

¿Cómo afrontar el Ébola, perspectivas de tratamiento

Pau Ferrer Salvans

Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Farmacología Clínica. Máster en Bioética. Colaborador del IBB.

pferrer@ibb.hsjdbcn.org

Resumen

El artículo explica cuál es el origen del virus del Ébola, cuáles son sus mecanismos de transmisión, en qué estado está la epidemia y los posibles tratamientos farmacológicos. También se analizan las consideraciones éticas a tener en cuenta a fin de combatir esta enfermedad que afecta básicamente a África, pero que se puede extender a otros sitios del mundo.

Palabras clave

ébola, epidemia, ética, ensayo clínico

Abstract

The article explains the origin of the Ebola virus, its transmission mechanisms, the state of the epidemic and possible pharmacological treatments. There is also discussion of the ethical considerations in the fight against this disease which basically affects Africa, but which has nonetheless has spread to other places around the world.

Keywords

ebola, epidemic, ethics, clinical trials

Introducción

En este artículo intentaremos reflexionar sobre los problemas éticos que suscita la reciente epidemia del virus del Ébola, después de la repatriación a España de dos misioneros contagiados, el contagio posterior de una sanitaria, primer caso secundario en Europa, y la explosión mediática a que dio lugar. Simultáneamente a la situación vivida en España, también hubo casos importados y secundarios en otros países, entre los cuales EEUU. Todo ello ha dado lugar a movilizaciones internacionales, muchas de ellas verbales y de buenas intenciones, mientras personal, materiales y dinero siguen llegando de forma insuficiente a los lugares donde se libra la guerra de trincheras frente al virus del Ébola. Se van a comentar aquí algunos puntos que pueden ser claves para comprender lo que está ocurriendo y lo que tal vez pueda ser el inmediato futuro. La alarma necesaria y la responsabilidad global de las sociedades avanzadas hacia África en el momento actual le-

vantan ecos en la mayor parte de revistas médicas, como es el caso de los artículos de A. Trilla y el de J.Reina en la revista *Medicina Clínica*.^{1,2}

El virus y mecanismos de transmisión

El virus de Ébola forma parte de los filovirus, una familia con dos especies: el Ébola y el Marburg, ambas altamente infectivas y letales y de las que hay varios tipos. El virus de Ébola fue descubierto en 1976, está constituido por RNA y tiene forma de filamento (de ahí el nombre de filovirus-hilo), al microscopio electrónico tiene aspecto de «espaguetis», de 80 nm de diámetro y una longitud variable de hasta 14.000 nm. Recibe el nombre, como es sabido, de un río africano. De hecho, se han identificado 4 subtipos, el Zaire, el Sudán, El Bundibugyo y el Costa de Marfil, según el lugar de la epidemia en que fueron identificados. Hay otro tipo, el Reston, que se ha descubierto en Filipinas y que no afecta a la especie humana y solo da lugar

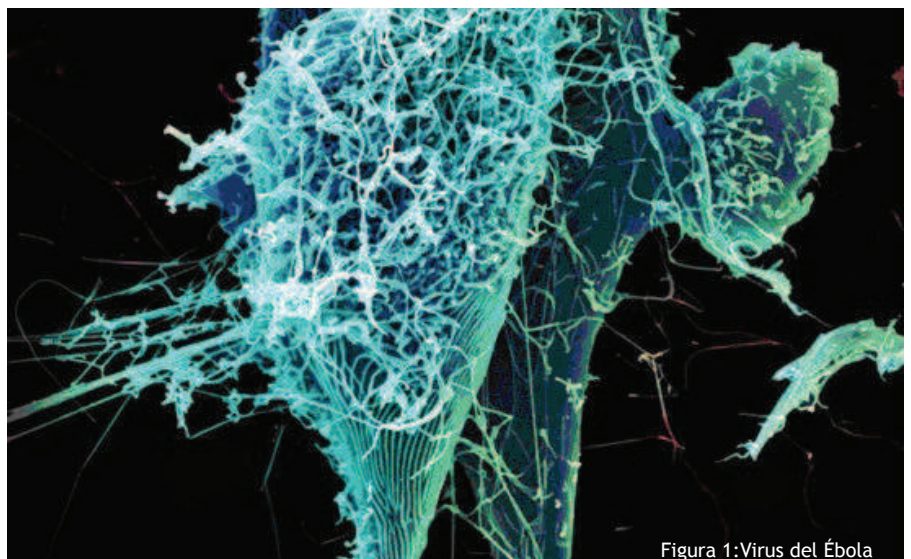


Figura 1: Virus del Ébola

a zoonosis. En la figura adjunta (figura 1) puede observarse el aspecto de una célula infectada por los filamentos del virus al microscopio electrónico. El virus penetra en el organismo por contacto con secreciones de un enfermo a través de la piel o mucosas y puede que haya otros mecanismos, como por aerosoles, que no están demostrados como vía de transmisión aérea, pero sí de proximidad. Se aconseja no acercarse a un paciente del Ébola a menos de un metro de distancia sin un traje de protección especial. Una vez ha penetrado, inicia su reproducción en distintos órganos, principalmente en el hígado, lesionando además el sistema inmunitario y el endotelio vascular. Además de fiebre y malestar general, produce diarreas y hemorragias por déficit de plaquetas. Se llega al fallo multiorgánico y shock hemorrágico, que conduce a la muerte a entre un 50% y un 100% de los afectados.

Se considera que la enfermedad es originariamente una zoonosis, es decir, que la padecen los animales y de vez en cuando se producen contagios a humanos. Su hábitat natural está en las selvas subsaharianas, se supone que el principal portador es el murciélago de la fruta, que lleva el virus sin enfermar o con poca afectación. Se supone que puede contagiar a otros animales, incluidos gorilas y otros primates. Los cazadores, los que manipulan animales, o los que comen carne de caza, suelen ser los primeros en verse contagiados.

La epidemia

Desde el año 1961 se documentan brotes del Ébola en el África subsahariana. El virus actual del tipo Zaire se encuentra activo, al parecer, desde el año 1976, en que se declaró el primer brote y desde entonces cada año y medio o dos se han venido repitiendo epidemias, que usualmente han

afectado a entre 100 y 500 personas. Las dimensiones de la situación actual no se habían alcanzado nunca.

El brote epidémico actual parece haberse originado en un niño adolescente que cazó un murciélago con fines alimenticios en diciembre de 2013 (hay distintas versiones de este hecho). Hasta marzo de 2014, el gobierno de Guinea no lo comunicó a la OMS, informando que en la capital, Conakry, se habían dado algunos casos. Una enfermedad considerada rara y selvática había pasado a ser urbana, en una ciudad de más de 2 millones de habitantes y con aeropuerto. El riesgo epidémico obviamente es mucho mayor. Desde entonces, el número de casos ha ido aumentando y cuando se empezó a escribir este artículo ya se habían contagiado más de 8.000 personas y muerto más de 4.000, principalmente en Guinea, Sierra Leona, Liberia y Nigeria. En agosto del 2014, la OMS declaró la situación como de alarma urgente internacional.

La observación de los hechos en el lugar donde se producen los contagios es de capital importancia para analizar lo que ocurre. Los epidemiólogos denominan R_0 al promedio del número de casos secundarios que se producen después de un caso primario (caso primario es el primero que se produce en un lugar hasta entonces libre de enfermedad).³ En la epidemia actual R_0 (una manera de expresar el riesgo inicial o en el momento 0) tiene valores que varían, en la sociedad normal del lugar, entre 1,35 y 1,83, es decir, en la práctica cada caso nuevo da lugar a 2 más. Estas cifras aumentan en según qué medios: si consideramos al personal sanitario o al encargado de preparar los cadáveres para los entierros, este riesgo inicial alcanza valores de 2,7, lo que indica la peligrosidad de la atención sanitaria o para los cuidadores.

Según las últimas estimaciones, se cree que no se tardará demasiado en alcanzar los 20.000 casos, si no se modifican las condiciones de la epidemia por medio de intervenciones sanitarias o vacunas. Hay quien opina que estas cifras son optimistas y que, dada la dificultad en tener registros fiables, cabe suponer que el número de casos reales sea muy superior a los declarados y que fácilmente podría duplicarse esta cifra. De ahí la declaración de urgencia internacional.⁴

Inmunidad y Ébola

Una observación importante fue llevada a cabo por Leroy EM⁵ en una epidemia anterior en Gabón el año 1996. En esta epidemia se observó que el virus del Ébola mataba en 5 a 7 días a la mayor parte de los enfermos de dos brotes de 59 y 60 pacientes, con tasas de mortalidad en torno al 70%. En el primer brote, el origen estuvo en un chimpancé muerto y en el segundo la transmisión fue de persona a persona. En la localidad en que tuvieron lugar los hechos, desde el principio se identificó a 24 personas que no contrajeron la enfermedad, pese a haber estado en contacto con enfermos y materiales contaminados. Vivieron en contacto con sus familiares, los cuidaron en todo momento sin ninguna protección, sin ni tan siquiera guantes. Se les solicitó que se sometieran a analíticas para investigar qué había ocurrido. En la cita de Leroy se describe la sofisticada metodología utilizada. El resultado es que 11 de los sujetos (45%) tenían anticuerpos IgG e IgM específicos frente al virus del Ébola y que habían desarrollado una potente reacción inflamatoria como consecuencia de una infección, por lo demás subclínica. Los genes responsables de las proteínas virales no mostraban diferencias entre los sujetos sintomáticos y asintomáticos. En los sujetos asintomáticos no se detec-

tó nunca antígenos del Ébola y su estado inmunitario fue similar al de los pacientes sintomáticos que superaron la enfermedad.

Si bien es un dato relevante la posibilidad de infecciones subclínicas que dejen inmunidad, el trabajo de Leroy no comenta el porqué de la falta de síntomas en los sujetos que no mostraron cambios inmunitarios, pese a las reiteradas exposiciones. Por el momento, la enfermedad no tiene tratamiento, aunque se utilizan métodos de los tiempos heroicos de la microbiología, como administrar suero de supervivientes de la enfermedad para lograr pasivamente una inmunidad específica. Este procedimiento artesanal puede ser eficaz, pero es muy difícil demostrar su eficacia en ensayos clínicos.

Un procedimiento parecido, basado en inmunidad pasiva, es el de administrar ZMapp. Este producto consiste en una mezcla de 3 anticuerpos monoclonales elaborados para neutralizar el virus del Ébola.

La sustancia ha sido desarrollada por una empresa privada de California, Mapp Biopharmaceuticals, en colaboración con los gobiernos de Estados Unidos y Canadá. Por medio de ingeniería genética consigue primero los anticuerpos en ratas, inyectando proteínas del virus, y cuando se están produciendo, se extraen células del bazo de la rata productoras de anticuerpos y se fusionan con células de mieloma (un tumor humano que produce anticuerpos en abundancia), creándose un tejido que se conoce con el nombre de hibridoma. Este tumor quimérico produce los anticuerpos deseados. Es posible dar un paso más y por ingeniería genética dar lugar a células transgénicas elaboradoras de anticuerpos específicos, que en este caso han sido células de una variedad de planta del



Agermatment sense fronteres

tabaco, la *Nicotiana benthamiana*,⁶ que puede producir proteínas ajenas con facilidad, en condiciones experimentales. Pese a no haber superado todas las etapas de ensayo clínico, el ZMapp fue administrado en uso compasivo en julio de 2014 a dos ciudadanos americanos contagiados del Ébola, con resultados favorables. Se administró también a uno de los misioneros españoles contagiados, sin que lamentablemente llegase a tiempo de demostrar eficacia. Esta es una línea de investigación que puede ayudar a enfrentarse a casos urgentes en que no haya tiempo de que el paciente elabore sus propios anticuerpos. Son necesarias más investigaciones antes de confirmar la validez de este producto que ha levantado grandes expectativas mediáticas.

Las vacunas desencadenantes de inmunidad activa están bastante avanzadas en su desarrollo.^{7,4} Las principales candidatas son las vacunas basadas en un adenovirus defectuoso cAd3 y en un virus de la estomatitis vesicular de los animales (Vesicular Stomatitis Virus-VSV), modificado genéticamente para incluir proteínas de los filovirus. Las vacunas basadas en adenovirus contienen nucleopro-

teínas y glicoproteínas de los filovirus y no son capaces de reproducirse en el organismo humano. Su inconveniente es que como la especie humana padece infecciones por adenovirus con relativa frecuencia, puede ocurrir que estas vacunas sean neutralizadas en la práctica por anticuerpos preexistentes de otras infecciones. El virus de la estomatitis vesicular causa enfermedades en el ganado bovino, caballos, venados y cerdos, pero no en el hombre. Padecen la estomatitis una o dos semanas y luego se recuperan espontáneamente. Se ha pensado en este virus para actuar como vector en vacunas para otras enfermedades víricas del hombre. En el caso de los filovirus, vacunas basadas en rVSV (virus recombinante de la estomatitis) han dado protección completa frente a la infección en ratones. Los macacos y monos *cynomolgus* también han resultado protegidos. El problema de estas vacunas podría ser la seguridad, especialmente en pacientes inmunocomprometidos.

Otro método prometedor es el uso de pequeñas cadenas de RNA de interferencia (siRNA) que se espera comercializar con el nombre de TKM-Ebola por Tekmira Pharmaceuticals. Con

una mezcla de este tipo de RNA de interferencia frente a la síntesis de dos proteínas víricas electivas, se ha conseguido la protección de primates no humanos tras la exposición a virus del Ébola⁸ a dosis mortales. En julio de 2014, la FDA (Food and Drug Administration) bloqueó ensayos clínicos previstos con esta sustancia, si bien parece que ahora es una vía que puede abrirse.⁹

Antivirales

Las vacunas necesitan ser aplicadas un tiempo antes del contagio para poder ser efectivas. De las sustancias comentadas, el ZMapp y el TKM Ébola pueden ser una ayuda para pacientes con la enfermedad en evolución, sin ser fármacos en el sentido clásico del término. Hay también antivirales utilizados frente a otros virus, como el influenza o los citomegalovirus, que se están estudiando para su indicación como tratamiento en pacientes con la Fiebre Hemorrágica del Ébola (FHE) ya establecida (otra forma de denominar a la enfermedad del Ébola) y que se incluyen en el concepto de antivirales.

De entre los productos más avanzados en perspectiva, cabe mencionar los brincidofovir, zanamivir, oseltamavir y favipiravir. El brincidofovir se está ensayando en cultivos celulares frente a citomegalovirus. Se trata de un profármaco que circula por la sangre en forma inactiva y al penetrar en las células es transformado por el metabolismo celular en difosfato de cidofovir, que es la forma activa. La empresa Chimerix, que lo produce, en su web de preguntas frecuentes señala que aún no lo ha utilizado frente al Ébola, pero que tiene previsto hacerlo en condiciones experimentales de cultivos celulares. Señala que en forma de uso compasivo en casos importados a EEUU, se ha administrado el brincidofovir. De resultados de ello, se

tiene previsto realizar ensayos en fase II en enfermos del Ébola en el próximo 2015. Aseguran que el fármaco está disponible para ensayos clínicos.

El favipiravir, un antiviral anti-influenza, es otro producto que se anuncia como antiviral de amplio espectro, que ha sido ofrecido como tratamiento compasivo en casos de Fiebre del Valle del Rift, (geográficamente una falla geológica que se extiende en África Oriental, desde Somalia a Mozambique), que es transmitida por insectos y causa una elevada mortalidad. El virus no es como el del Ébola, pero hay otras similitudes que hacen pensar en dicha sustancia como posible tratamiento. Se trata de un inhibidor de la RNA polimerasa que dificulta la replicación de los virus.¹⁰ Hay ensayos en cultivos de células y en ratones que hacen pensar en su eficacia.¹¹

El interés de estas sustancias viene aumentado por la creencia, en los estamentos militares de las grandes potencias, de que estos virus pueden ser empleados como armas biológicas o en el bioterrorismo. Conjunto de razones sobrecogedoras y que hacen aún más lamentable que no se dé la premura suficiente en la ayuda a las personas que están padeciendo la epidemia.

Consideraciones éticas

Es evidente que una enfermedad como el Ébola que tiene tasas de mortalidad tan elevadas está poniendo a prueba a toda la humanidad, aunque una parte importante de la misma parezca no darse por aludida. Solo el cuidar a los afectados ya supone aceptar unos riesgos y sacrificios muy por encima de los habituales, lo cual, desde el punto de vista de la organización del sistema sanitario, supone ya un desafío ético. Al mismo tiempo, la falta de tratamientos contrastados y aprobados para su uso en ensayos clínicos o autoriza-

damente frente al Ébola, representa también un problema en el que chocan diferentes responsabilidades. La Organización Mundial de la Salud, OMS o WHO (World Health Organisation WHO) convocó la reunión de un Panel Asesor el 11 de agosto de 2014, que dio como fruto un documento¹² que puede descargarse de la web mencionada, en que se analiza la problemática de aplicar a seres humanos medicamentos que en los animales han mostrado resultados prometedores, pero que en la práctica no han superado las pruebas de eficacia y seguridad que se exigen a los medicamentos registrados oficialmente.

Como puntos esenciales a debatir seleccionó:

1. La forma éticamente adecuada de obtener datos científicos mientras se ofrece una asistencia óptima.
2. Los criterios éticos para priorizar el uso de vacunas y tratamientos experimentales no registrados.
3. Los criterios éticos para suministrar y distribuir las intervenciones experimentales en el contexto de escasez de recursos que probablemente va a darse.

De ellos se dedujeron las siguientes preguntas:

- a. ¿Es ético aplicar a personas intervenciones que parecen ofrecer resultados en animales de experimentación, pero que pueden tener efectos adversos desconocidos en el ser humano? En caso afirmativo, ¿qué criterios se han de tener en cuenta antes de aplicarlas a personas?
- b. ¿Se pueden aplicar dichas sustancias como prevención en personas que se han expuesto a la enfermedad, pero no presentan síntomas? (por ejemplo: profilaxis post-exposición). En caso afirmativo,

- ¿qué criterios se han de satisfacer para poder aplicarse?
- c. ¿Es ético aplicar estas sustancias con resultados prometedores como profilaxis en personas que van a exponerse a contagios? (profilaxis preexposición). Si la respuesta es afirmativa, ¿qué criterios y condiciones habrán de cumplirse?
 - d. ¿Si se concluye que es ético utilizar estas sustancias todavía en el periodo experimental, qué criterios habrá que seguir para seleccionar la intervención?
 - e. Una vez seleccionadas las intervenciones, ¿quién debe éticamente recibir la prioridad en la administración de las mismas?

Además del panel de expertos que se refiere en el documento, se invitó a cuatro personas más con experiencia en regulación farmacéutica y en las epidemias del Ébola que podían aportar recursos basados directamente en la realidad. Antes de iniciar la discusión, se hizo una declaración de conflictos de interés.

Los puntos clave de la discusión fueron:

Circunstancias excepcionales:

- La epidemia actual es la más potente de la que se tiene constancia histórica y sobrepasa en mucho la capacidad de reacción y los recursos de los países afectados.
- Antes de esta epidemia, no había estímulos comerciales para la producción de fármacos o vacunas, lo que ha dejado sin recursos a los médicos y autoridades sanitarias para enfrentarse a la epidemia, pese a que se daban brotes desde hacía cuatro décadas.
- La única forma de obtener pruebas de eficacia de los nuevos re-

medios es utilizarlos en un brote epidémico como el actual, puesto que en circunstancias habituales es una enfermedad rara y confinada a un entorno selvático.

- El Panel considera que las sustancias actualmente en estudio se encuentran bastante avanzadas y recomienda energicamente que se proceda a su aplicación en humanos con las adecuadas garantías científicas y de seguridad. Al mismo tiempo, la comprobación en la práctica de la efectividad frente a la epidemia es la única forma de tener pruebas sólidas de eficacia y seguridad.
- El Panel considera que, ante el brote epidémico actual, es un imperativo ético el ofrecer las sustancias en condiciones experimentales prometedoras a los pacientes y a las personas en riesgo de exposición, teniendo en cuenta los siguientes requisitos éticos.

Requisitos éticos para las intervenciones no registradas:

1. Las pruebas experimentales no deben distraer recursos sanitarios de la atención prioritaria habitual de la epidemia.
2. Los criterios éticos tradicionales para la asistencia, salud pública, atención profesional e investigación han de seguir siendo la guía de tales intervenciones. Estos principios incluyen: transparencia de las actuaciones, consentimiento informado, seguimiento de los casos y máxima información, respeto por las personas y distribución equitativa de los recursos.
3. El uso de las intervenciones se ha de basar en una depurada evaluación de la relación riesgo/beneficio a partir de la información disponible en cada momento.
4. Las intervenciones tendrán que haber sido probadas en modelos

animales, principalmente primates no humanos.

5. En los casos de uso compasivo habrá que compartir la responsabilidad entre todos los implicados y dejar constancia escrita de todas las deliberaciones antes de aplicar la intervención.
6. El grado de incertidumbre ante cualquier medida de intervención debe ser expuesto con toda transparencia a todos los implicados en la decisión, principalmente a los pacientes, para evitar decisiones basadas en falsas expectativas.
7. Habrá que disponer de medidas adecuadas de la efectividad y de prevención de posibles complicaciones antes de la aplicación. También de posibles marcadores de la inmunidad.
8. El Panel insistió en que es una obligación moral obtener los registros adecuados y compartir con la comunidad científica todos los datos conseguidos con rapidez y transparencia.
9. El uso compasivo se admite como una medida de emergencia excepcional, que no debe distraer de la aplicación de estudios clínicos adecuadamente diseñados. En las cambiantes circunstancias actuales, no se puede aceptar que un solo discurso ético se imponga a todos los demás.
10. El Panel insiste en el gran impacto de la epidemia actual sobre los sistemas de salud de los países afectados y recuerda que la aplicación de cualquier procedimiento experimental ha de tener en cuenta el contexto y la factibilidad de la solución propuesta.

En cuanto a los criterios de priorización para aplicar los procedimientos experimentales, el Panel emitió las siguientes recomendaciones:

1. Aplicar en primer lugar las que

tienen bases experimentales más sólidas, incluida la aplicación en primates no humanos.

II. En caso de limitación de recursos, tener en cuenta las siguientes recomendaciones:

a. Justicia distributiva: equidad entre los países y dentro de ellos entre las poblaciones.

b. Reciprocidad y utilidad social. Aunque no hubo unanimidad, se consideró dar prioridad a los trabajadores sanitarios, incluido el acceso a los tratamientos, basándose en dos principios éticos:

- Reciprocidad: ellos han expuesto su vida por atender a los demás.
- Utilidad social: son instrumentos de la salud pública para detener la enfermedad.

La misma prioridad han de tener los responsables de los enterramientos, manejo de cadáveres, higienización, etc.

Hubo miembros del Panel que recomendaron la misma prioridad para los pacientes sintomáticos, para frenar la extensión de la epidemia.

c. La probabilidad de un impacto positivo en la salud individual o colectiva.

d. El estadio clínico de la enfermedad.

e. Las características específicas del producto que se va a ensayar.

III. Por sus elevadas tasas de mortalidad, los niños y mujeres embarazadas son tributarias de una protección especial en vistas a estas intervenciones.

IV. Para priorizar el uso de escasas

dosis disponibles, se ha de considerar la transparencia y la equidad, con intervención de las estructuras gubernamentales y de las poblaciones afectadas.

V. Otros criterios complementarios importantes son:

a. Disponibilidad de tratamientos de soporte y acompañantes de la medida experimental.

b. Disponibilidad de un mínimo de equipamientos para garantizar la monitorización adecuada de los resultados y tratar efectos adversos.

c. Las familias y las comunidades se han de implicar en el establecimiento de las prioridades.

d. La decisión última de la aceptación o no debe quedar en manos del paciente. Si el paciente está inconsciente, la familia o la comunidad puede ayudar en la decisión.

e. La información para el consentimiento se ha de dar en las condiciones culturales del paciente y facilitar la comprensión. En caso de niños, facilitar las decisiones subrogadas a sus representantes legales o habituales.

f. Se ha de procurar que la comunidad adquiera confianza en estas terapias experimentales para conseguir que la población busque tratamiento.

El Panel considera que quedan muchos aspectos por resolver y que los puntos anotados son un principio del camino por recorrer y recomienda continuar el debate, a medida que se implementan en la realidad las medidas anunciadas, participando en los debates, tanto científicos como éticos, los representantes de la sociedad y los pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Trilla A. Ébola ad portas. *Med Clin (Barc)*. 2014;143(11): 492-94.
2. Reina J. La tragedia africana del Ébola. *Med Clin (Barc)*. 2014;143(11):495-97.
3. Chovell G, Nishiura H. Transmission dynamics and control of Ebola Virus Disease (EVD): a review. *BMC Medicine*. 2014;12: 196-212. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/12/196> [Consulta 20 diciembre de 2014].
4. Kanapathipillai R et al. Ebola Vaccine - An Urgent International Priority. *N Engl J Med*. 2014;371: 2249-2251.
5. Leroy EM et al. Human Asymptomatic Ebola Infection and Strong Inflammatory Response. *The Lancet*. 2000;355: 2210-2215.
6. ZMAPP. Mapp Biopharmaceuticals. Disponible a: <http://www.mappbio.com/zmappfaq.pdf> [Consulta 7 enero de 2015].
7. Geisbert T, Feldmann H. Recombinant Vesicular Stomatitis Virus - Based Vaccines Against Ebola and Marburg Virus Infections. *J Infect Dis*. 2011;204: 1075-1081.
8. Geisbert TW et al. Postexposure protection of non-human primates against a lethal Ebola virus challenge with RNA interference: a proof-of-concept study. *The Lancet*. 2010;375: 1896-1905.
9. Hoenen T, Feldmann H. Ebolavirus in West Africa, and the use of experimental therapies or vaccines. *BMC Biology*. 2014; 12:80.
10. Furuta Y et al. Favipiravir (T-705), a novel RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res*. 2013;100(2): 1-11.
11. Osterich L et al. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. *Antiviral Res*. 2014;105: 17-21.
12. Ethical considerations for use of unregistered interventions for Ebola viral disease. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130997/1/WHO_HIS_KER_GHE_14.1_eng.pdf?ua=1 [Consulta 20 diciembre de 2014].