Clínicos de Costa Rica. El mismo debe ser escaneado y enviado a la dirección revistacmqc@gmail.com.

Las opiniones, información y conclusiones emitidas en los artículos publicados, así como la veracidad de los resultados y citas bibliográficas, son responsabilidad exclusiva del autor y coautores.

Todos los artículos deben ser presentados en forma digital en formato de Word, .doc, tamaño carta, por una sola cara, letra Times New Roman tamaño 12, interlineado a 2 líneas, justificado y numeradas.

La extensión de los artículos no debe sobrepasar de cuatro páginas, excepto las revisiones bibliográficas que pueden ser de seis páginas. Las cartas al editor no deben ser mayores de dos páginas. Las tablas, cuadros y fotografías deben presentarse correctamente identificados de forma individual y se adjuntan al final del artículo.

Los artículos deben ser enviados a la dirección electrónica: revistacmqc@gmail.com o debe ser grabado de forma completa en disco compacto de 12 cm de diámetro y entregado en las oficinas del Colegio de Microbiólogos.

Los artículos de investigación deben presentarse respetando la siguiente estructura: Introducción, Material y Métodos, Resultados y Discusión. Los artículos especiales, casos clínicos

y otros, pueden adaptarse a otros formatos que serán aprobados por el Comité Editorial. Todos los artículos deben ir precedidos por un resumen en español e inglés de no más de 250 palabras y las palabras clave en ambos idiomas.

1. El título del artículo debe ser conciso pero informativo, y debe despertar el interés del lector. En el título no se debe emplear abreviaturas.

2. El resumen debe incluir el propósito de la investigación, el material y métodos, los resultados y las conclusiones más importantes. Las Cartas al Editor no llevan resumen ni palabras clave.

3. La Introducción debe resumir los antecedentes del estudio y explicar la hipótesis que se pretende analizar. Si usa abreviaturas debe explicar su significado la primera vez que las mencione.

4. Al describir el material y método, debe explicar correctamente los equipos empleados, métodos y reactivos usados en la investigación. En el caso de estudios con población humana, deben explicarse las características de la misma así como el procedimiento de la obtención del consentimiento informado para la participación en el estudio. La explicación detallada es fundamental para que los resultados puedan ser reproducibles por otro investigador.

5. Los resultados deben ser presentados de una forma cuidadosa y congruente con el texto escrito. Se puede usar gráficos, cuadros o fotografías para explicarlos.

6. La discusión debe ser referida al trabajo realizado, destacando los hallazgos encontrados y comparándolos con otros estudios revisados.


7. Si se incluyen conclusiones, estas deben ser breves y precisas.

8. La bibliografía debe ser enumerada en el orden en que es citada en el texto, donde se indicarán mediante el respectivo número en paréntesis. Las referencias se citarán siguiendo el formato del *International Committee of Medical Journal Editors "Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals"* <http://www.icmje.org>

El Comité Editorial se reserva el derecho de aceptar, solicitar modificaciones o rechazar los artículos sometidos a su consideración y su fallo es inapelable.

Los artículos aceptados serán enviados de forma anónima a dos revisores especialistas en el tema, quienes, si es del caso, harán las sugerencias necesarias para que se corrija y se publique. El mismo será devuelto al autor principal y se volverá a someter a revisión.

La revista garantiza la confidencialidad en el proceso de revisión de los artículos y contará con un plazo máximo de 60 días para dar su veredicto.

Los artículos aceptados para su publicación, pasarán a ser propiedad intelectual de la revista y no se devolverá el manuscrito al autor. Los artículos rechazados se destruyen y no se conservará copia de los mismos. 



AVISOS DEL COLEGIO

Nuevas cuotas de colegiatura y laboratorio a partir de enero de 2015

Se avisa a los colegiados que conforme al artículo XLIII del Reglamento Interno del Colegio de Microbiólogos y Químicos Clínicos de Costa Rica, corresponde aplicar el aumento automático de la colegiatura y cuota de laboratorio.


A partir de enero del 2015 las cuotas quedan así:

Colegiatura **₡12.200**


Laboratorio **₡6.400**

Técnicos **₡2.000**

Estimad@s colegiados

Le recordamos que en forma continua se debe de actualizar la base de datos de nuestro Colegio. Por tal razón les solicitamos realizar la actualización en la fórmula que se ha elaborado para ese fin, que puede solicitarse al correo del Colegio colmqc@racsa.co.cr o a través del fax 2225-5138 

AVISO DE MOROSIDAD

Se les recuerda a todos los microbiólogos del país la obligatoriedad del pago puntual de la Colegiatura, según el artículo 15 de la Ley Constitutiva del CMOQ-Ley 771. El incumplimiento de este artículo lleva al estado de morosidad y suspensión de la licencia de trabajo. 

■ RIDA® GENE - Kits de PCR en tiempo real



- Infecciones Respiratorias
- Infecciones Gastrointestinales
- Infecciones adquiridas en Hospitales

Ventajas

- Alta sensibilidad
- Alta especificidad
- Contienen todos los componentes necesarios
- Fiables gracias a su control de extracción
- Flexibles – se pueden utilizar en los equipos de PCR en tiempo real de uso común
- Validados mediante la marca CE y la participación en la evaluación de la calidad QCMD.

web: www.inter-biolab.com

Tel.: 2226-0131 • 2226-4322 • Fax: 2226-0136

Dirección: 150 metros Sur de la Parroquia Nuestra Señora de Ujarrás, Barrio Córdoba, San José

Interbiolab
"Una empresa joven con experiencia"

Reconocimiento



El sábado 25 de Octubre de 2015 en la sede del Colegio se llevó a cabo una actividad social con motivo de la celebración del 65 aniversario de la fundación del Colegio de Microbiólogos y Químicos Clínicos de Costa Rica. Durante la misma se realizó un homenaje a los primeros 100 microbiólogos incorporados en reconocimiento a su labor pionera y los esfuerzos realizados para consolidar nuestra profesión.

Dicha actividad contó con la presencia de los miembros de la Junta Directiva, colegas, familiares y los miembros homenajeados.





Desde hace más de 50 años investigamos, producimos y exportamos la más completa línea de reactivos, instrumentos y software para el laboratorio de análisis clínicos.

Hoy queremos desearle unas:

¡Felices Fiestas!



IN VITRO DIAGNOSTICS CENTROAMERICANA S.A.

Pavas-Rohrmoser de la Embajada Americana,
550 mts. Norte. Edificio # 17
Apdo.612-1005 B° México, San José-Costa Rica
Tel: (506) 2231-3270 . Fax: 2231-2949

www.wiener-lab.co.cr
wiener.lab@racsa.co.cr