

UNIDAD 4: BIOÉTICA Y EL FINAL DE LA VIDA HUMANA.

Debate en cuanto a Dilema Bioético.

Título: Uso de plasma obtenido de personas convalecientes como tratamiento a pacientes con pronóstico eminente de muerte por enfermedad por virus Ébola.

Autora: Isabel P. Luis González.

La Habana, 2014

Resumen.

El proceso de toma de decisiones en la medicina moderna no siempre es fácil. En la atención de los pacientes, además de las dudas netamente técnicas, en ocasiones surgen dilemas éticos, que dificultan la toma de decisiones clínicas. El siguiente documento tiene como objetivo central el análisis ético de un caso clínico que enfrentará al equipo de salud a la decisión entre ofertar a un paciente un tratamiento no aprobado pero que algunos consideran potencialmente beneficioso en condiciones excepcionales de un brote por enfermedad infecciosa con altas tasas de letalidad.

Se tomó como guía la propuesta metodológica para el análisis de casos clínicos que se utiliza en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Se concluyó que desde el punto de vista ético, el uso de tratamiento experimental con plasma de pacientes convalecientes a pesar de ser considerado excepcional, es admisible debido a las circunstancias especiales que rodean a la epidemia de EVE, a no existir ningún otra terapéutica de efectividad demostrada y la posibilidad real de fallecer en pocos días si no se recurre a esta acción. En este caso en particular se considera apropiado tratar al paciente a pesar de no poderse obtener su consentimiento informado. se realizaron recomendaciones al equipo médico de atención y a la comunidad internacional.

Palabras claves: Enfermedad por virus del Ébola, ética, terapia experimental, plasma obtenido de pacientes convalecientes de Ébola.

Introducción.

El proceso de toma de decisiones en la medicina moderna no siempre es fácil. En la atención de los pacientes, además de las dudas netamente técnicas, en ocasiones surgen dilemas éticos, que dificultan la toma de decisiones clínicas. Un problema ético-clínico puede ser definido como una dificultad en la toma de decisiones frente a un paciente, en cuya resolución es necesario referirse a valores o principios que

especifiquen lo que debe ser hecho en oposición a lo que simplemente puede ser hecho o frecuentemente se hace.¹

El siguiente documento tiene como objetivo central el análisis ético de un caso clínico que enfrentará al equipo de salud a la decisión entre ofertar a un paciente un tratamiento no aprobado pero que algunos consideran potencialmente beneficioso en condiciones excepcionales de un brote por enfermedad infecciosa con altas tasas de letalidad.

A pesar de no ser este un caso típico de enfermedad terminal (tal y como se nos solicitó en el ejercicio académico) sin dudas son pacientes que se encuentran al borde de la muerte y es una situación cuyo debate ético es sumamente actual. No pretendemos decir la última palabra e incluso reconocemos nuestras limitaciones teóricas en el análisis del caso dado por el momento actual de nuestra formación como bioeticistas. **En todo caso es este un acercamiento preliminar al tema en un caso totalmente simulado pero muy cercano a la realidad.**

Método.

Se tomará como guía la propuesta metodológica para el análisis de casos clínicos que se utiliza en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile¹. Dicha metodología consta de los siguientes 7 pasos:

1. Identificación y descripción del(los) problema(s) ético-clínico(s)
2. Referencia explícita a los principios y/o valores éticos involucrados
3. Análisis de la voluntad y competencia del paciente y/o sus representantes
4. Análisis de la información científico-clínica éticamente relevante
5. Evaluación de alternativas de acción y sus resultados
6. Resolución del problema
7. Implementación práctica de la solución

Resultados.

Presentación del caso

Paciente de 42 años, profesional sanitario internacional enviado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a Sierra Leona como parte de la respuesta al brote de enfermedad por el virus del Ébola (EVE o Ébola) que afecta a varios países de África occidental (Guinea, Liberia, Sierra Leona, Nigeria y Senegal)² El paciente ha contraído la enfermedad en el cumplimiento de sus labores y se encuentra hospitalizado en un centro de tratamiento del Ébola (CTE) en Sierra Leona. Ha sido reportado en estado

grave y continúa deteriorándose su estado de salud. Conocidas las altas tasas de letalidad históricas de esta enfermedad (90%– 70%), la tórpida evolución clínica del paciente y la no existencia de una cura, se prevé un desenlace fatal en un período no superior a las 72 horas. Existe la posibilidad de aplicar al paciente una terapia que implica el uso de plasma obtenido de personas que se han recuperado de la enfermedad (tratamientos con productos obtenidos de convalecientes). Este tratamiento no ha sido aprobado por ninguna autoridad nacional de reglamentación farmacéutica para su uso en seres humanos. Entre el equipo médico que lo atienden existen criterios encontrados sobre aplicar o no esta opción terapéutica. El paciente se encuentra inconsciente y no posee familiares a quienes consultar. No existe documento que avale la voluntad previa del paciente en este caso.

Análisis ético.

I. Identificación y descripción del(los) problema(s) ético-clínico(s)

El dilema ético que se plantea en este caso es la licitud de aplicar a este paciente un tratamiento experimental del cual se desconocen su posible efectividad y efectos secundarios. Existe además el agravante de que el paciente no puede brindar su consentimiento informado y no existe otro representante legal del mismo por lo que la decisión corre únicamente bajo la responsabilidad de sus médicos de asistencia. No existe documento que avale la voluntad previa del paciente para casos como este. Las preguntas que analizaremos se refieren a:

¿Resulta lícito de aplicar a este paciente un tratamiento experimental del cual se desconocen su posible efectividad y efectos secundarios siendo además imposible obtener su consentimiento informado?

La decisión debe ser tomada en circunstancias atípicas. África Occidental (y el mundo) están sufriendo el mayor, más grave y más complejo brote de EVE de toda la historia. Los brotes de EVE pueden contenerse con las intervenciones disponibles, como la detección y aislamiento precoz, el rastreo y seguimiento de los contactos y la observancia de procedimientos rigurosos de control de la infección. No obstante la ausencia de vacunas y tratamientos específicos condena a quienes se infectan a una muerte casi segura lo que ha llevado a valorar el uso de intervenciones médicas en fase de investigación para intentar salvar la vida de los pacientes y frenar la epidemia.

Se conoce que las tasas de letalidad de la enfermedad por el virus del Ébola siempre superan el 50% siendo especialmente desproporcionadas entre los trabajadores de la salud.²

Otros aspectos que caracterizan el entorno en que se produce el acto decisorio son:

- Países cuyos sistemas de salud son frágiles y tienen importantes deficiencias en recursos humanos, económicos y materiales que comprometen su capacidad para montar una respuesta que permita controlar el brote adecuadamente.
- Comunidades que carecen de experiencia sobre los brotes de EVE; con conceptos erróneos sobre la enfermedad, y en particular sobre su modo de transmisión.
- La población tiene una gran movilidad y ha habido varios casos de desplazamiento transfronterizo de viajeros infectados. Ha habido varias generaciones de transmisión en tres capitales: Conakry (Guinea), Monrovia (Liberia) y Freetown (Sierra Leona).
- Ha habido un gran número de infecciones en profesionales sanitarios, lo cual indica que las prácticas de control de la infección son inadecuadas en muchos centros. En los últimos seis meses del brote, más de 225 profesionales han enfermado y casi 130 han muerto a causa de la enfermedad cuya propagación trataban de contener. Existe un déficit real de recursos humanos a lo que se suman las deserciones entre estos profesionales por miedo a enfermarse.^{3, 4}

Ante estas evidencias el pasado 11 de agosto de 2014, la OMS convocó una reunión consultiva para examinar y evaluar las implicaciones éticas que tendría el posible uso de intervenciones no registradas en la toma de decisiones clínicas. El panel conformado por doce asesores de la OMS (Anexo 1) acordó por consenso que en las circunstancias particulares de este brote, y siempre que se cumplan determinadas condiciones, es ético ofrecer intervenciones no probadas, cuya eficacia y efectos adversos todavía no se conocen, con fines potencialmente terapéuticos o preventivos.⁴

II. Referencia explícita a los principios y valores éticos involucrados

Principio de proporcionalidad terapéutica: de acuerdo a este principio existe la obligación moral de implementar sólo aquellas soluciones terapéuticas que guarden la debida proporción entre los medios empleados y el resultado previsible. Nadie está obligado a utilizar todas las intervenciones médicas actualmente disponibles, sino sólo aquellas que ofrezcan un razonable beneficio, entendido como la probabilidad de preservar la vida y recuperar la salud. Se trata de distinguir entre las intervenciones

médicas que son moralmente obligatorias (ordinarias) y aquellas que no lo son (extraordinarias).

En este caso se deben tener en cuenta los siguientes elementos:

- o En ausencia de otros tratamientos probados para la enfermedad por el virus del Ébola, el uso de sangre entera o plasma obtenido de personas que se han recuperado de la enfermedad ha sido usado como tratamiento empírico con resultados prometedores en un pequeño número de pacientes.⁵

- Este tratamiento se aplicó por vez primera a una joven infectada con el virus del Ébola en la República Democrática del Congo (Zaire 1976). La mujer fue tratada con plasma de una persona que había sobrevivido a la infección con el virus de Marburgo, estrechamente relacionado con el del Ébola. La paciente presentó menos hemorragias que otros enfermos del Ébola, pero murió a los pocos días.

- Durante el brote de EVE ocurrido en 1995 en Kikwit (República Democrática del Congo), ocho pacientes recibieron transfusiones de sangre entera obtenida de pacientes que se habían recuperado; siete se recuperaron. Como el estudio no incluyó un grupo testigo, no pudieron extraerse conclusiones firmes sobre si el tratamiento en sí había producido el resultado favorable o si había contribuido siquiera de alguna manera a lograrlo.

- En la epidemia actual, un caso bien conocido es el del médico estadounidense que se infectó cuando trabajaba en Liberia y a quien se administró sangre entera de un enfermo que se había recuperado. Aunque el médico se recuperó totalmente, es imposible determinar si ello obedeció a dicho tratamiento, a la administración del medicamento experimental ZMapp o a la excelente asistencia de sostén que recibió en los Estados Unidos.

- Se ha documentado otro caso de un médico al cual se le administró una transfusión de plasma extraído de la sangre donada por el primer caso mencionado anteriormente. Como este enfermo también recibió el medicamento experimental TKM-EBV, amén de una asistencia de sostén extraordinaria, resulta imposible saber cuál de esos elementos contribuyó en mayor medida, o si acaso contribuyó, a que se recuperara.

- o El concepto de que este tratamiento podría ser eficaz es biológicamente plausible. Plasma de pacientes convalecientes ha sido usado exitosamente para el tratamiento de otras enfermedades causadas por agentes biológicos^{6, 7}

- Los riesgos estarían asociados con las posibles complicaciones de una transfusión de sangre o sus derivados (incompatibilidad del sistema ABO o RhD, infección por HIV, HBV, HCV, sífilis, malaria u otras enfermedades de transmisión sanguínea entre otras) para los cuales existen medidas de prevención primaria y secundaria.
- La bibliografía consultada recomienda que solo deben ser considerados para este tratamiento pacientes confirmados de EVE, preferiblemente en los estados iniciales de la enfermedad.⁸ En el caso del paciente analizado no existe ninguna seguridad de que dado el estado actual el tratamiento surta efecto, pero tampoco de que cause un daño mayor que la ya esperada muerte.

Principio subsidiariedad: teniendo en cuenta que el suministro de este tratamiento será por fuerza escaso e insuficiente para hacer frente a la demanda, su justa distribución descansa en decidir si el paciente forma parte de los grupos prioritarios que habrán de recibirlos.

La OMS reconoce un superior riesgo de infectarse y morir en los trabajadores sanitarios que luchan contra el Ébola, por lo cual los considera un grupo especialmente vulnerable y necesitado de protecciones especiales. Antes de enviarlos al lugar de destino toma muchas precauciones para ayudarlos a protegerse sobre el terreno pero una vez allí, la Organización vela por que esos trabajadores tengan acceso al asesoramiento, apoyo y tratamiento médico apropiados.

En un entorno donde varios centros de salud han cerrado por el miedo de las comunidades y de los trabajadores sanitarios de que sean zonas de propagación intensa del virus, se requiere un aumento considerable del número de médicos, enfermeros, personal de apoyo y personal de limpieza. Se calcula que para una unidad de 35 camas se necesitan unos 24 trabajadores sanitarios por turno, incluidos médicos, enfermeros, personal de limpieza y otro personal de apoyo. Se ha recomendado que, en el marco de este brote, que los trabajadores de la salud sean priorizados en la aplicación de cualquier terapia.

Se ha planteado que la priorización del personal de salud constituye una respuesta sensata a la actual situación. De esta forma se protege la primera línea de respuesta a la epidemia. Es de señalar que la definición de «personal sanitario» en esos países africanos abarcaría a médicos, enfermeras y técnicos de laboratorio, pero también al personal de limpieza de los hospitales, los choferes de ambulancia, los enterradores, los trabajadores del depósito de cadáveres y, a veces, los curanderos tradicionales. Por

otra parte esta medida crearía confianza y daría aliento a aquellos que por temor a infectarse abandonaron sus labores en clínicas, hospitales o cualquier otro centro de atención o tarea de soporte y podría incitarlos a volver fortaleciendo así la respuesta general al brote.

III. Análisis de la voluntad y competencia del paciente y sus representantes

El paciente se encuentra inconsciente por lo que no se encuentra competente para participar en la toma de decisiones clínicas. No posee familiares a quienes consultar no existiendo de esta forma representantes legalmente válidos. Debe revisarse el contrato de trabajo y precisar si se establece alguna clausula referente a cuidados médicos. La identificación de los valores y prioridades del paciente solo podría hacerse mediante entrevista a algún compañero de trabajo o algún amigo cercano pero en última instancia queda a criterio del personal médico tomar la decisión final bajo los principios de respeto por la inviolabilidad de la vida humana, principio de libertad y responsabilidad y el principio de beneficencia.

IV. Análisis de la información científico-clínica éticamente relevante

Teniendo en cuenta que el diagnóstico de la enfermedad fue certero, que no existen otras alternativas terapéuticas y que el balance riesgo beneficio para el paciente es positivo con buenos resultados en lo psicológico, espiritual y económico la decisión solo tiene como aspecto negativo que no es posible, basado en evidencia conocida, asegurar un pronóstico de sobrevivida lo cual además gravita sobre el principio de justicia en la distribución de una alternativa terapéutica de escasa disponibilidad.

V. Evaluación de alternativas de acción y sus resultados

- ◆ Si no se aplica el tratamiento y el paciente fallece, aumentan las tasas de letalidad en trabajadores sanitarios con un impacto psicológico y social negativo sobre ese grupo vulnerable. MUY PROBABLE
- ◆ Si se aplica el tratamiento y el paciente sobrevive, disminuirían las tasas de letalidad en trabajadores sanitarios con un impacto psicológico y social positivo pues se crearía un ambiente de esperanza y confianza sobre ese grupo vulnerable. POCO PROBABLE
- ◆ Si se aplica el tratamiento y el paciente fallece, aumentan las tasas de letalidad en trabajadores sanitarios. No obstante el impacto psicológico y social ese grupo vulnerable sería positivo. Se desaprovecharían dosis de tratamiento que podrían

arrojar resultados positivos en otros pacientes a los que se les aplique en un estadio más temprano de la enfermedad. PROBABLE

- ◆ La opción de que sin aplicarse el tratamiento el paciente sobreviva se considera MUY POCO PROBABLE

VI. Resolución del problema

Una vez analizados profundamente los valores y principios éticos implicados y las posibles alternativas de acción y sus resultados se concluye que:

⇒ Desde el punto de vista ético, el uso de tratamiento experimental con plasma de pacientes convalecientes a pesar de ser considerado excepcional, es admisible debido a las circunstancias especiales que rodean a la epidemia de EVE, a no existir ninguna otra terapéutica de efectividad demostrada y la posibilidad real de fallecer en pocos días si no se recurre a esta acción.

⇒ En este caso en particular se considera apropiado tratar al paciente a pesar de no poderse obtener su consentimiento informado. La decisión se basa en los principios de inviolabilidad de la vida humana, principio de libertad y responsabilidad y el principio de beneficencia.

Implementación práctica de la solución

Una vez revisadas las recomendaciones se aplicó al paciente el tratamiento propuesto observándose una mejoría en su conteo virus aunque el mismo finalmente falleció.

Consideraciones finales.

Finalmente recomendamos aplicar al paciente el tratamiento propuesto siguiendo las normas y buenas prácticas para la administración de transfusiones de sangre y sus derivados así como las recomendaciones y protocolos elaborados por la OMS para estos casos.

Consideramos prudente además recordar a la comunidad internacional la necesidad de acelerar los ensayos clínicos sobre el uso de tratamiento con plasma de pacientes convalecientes sin sacrificar las normas éticas y de seguridad. Los ensayos habrán de diseñarse meticulosamente para que despejen al mismo tiempo las dudas principales sobre seguridad, capacidad inmunógena y eficacia. Aunque los ensayos controlados aleatorizados aportan los datos más sólidos, si no es factible realizarlos se debe considerar la posibilidad de aplicar otros diseños alternativos. Entre ellos cabe

mencionar el diseño de conglomerados aleatorizados y el diseño por grupos escalonados.

En una situación de escasos de tratamiento y en especial en el caso de este brote caracterizado por una marcada escasez de recursos humanos (personal sanitario) que afecta gravemente la respuesta internacional al mismo, es posible bajo el diseño de conglomerados aleatorizados otorgar mayores fracciones muestrales a los trabajadores sanitarios en respuesta a sus mayores riesgos de enfermar y morir. En este tipo de diseño en la medida que la intervención terapéutica se aplica en forma escalonada a cada grupo, todas las enseñanzas extraídas o necesarias para ajustar el diseño del estudio se aplican al siguiente grupo que se va a incluir en el estudio. Al final, toda la población recibe la vacuna si los ensayos demuestran que esta tiene una eficacia suficiente. De esta manera es posible desplegar la vacunación y evaluar la eficacia al mismo tiempo. Por si fuera poco, se cumple el objetivo explícito de la equidad en el acceso. Otros diseños serán más pertinentes cuando se cuente con grandes cantidades de vacuna. Las variables estado clínico del paciente y pronóstico de vida deben ser contempladas en las estrategias para el control de sesgos y/o variables de confusión.

Bibliografía.

1. Taboada P, López R. Metodología de análisis ético de casos clínicos. En García, José Juan (director): Enciclopedia de Bioética. [publicación en Internet]. [citado 2014 sept 29]. Disponible en: <http://enciclopediadebioetica.com/index.php/todas-las-vozes/153-metodologia-de-analisis-etico-de-casos-clinicos>
2. Greet WP. The Global Response to the Ebola Fever Epidemic: What Took So Long? PLOS Medicine. [Internet]. August 22, 2014. [citado 2014 sept 29]. Available in: <http://blogs.plos.org/speakingofmedicine/2014/08/22/global-response-ebola-fever-epidemic-took-long/>
3. Organización Mundial de la Salud (OMS). La OMS convoca una reunión para examinar los aspectos éticos de los tratamientos experimentales contra la enfermedad por el virus del Ebola. Declaración de la OMS. 6 de agosto de 2014. [publicación en Internet]. [citado 2014 sept 29]. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/ethical-review-ebola/es/>
4. Organización Mundial de la Salud (OMS). Consideraciones éticas sobre el uso de intervenciones no registradas en la enfermedad por el virus del Ebola (EVE).

Resumen de la mesa redonda. Declaración de la OMS. 12 de agosto de 2014. [publicación en Internet]. [citado 2014 sept 29]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/ebola-ethical-review-summary/es/>

5. 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.

6. Organización Mundial de la Salud (OMS). Statement on the WHO Consultation on potential Ebola therapies and vaccines. [publicación en Internet]. [citado 2014 sept 29]. Available in: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/ebola-therapies-consultation/en/>

7. 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

8. Organización Mundial de la Salud (OMS). Case definition recommendations for Ebola or Marburg Virus Diseases. [publicación en Internet]. [citado 2014 sept 29]. Available in: <http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/ebola-case-definition-contact-en.pdf>