

Revisión

Justo Manuel Menéndez¹
Fernando Simón²
José Barberán³

Enfermedad por virus Ébola, una visión global

¹HM Universitario Sanchinarro. Universidad San Pablo CEU. Madrid

²Centro de coordinación de alertas y emergencias sanitarias del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid

³HM Universitario Montepríncipe. Universidad San Pablo CEU. Madrid

HISTORIA

Un pequeño río llamado Ébola, localizado en la República Democrática del Congo, antiguo Zaire, da nombre a uno de los virus más mortales para el hombre y del que en octubre de 2014 se ha producido en España el primer caso fuera de África¹. El virus Ébola (VE) fue identificado en 1976, en el Instituto de Medicina Tropical de Amberes (Bélgica), a partir de una muestra de sangre de una paciente de 42 años que llevaba cinco días con una fiebre hemorrágica, en un brote aparecido en una pequeña aldea zaireña llamada Yambuku²⁻⁵.

Los dos primeros brotes de fiebre hemorrágica por Ébola (FHE) documentados en humanos ocurrieron simultáneamente en el año 1976 en sendas zonas contiguas del centro de África: sur de Sudán (n= 284, junio a noviembre) y norte de Zaire (n= 318, agosto a noviembre) con una mortalidad del 53% y 89%, respectivamente⁴⁻⁶. Los casos iniciales se notificaron entre julio y septiembre de 1976 en las áreas de Nzara, Maridi, y Lirangu del sur de Sudán (hoy país independiente llamado Sudán Sur)⁶. El caso índice del brote de Zaire se sitúa en el poblado de Yambuku, a orillas del río Ébola, en la provincia de Ecuador. Era un profesor de escuela de 44 años que regresaba a Yambuku tras hacer un viaje por el norte del país en agosto de 1976. Presentaba fiebre alta y escalofríos. Fue diagnosticado inicialmente de malaria y acudió cada día al centro de salud de la localidad para recibir su tratamiento antipalúdico. Una semana después comenzó con un gran quebrantamiento general, cefalea, diarrea y vómitos, y más tarde aparecieron epistaxis, rectorragia y exantema cutáneo hemorrágico, seguido de fallo hepático y renal, y finalmente falleció a los 14 días del inicio de los primeros síntomas. Tras él enfermaron otras 317 personas, de las que fallecieron 280⁴⁻⁶. Ya en este primer brote se constató una alta afectación del personal sanitario que atendió a los enfermos⁴. Desde entonces se han sucedido unos 25 brotes de la

enfermedad en 5 países diferentes, todos de África Central, en diversas oleadas, que han producido 2.416 casos confirmados y 1.592 muertes (tabla 1), excluyendo el actual brote de 2014 en África Occidental.

El 23 de marzo de 2014 se produjo un nuevo brote en Guinea-Conakry (Guéckédou y Macenta)⁷. El caso índice parece ser un niño de 2 años que pudo haberse contagiado directamente a partir de un murciélago frugívoro o bien por consumo de fruta previamente mordida por estos animales⁸. La OMS, en una primera información, comunicó 49 casos infectados con 29 muertes y 33 semanas después, el 8 de agosto de 2014, declaró oficialmente la situación de emergencia internacional de salud pública⁹. En ese momento el brote ya se extendía a cuatro países y había generado más de 3.000 enfermos y más de 1.000 fallecimientos, con una diseminación rápida y, finalmente, explosiva. Hasta la fecha en que se escriben estas páginas se han comunicado 15.351 casos en 8 países y 5.459 muertes¹⁰. Algunos autores, y la propia OMS, consideran que hubo retraso e inacción en la gestión de dicha alerta¹¹. Desde entonces el brote ha ido extendiéndose en progresión geométrica hasta afectar inicialmente de forma grave a tres países (Guinea, Liberia y Sierra Leona) y a otros tantos vecinos en relación con viajeros (Nigeria y Senegal, ya declarados cerrados, y Mali actualmente vigente). Además, ha habido casos importados de África en Estados Unidos y España con transmisión local en ocasiones¹.

MICROBIOLOGÍA Y PATOGENIA

El Ébola es un virus ARN monocatenario de polaridad negativa y simetría helicoidal de morfología filamentososa y pleomórfico de una longitud media de 1200 nm. Pertenece a la familia *Filoviridae*, en la que se distinguen dos géneros *Marburgvirus* y *Ebolavirus*. En la actualidad se conocen cinco especies *Ebolavirus*: *Zaire*, *Sudan*, *Reston*, *Costa de Marfil* y *Bundibugyo*. Todas excepto *E. reston* que procede de Asia, son originarias de África y producen un cuadro característico de fiebre hemorrágica³, de mortalidad diferente: *E. zaire* 80-90%^{2,4}, *E. sudan* 40-60%⁵ y *E. bundibugyo* 40%⁶. El genoma vírico codifica una serie de proteínas estructurales (VP24, VP30, VP35 y VP40) y no

Correspondencia:
José Barberán
HM Universitario Montepríncipe. Universidad San Pablo CEU.
Avda. de Montepríncipe, 25
28660 Boadilla del Monte - Madrid
E-mail: josebarberan@telefonica.net

Tabla 1 Cronología de los principales brotes de la enfermedad por el virus del Ébola.

Año	País	Especie	Casos	Muertes	Tasa de letalidad
2012	República Democrática del Congo	Ébola Bundibugyo	57	29	51%
2012	Uganda	Ébola del Sudán	7	4	57%
2012	Uganda	Ébola del Sudán	24	17	71%
2011	Uganda	Ébola del Sudán	1	1	100%
2008	República Democrática del Congo	Ébola de Zaire	32	14	44%
2007	Uganda	Ébola Bundibugyo	149	37	25%
2007	República Democrática del Congo	Ébola de Zaire	264	187	71%
2005	Congo	Ébola de Zaire	12	10	83%
2004	Sudán	Ébola del Sudán	17	7	41%
2003	Congo	Ébola de Zaire	35	29	83%
2003	Congo	Ébola de Zaire	143	128	90%
2001-2002	Congo	Ébola de Zaire	59	44	75%
2001-2002	Gabón	Ébola de Zaire	65	53	82%
2000	Uganda	Ébola del Sudán	425	224	53%
1996	Sudáfrica (ex-Gabón)	Ébola de Zaire	1	1	100%
1996	Gabón	Ébola de Zaire	60	45	75%
1996	Gabón	Ébola de Zaire	31	21	68%
1995	República Democrática del Congo	Ébola de Zaire	315	254	81%
1994	Côte d'Ivoire	Ébola de Côte d'Ivoire	1	0	0%
1994	Gabón	Ébola de Zaire	52	31	60%
1979	Sudán	Ébola del Sudán	34	22	65%
1977	República Democrática del Congo	Ébola de Zaire	1	1	100%
1976	Sudán	Ébola del Sudán	284	151	53%
1976	República Democrática del Congo	Ébola de Zaire	318	280	88%

estructurales (nucleoproteína, glucoproteínas y proteína L) que juegan papeles diferentes en la patogenia del virus.

La patogenia de este virus no se conoce en su totalidad, pero sí se sabe que las glucoproteínas (GP₁ y GP₂), insertadas en la membrana viral juegan un papel destacado. Son determinantes en la inmunoevasión del virus. Su desigual glucosilación dirige a los anticuerpos neutralizantes a las regiones más variables y dispensables y no a las esenciales como los receptores de unión (enmascaramiento por epítopes)¹². También intervienen en la entrada del virus en las células del huésped (macrófagos, células dendríticas, fibroblastos, endoteliales, hepatocitos, renales y testiculares) mediante la unión a receptores como lectinas, TIM-1 (human T cell Ig mucin 1), TAM (Tyro3/Axl/Mer), $\alpha 5\beta 1$ -integrina y NPC1 (cholesterol transporter protein Niemann-Pick C1), y la creación de una macropinocitosis que internaliza el virus en endosomas celulares^{13,14}. Asimismo, las GP han sido involucradas en la inactivación de los neutrófilos, la apoptosis de los linfocitos, la disregulación del endotelio vascular y en la modulación de la respuesta inmune del

huésped¹⁵. Por otro lado, las proteínas VP24 y VP35 permiten al virus burlar la inmunidad innata inhibiendo el interferon α y β por distintos mecanismos intracelulares. La VP24 interfiere la señalización del interferon por bloqueo de la homodimerización del JAK-1 (Janus kinasa) y la heterodimerización del TYK-2 (tirosina kinasa), mientras que la proteína VP35 detiene la síntesis del interferon a través de la fosforilización de los factores reguladores del interferon 3 y 7, y la unión al DsRNA dependiente de la proteína cinasa^{16,17}. La proteína VP35 también inhibe la regulación de algunas moléculas coestimuladoras (CD4, CD80, CD86 y sistema mayor de histocompatibilidad tipo II) y la maduración de las células dendríticas¹⁸. Por otro lado, el VE induce en los macrófagos y monocitos una gran liberación de sustancias proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, IL-16, MIP-1 α y β , MCP-1, M-CSF, MIF, IP-10 y eotaxina) y la síntesis de TNF- α , que produce fiebre y se ha relacionado con la gran apoptosis de los linfocitos¹⁸⁻²³ (figura 1). La elevación de citoquinas es transitoria en los pacientes que evolucionan bien y duradera en los que no superan la infección, alcanzando

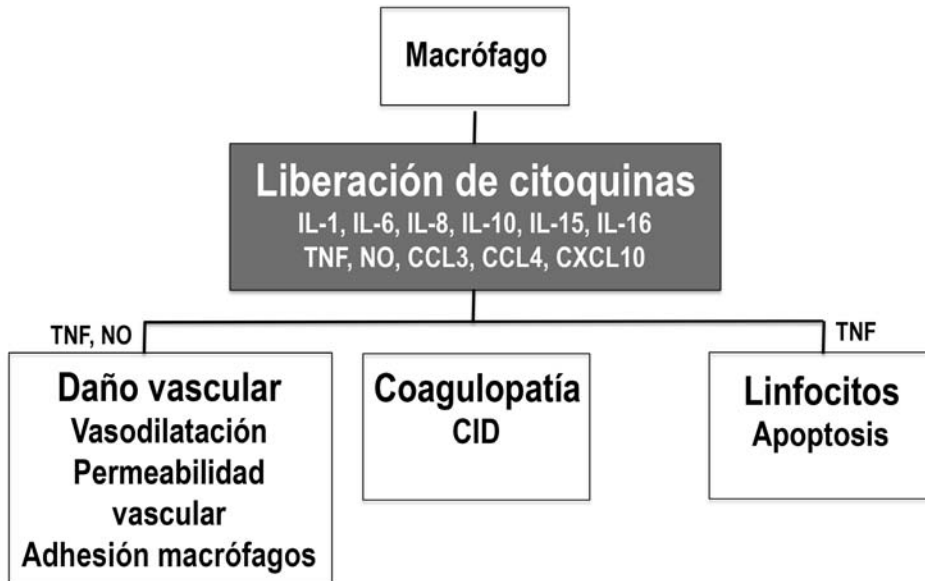


Figura 1 Patogenia de la enfermedad por el virus Ébola

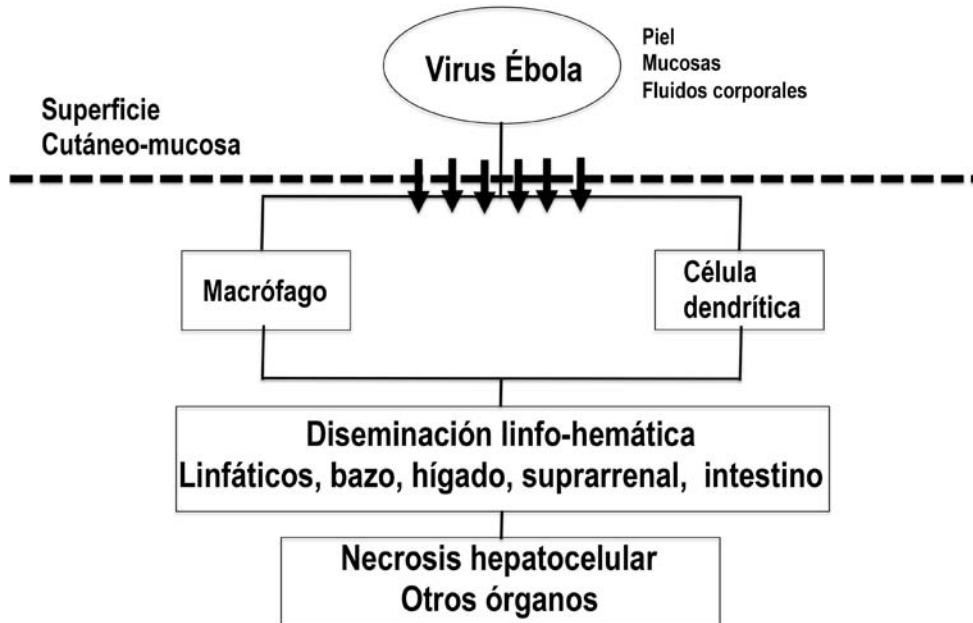


Figura 2 Patogenia de la enfermedad por el virus Ébola.

niveles muy elevados en el estadio final de la enfermedad¹⁸. La inmunoevasión a través de la redirección de los anticuerpos neutralizantes y la inhibición del interferon, junto a la exagerada respuesta humoral (cascada de citoquinas) y celular (linfopenia por apoptosis) que produce el VE, hacen que se replique y disemine de forma incontrolada.

El VE penetra en el organismo a través de la piel y mucosas, y los macrófagos y células dendríticas que se encuentran bajo estas estructuras son los primeros blancos. Por medio de ellos y gracias a su movilidad se produce una diseminación gradual a los ganglios linfáticos regionales, hígado y bazo, y más tarde a otros órganos (figura 2), con receptores celulares

para las GP, como glándulas suprarrenales y endotelio vascular, cuya infección se relaciona temporalmente con la aparición de las manifestaciones clínicas¹⁸⁻²⁰. Los linfocitos no son infectados y su descenso, sobre todo de CD4+ y CD8+, se relaciona con la apoptosis, la alteración de las células dendríticas por el virus, la reducción de algunos mediadores solubles como el óxido nítrico, y la interacción de las GP del virus con los linfocitos^{18-20,21,23-27}. La necrosis hepatocelular disminuye la síntesis de proteínas plasmáticas y factores de la coagulación que favorecen las hemorragias²⁰. La lesión de las glándulas suprarrenales y en particular de la corteza da lugar a una pérdida de sodio e hipotensión secundaria²⁰. La afectación del tracto digestivo con diarrea e incluso sangrado también conlleva a una pérdida de volumen¹⁸. Se han observado partículas virales en el endotelio vascular, pero no lesiones vasculares²⁰. A pesar de este daño de órganos causado directamente por el virus, la gravedad que alcanza la enfermedad por el VE (EVE), sobre todo en los estadios finales, no se entiende sin la participación de la descontrolada respuesta inflamatoria antes descrita que conduce a la hemorragia, el shock y el fracaso multiorgánico. A nivel vascular el óxido nítrico y el TNF- α , junto a otros mediadores, se han involucrado en la vasodilatación, permeabilidad vascular y pérdida de la función endotelial^{19,23}. Otros productos pueden inducir la expresión de moléculas de adhesión en la superficie endotelial que permiten la invasión por neutrófilos y macrófagos^{19,28}. Por otro lado la liberación de factor tisular por los macrófagos infectados se ha involucrado en el desarrollo de la coagulación intravascular diseminada (CID), aunque también podrían intervenir otros factores como el descenso plasmático de proteína C^{19,20,29,30}.

EPIDEMIOLOGÍA

La EVE es una zoonosis que afecta principalmente a diferentes especies de mamíferos (primates, murciélagos, antílopes, puercoespines, algunos roedores, etc.) que raramente circula entre los humanos³¹. Los huéspedes naturales parecen ser varias especies del murciélago frugívoro del género *Pteropodidae* (*Hypsignathus monstrosus*, *Epomops franqueti* y *Myonycteris torquata*)³². Aunque este aspecto no ha sido definitivamente documentado^{33,34}, se han aislado fragmentos de RNA del virus *Ebola zaire* en algunas especies de dichos murciélagos³⁵. La detección del virus Marburg en murciélagos frugívoros de la especie *Rousettus aegyptiacus*, también permite sostener la hipótesis de que en el VE pudiera ocurrir algo similar. Asimismo, hay evidencias epidemiológicas de que dichos murciélagos frugívoros son los huéspedes naturales del VE y posiblemente los responsables de su transmisión a los primates, incluyendo los humanos³⁶. El hombre adquiere la enfermedad por contacto directo con animales enfermos vivos o muertos. Se han documentado casos humanos con los virus *E. zaire*, *E. sudan* y *E. costa de marfil* por manejo de chimpancés, gorilas y antílopes forestales infectados, tanto muertos como vivos. También se ha comprobado la transmisión de *E. reston* entre monos *cynomolgus*³⁶.

El virus es capaz de atravesar la barrera cutáneo-mucosa, sobre todo si no está intacta, y se propaga de forma directa en-

tre personas a partir del contacto con órganos, sangre, secreciones u otros líquidos corporales de enfermos, o por contacto indirecto con materiales contaminados por dichos líquidos³⁷. Hasta ahora, todos los brotes de la enfermedad habían ocurrido en zonas rurales remotas, con viviendas e infraestructuras sanitarias muy deficitarias, por lo que la transmisión intrafamiliar ha sido muy alta³⁷. Las ceremonias de duelo e inhumación en las comunidades rurales en África, en las cuales los familiares y otros integrantes del cortejo fúnebre tienen un contacto directo con el cadáver (tocan, abrazan y lavan) y fómites, también pueden jugar un papel significativo en la transmisión del VE³⁸.

El virus, en la fase aguda de la enfermedad, se ha aislado en la saliva, piel, sudor, lágrimas, heces, leche materna y sangre, y en la fase de convalecencia en la leche y el semen (hasta 72 días después de superada la infección), pero el riesgo de transmisión a partir de fómites es bajo³⁹. La presencia del virus en la saliva es frecuente, pero al parecer es rápidamente inactivado por las enzimas salivares, lo que podría explicar la alta tasa de detección mediante RT-PCR y el escaso aislamiento en cultivos. Para la adquisición de la enfermedad se requiere un contacto directo y estrecho, siendo el riesgo de transmisión muy bajo mediante un contacto breve como el saludo con las manos³⁴. El paso del virus por vía aérea no se ha documentado, aunque se ha detectado *E. reston* en el epitelio respiratorio de monos sometidos a exposición experimental mediante aerosoles^{40,41}. El virus tampoco parece transmitirse por vectores animales, si bien experimentalmente se ha podido comprobar la supervivencia del virus en mosquitos infectados de los géneros *Aedes* y *Culex*³³.

La infección del personal sanitario al tratar a pacientes con EVE ha sido frecuente cuando ha habido contacto estrecho y no se han observado estrictamente las precauciones para el control de la infección, en lo que influyen de forma muy importante las condiciones operativas e higiénico-sanitarias de los hospitales en los países en los cuales surge la enfermedad⁴². A menudo los familiares han de ocuparse de la limpieza y cuidado de los pacientes y de su alimentación en hospitales escasamente ventilados y sin medidas de barrera ni medios de aislamiento adecuados, e incluso compartiendo el mismo colchón⁴³. En este sentido hay que señalar la importancia decisiva de la detección precoz y de las medidas de barrera y aislamiento en los centros sanitarios para evitar la rápida diseminación de los brotes de la enfermedad.

La susceptibilidad para la enfermedad es universal. Los pacientes son contagiosos únicamente a partir de la aparición de síntomas, pero no antes durante la incubación, y permanecen así mientras existan virus en la sangre y las secreciones. El riesgo es mayor en los últimos días de la enfermedad, cuando la viremia es más alta y los pacientes vomitan, tienen diarrea y sangran. En este periodo es más frecuente el contagio de los cuidadores, que llegan a infectarse hasta en el 30%³⁷. En la transmisión también influyen las variantes genéticas del virus³⁴.

El número básico de reproducción (R0) que indica la contagiosidad de una enfermedad transmisible, ha sido estimado

en el caso de la EVE en los brotes de Zaire entre 1,34 y 8,6, siendo de promedio 1,79^{44,45}, muy inferiores a los comunicados para brotes de otras enfermedades transmisibles importantes, como sarampión, difteria, parotiditis, rubeola o viruela. En el brote actual, el periodo de incubación, la duración de la enfermedad, la tasa de letalidad y el R0 son similares a los de los previos. Por tanto, aunque la tasa de letalidad de la enfermedad es muy alta, su transmisibilidad es relativamente baja comparada con otras enfermedades transmisibles que han causado grandes epidemias en el último siglo. Las medidas de control más sencillas previenen de forma eficaz el contagio. Los casos de transmisión secundaria hasta este brote actual rara vez habían excedido del 10%⁴⁶.

En cuanto a la distribución de la enfermedad, con la excepción de los casos importados en EEUU y Europa, hasta ahora sólo se ha documentado en dos zonas de África geográficamente distantes: 1) foco centroafricano que incluye Sudan Sur, República del Congo, Uganda y Gabón debido a las especies *E. sudan* y *E. zaire*, salvo un brote en Uganda por la especie Bundibugyo; y 2) foco africano occidental constituido por Guinea Conakry, Sierra Leona, Liberia, Nigeria, Senegal (en este país solo se ha comunicado un caso importado, sin transmisión local) y Mali, producidos por la especie *Zaire*. Es posible que, al menos en el pasado, otros pequeños brotes hayan pasado desapercibidos en zonas remotas, e incluso se piensa que probablemente hayan sido infracomunicados³³.

El riesgo para los viajeros ocasionales es prácticamente nulo, salvo si se viaja a zonas con brotes y se tiene relación estrecha con enfermos o sus contactos, lo cual es más probable en sanitarios y cooperantes, pero muy improbable en otro tipo de personas. No obstante, la OMS y los CDC han publicado recomendaciones estrictas de precauciones preventivas para los viajeros que se trasladen a los países incursos en el actual brote de África occidental^{47,48}.

El actual brote de Ébola en África Occidental supone no solo el mayor de los conocidos, sino que por sí mismo acumula más casos y más muertes que en todos los previos juntos. Está suponiendo un factor de devastación y ruina económica y social para los países afectados y llevando a sus sistemas de salud a una situación de grave deterioro que pone en riesgo sus posibilidades de desarrollo para el futuro. Los factores que explican esta magnitud en el actual brote son varios: 1) la aparición en una zona fronteriza de convergencia de tres países, 2) la introducción en áreas urbanas densamente pobladas (Monrovia y Freetwon), 3) el desconocimiento de la enfermedad entre la población y entre los profesionales, 4) la detección tardía debido a que los síntomas iniciales son comunes e inespecíficos y a menudo se interpretan como casos de malaria o dengue, 5) el escaso o nulo uso de medidas de barrera, aislamiento y control por parte del personal sanitario local en las primeras fases, y 6) la costumbre del consumo de carne de monos, macacos, puercoespines o murciélagos ya sea cazados o encontrados muertos¹⁰.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Según los datos publicados del último brote de EVE (es-

pecie *Zaire*) que ha afectado a varios países del oeste de África (Guinea, Liberia, Nigeria y Sierra Leona), en el que se han incluido más de 4.500 pacientes entre diciembre de 2013 y septiembre de 2014, los síntomas comenzaron antes del día 21 tras la exposición en aproximadamente el 95% de los casos, con una media de unos 11 días. Los síntomas iniciales más frecuentes fueron fiebre (87%), astenia (76%), vómitos (67%), diarrea (65%), anorexia (64%), cefalea (53%), dolor abdominal (44%) y artromialgias (39%). Sólo el 18% de los casos tenían hemorragias inexplicables. La muerte ocurrió a los 7,5±6,8 días de media con una tasa estimada de mortalidad superior al 70%. Los principales factores de riesgo de muerte fueron la edad ≥ 45 años (OR= 2,47), coma o pérdida de consciencia (OR= 4,6) y la hemorragia nasal (OR= 8)^{8,46}. La fiebre, astenia, debilidad y los dolores corporales aparecen en los tres primeros días. Después, entre el 3º y 10º día se asocian los síntomas gastrointestinales y neurológicos (confusión y agitación). Los vómitos son recurrentes e impiden la alimentación oral, y la diarrea es acuosa, de comienzo súbito y con un volumen de más de 5 litros por día (similar a la del cólera). Ambos no suelen durar más de una semana. A partir del 7º día surge el shock. Las complicaciones tardías (hemorragias digestivas e infecciones secundarias) comienzan pasados los 10 días de evolución. El 40% de los pacientes empiezan a mejorar alrededor de los 10 días y casi todos los que pasan el día 13º sobreviven a la infección. Por el contrario, la mayoría de las muertes ocurren entre el día 7 y 12 de evolución. Los niños menores de 5 años, los ancianos y las embarazadas son más vulnerables a la infección^{9,49}. El periodo de convalecencia es amplio y a menudo se asocia a secuelas como hepatitis recurrente, mielitis, uveítis y psicosis^{10,50}.

Los datos de laboratorio son inespecíficos y es frecuente encontrar pancitopenia moderada. La leucopenia cursa con neutrofilia y linfopenia. Las trasaminasas suelen estar elevadas con predominio de la GOT sobre la GPT. Existe una prolongación de los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial y se pueden detectar productos de degradación de la fibrina (D-dímero) que indican coagulación intravascular diseminada^{11,51}. Las concentraciones séricas de urea, creatinina y GOT elevadas se han asociado a un peor pronóstico^{12,52}.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de la EVE es difícil fuera de un contexto epidemiológico (estancia en un área donde ha habido transmisión de EVE o contacto con un caso en investigación o confirmado o con sus fluidos corporales) por la falta de sospecha e inespecificidad de los síntomas iniciales (fiebre, astenia, ...) que a menudo se observan en infecciones más frecuentes, y de las alteraciones del laboratorio^{20,46,51,52}.

El diagnóstico de la EVE se basa en criterios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio. Los CDCs definen un caso de posible EVE si tiene: 1) fiebre, sensación subjetiva de la misma o síntomas como cefalea, astenia, mialgias, vómito, diarrea, dolor abdominal o hemorragia inexplicable; y 2) algún riesgo epidemiológico antes descrito⁵³. La confirmación del caso se realiza por la detección de

Tabla 2 Tratamiento antiviral.		
Anticuerpos	Antivíricos	Otros
Suero	Brincidofovir	Cloroquina
Inmunoglobulinas	Favipiravir	Cationes anfifílicos
MB-003	TKM-Ébola	Estatinas
ZMab	PMOs	
ZMapp	BCX4430	

RNA (RT-PCR) o antígenos virales (ELISA) en sangre u otros fluidos corporales en laboratorios de referencia^{8,54,55}. El virus se suele detectar en sangre a partir de tercer día del inicio de los síntomas. Por eso, si una muestra tomada en este periodo resulta negativa, conviene repetirla⁵⁶. La determinación de IgM e IgG es menos sensible para el diagnóstico precoz, pero es útil para la monitorización de la respuesta inmune del paciente. La IgM puede aparecer a los dos días del comienzo de los síntomas y dura en sangre 30-168 días más. La IgG se suele detectar entre el 6º y 18º día y persiste muchos años. La evolución fatal se ha relacionado con bajos niveles de IgM e IgG indetectable^{20,34,50,57-58}.

TRATAMIENTO ANTIVÍRICO

El tratamiento de la EVE no está bien definido. Hasta ahora se han identificado varias estrategias terapéuticas^{18,34,59,60}: 1) proteína C activada recombinante humana⁶¹, 2) proteína C2 activada recombinante de nematodos⁶², 3) pequeñas partículas: oligómeros de morfolino fosforodiamidato antisentido (PMOs -AVI-6002 y AVI-6003-) y una nanopartícula lipídica que inhibe el RNA para silenciar dos genes que el virus necesita para replicarse (TKM-Ebola)⁶³, 4) un análogo de nucleosido de amplio espectro BCX4430⁶⁴, 5) una pequeña molécula antiviral de amplio espectro que puede prevenir la excisión de la catépsina L de glicoproteínas virales⁶⁵, 6) favipiravir, análogo nucleotídico que inhibe el RNA viral dependiente de la RNA polimerasa⁶⁶, 7) nuevos compuestos (FGI-103, FGI-104, FGI-106, dUY11, and LJ-001)⁶⁷, 8) fármacos que tienen como diana las proteínas VP24, VP35 y VP40 del virus^{68,69}, 9) brincidofovir (CMX001) un análogo de nucleótido acíclico⁷⁰, 10) "vacunas terapéuticas": suero o inmunoglobulinas séricas purificadas obtenidas de animales inmunizados o pacientes infectados que han sobrevivido, y anticuerpos monoclonales que han mostrado eficacia en primates no humanos: MB-003 (clones c13C6, h13F6 and c6D8)⁷¹, ZMab (clones m1H3, m2G4 and m4G7 de origen murino)⁷² y ZMapp (c13C6, c2G4 y c4G7 procedente de la planta del tabaco -*Nicotiana benthamiana*-)⁷³, y 11) otros fármacos: cloroquina (inhibe la entrada del VE en las células)⁷⁴, cationes anfifílicos como clomifeno, toremifeno y amiodarona (inhiben la entrada del VE en las células)^{75,76} y estatinas (por su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador)⁷⁷ (tabla 2).

En el último brote de EVE acaecido en África occidental en el año 2014, algunos pacientes infectados han recibido tratamientos experimentales no evaluados en ensayos clínicos con

la finalidad de reducir la mortalidad. Entre estos se encuentran suero, inmunoglobulinas, favipiravir, brincidofovir y ZMapp, aunque todavía no se ha aclarado a quién y cuándo se deben administrar, cuál elegir, ni su eficacia y seguridad. Además, la disponibilidad para uso clínico es muy limitada. A partir de ahora para conocer la eficacia y seguridad, es necesario el desarrollo de ensayos clínicos cuyo diseño debe estar basado en dos principios: prevenir el máximo número de muertes y optimizar el conocimiento adquirido para su uso en futuras epidemias^{78,79}. No obstante, los datos obtenidos de la actual epidemia de África occidental parecen indicar que la mortalidad se puede reducir con la atención precoz y medidas de soporte adecuadas, sobre todo a nivel cardiovascular^{49,78-80}.

Según la OMS, los pacientes que sobreviven pueden ser dados de alta cuando cuando no tienen síntomas ni signos de infección y no se detecta el virus en sangre en dos determinaciones consecutivas por RT-PCR separadas al menos 48 horas⁸¹.

VACUNAS

Todavía no se ha aprobado ninguna vacuna para la prevención de la EVE, aunque varias se han mostrado eficaces en primates no humanos. Para aplicar a humanos hay dos vacunas recombinantes en fases avanzadas que cuentan con el apoyo de la OMS⁸². La primera utiliza un adenovirus (serotipo 3) de chimpancé (ChAd3), expresa glucoproteínas de dos cepas de VE y en un ensayo clínico en fase 1 con voluntarios la respuesta inmunológica fue dosis dependiente⁸³⁻⁸⁵. La segunda utiliza el virus de la estomatitis vesicular (rVSV) cuya experiencia en humanos es muy limitada y sólo se ha usado en un caso tras la exposición al virus^{85,86}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parra JM, Salmerón OJ, Velasco M. The First Case of Ebola Virus Disease Acquired outside Africa. *N Engl J Med* 2014, Nov 19.
2. Pattyn S, vander Groen S, Jacob W, Piot P, Courteille G. Isolation of Marburg-like virus from a case of hemorrhagic fever in Zaire. *Lancet* 1977; 309:573-4.
3. Johnson KM, Lange JV, Webb PA, Murphy FA. Isolation and partial characterisation of a new virus causing acute haemorrhagic fever in Zaire. *Lancet* 1977; 1:569-71.
4. Bowen ET, Lloyd G, Harris WJ, Platt GS, Baskerville A, Vella EE. Viral haemorrhagic fever in Southern Sudan and Northern Zaire. Preliminary studies on the aetiological agent. *Lancet* 1977; 1:571-73.
5. Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. *Bull World Health Organ*. 1978; 56:271-93.
6. Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976. Report of a WHO/International Study Team. *Bull World Health Organ* 1978; 56:247-70.
7. WHO. Disease Outbreaks News. Ebola virus disease in Guinea. http://www.who.int/csr/don/2014_03_23_ebolavirus/en/ (Consultado el 03/10/2014).
8. Baize S, Pannetier D, Oestereich L, Rieger T, Koivogui L, Ma-

- gassouba N et al. Emergence of Zaire Ebola Virus Disease in Guinea – Preliminary Report. *N Engl J Med* 2014; 371:1418–25.
9. WHO. Ebola virus disease update. West Africa. Disease Outbreak news. Health sector response. http://www.who.int/csr/don/2014_08_08_ebola/en/. (Consultado el 03/10/2014).
 10. WHO: Ebola response roadmap update. Situation at 21 November 2014. En: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/144117/1/roadmapsitrep_21Nov2014_eng.pdf?ua=1 (Consultado el 25/11/2014).
 11. Martin-Moreno JM, Ricciardi W, Bjegovic-Mikanovic V, Maquire P, McKee M. Ebola: an open letter to European governments. *Lancet* 2014; 384: 1259.
 12. Cook JD, Lee JE. The Secret Life of Viral Entry Glycoprotein: Moonlighting in Immune Evasion. *PLoS Pathog.* 2013; 9(5):e1003258. doi: 10.1371
 13. Hofmann-Winkler H, Kaup F, Pöhlmann S. Host Cell Factors in Filovirus Entry: Novel Players, new insights. *Viruses* 2012; 4:3336–3362.
 14. Miller EH, Chandran K. Filovirus Entry into Cells – New Insights. *Curr Opin Virol* 2012; 2: 206–214.
 15. de La Vega MA, Wong G, Kobinger GP, Qiu X. The Multiple Roles of sGP in Ebola Pathogenesis. *Viral Immunol.* 2014 Oct 29 DOI: 10.1089/vim.2014.0068
 16. Ramanan P, Shabman RS, Craig S, Brown CS, Amarasinghe GK, Basler CF et al. Filoviral Immune Evasion Mechanisms. *Viruses* 2011; 3:1634–1649.
 17. Wong G, Kobinger GP, Qiu X. Characterization of host immune responses in Ebola virus infections. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10:781e90.
 18. Ansari AA. Clinical features and pathobiology of Ebolavirus infection. *J Autoimmun.* 2014; 55C:1–9. doi: 10.1016/j.jaut.2014.09.001.
 19. Leroy EM, González JP, Baize Z. Ebola and Marburg haemorrhagic fever viruses: major scientific advances, but a relatively minor public health threat for Africa. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 964–976.
 20. Feldmann H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. *Lancet* 2011; 377: 849–62.
 21. Baize S, Leroy EM, Georges AJ, Georges-Courbot MC, Capron M, Bedjabaga I et al. Inflammatory responses in Ebola virus-infected patients. *Clin Exp Immunol* 2002; 128: 163–68.
 22. Wauquier N, Becquart P, Padilla C, Baize S, Leroy EM. Human fatal Zaire Ebola virus infection is associated with an aberrant innate immunity and massive lymphocyte apoptosis. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4: e837.
 23. Hensley LE, Young HA, Jahrling PB, Geisbert TW. Proinflammatory response during Ebola virus infection of primate models: possible involvement of the tumor necrosis factor receptor superfamily. *Immunol Lett* 2002; 80: 169–79.
 24. Geisbert TW, Hensley LE, Larsen T, Young HA, Reed DS, Geisbert JB et al. Pathogenesis of Ebolam haemorrhagic fever in cynomolgus macaques: evidence that dendritic cells are early and sustained targets of infection. *Am J Pathol* 2003; 163: 2347–70.
 25. Bosio CM, Aman MJ, Grogan C, Hogan R, Ruthel G, Negley D et al. Ebola and Marburg viruses replicate in monocyte-derived dendritic cells without inducing the production of cytokines and full maturation. *J Infect Dis* 2003; 188: 1630–38.
 26. Mahanty S, Hutchinson K, Agarwal S, McRae M, Rollin PE, Pulendran B. Cutting edge: impairment of dendritic cells and adaptive immunity by Ebola and Lassa viruses. *J Immunol* 2003; 170: 2797–801.
 27. Yaddanapudi K, Palacios G, Towner JS, Chen I, Sariol CA, Nichol ST et al. Implication of a retrovirus-like glycoprotein peptide in the immunopathogenesis of Ebola and Marburg viruses. *FASEB J* 2006; 20: 2519–30.
 28. Gerszten RE, Garcia-Zepeda EA, Lim Y-C, Yoshida M, Ding HA, Gimbrone MA Jr et al. MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions. *Nature* 1999; 398: 718–723.
 29. Fisher-Hoch SP, Brammer TL, Trappier SG, Hutwagner LC, Farrar BB, Ruo SL et al. Pathogenic potential of filoviruses: role of geographic origin of primate host and virus strain. *J Infect Dis* 1992; 166: 753–63.
 30. Geisbert TW, Young HA, Jahrling PB, Davis KJ, Kagan E, Hensley LE. Mechanisms underlying coagulation abnormalities in ebola haemorrhagic fever: overexpression of tissue factor in primate monocytes/macrophages is a key event. *J Infect Dis* 2003; 188: 1618–29.
 31. Fauci AS. Ebola – Underscoring the Global Disparities in Health Care Resources *N Engl J Med* 2014; 371:1084–6.
 32. Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, Rouquet P, Hassanin A, Yaba P et al. Fruit bats as reservoirs of ebolavirus. *Nature* 2005; 438:575–6.
 33. CDC. US Gov. Atlanta. Bioterrorism Agents/Diseases A to Z by category. En: <http://emergency.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp> (consultado el 20/10/2014).
 34. Feldmann H. Ebola- A growing threat? *N Engl J Med* 2014 371:15.
 35. Leroy E, Baize S, González JP. Les fièvres hémorragiques à virus Ebola et Marburg: l'actualité des filovirus. *Med Trop* 2011; 71:111–121.
 36. Pourrut X, Kumulungui B, Wittmann T, Moussavou G, Delicat A, Yaba P et al. The natural history of Ebola virus in Africa. *Microbes and Infection* 2005; 7:1005–1014.
 37. Dowell SF, Mukunu R, Ksiazek TG, Khan AS, Rollin PE, Peters CJ. Transmission of Ebola Hemorrhagic Fever: A Study of Risk Factors in Family Members, Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis* 1999; 179 (Suppl 1):S87–91.
 38. WHO. Traditional Burials Hamper Ebol Fight. En: <http://www.voanews.com/content/traditional-burial-practices-hamper-efforts-to-fight-ebola/1970353.html> (Consultado el 03/10/2014).
 39. Bausch DG, Towner JS, Dowell SF, Kaducu F, Lukwiya M, Sanchez A et al. Assessment of the risk of Ebola Virus Transmission from Bodily Fluids and Fomites. *J Infect Dis* 2007; 196 (suppl 2):142–147.
 40. Irving WL. Ebola virus transmission. Editorial review. *Int J Exp Path.* 1995; 76:225–226.
 41. Johnson E, Jaax N, White J, Jahrling P. Lethal experimental infectious of rhesus monkeys by aerosolized Ebola virus. *Int J Exp Path* 1995; 45:227–236.
 42. Baron, RC, McCormick JB, Zubeir OA. Ebola virus disease in southern Sudan: hospital dissemination and intrafamilial spread. *Bull WHO* 1983; 61:997–1003.
 43. Francesconi P, Yoti Z, Declich S, Onek PA, Fabiani M, Olango J et al. Ebola Hemorrhagic Fever Transmission and Risk Factors of contact, Uganda. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:1430–7.
 44. Astacio J, Briere D, Guillen M, Martinez J, Rodriguez F, Valenzuela-Campos N. Mathematical models to study the outbreaks of

- Ebola. En: http://mtbi.asu.edu/files/Mathematical_Models_to_Study_the_Outbreaks_of_Ebola.pdf (Consultado el 18/12/2014).
45. Chowell G, Hengartnerb NW, Castillo-Chavez C, Fenimorea PW and Hyman JM. The basic reproductive number of Ebola and the effects of public health measures: the cases of Congo and Uganda". *J Theoretical Biol* 2004; 229: 119–126.
 46. 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; 371:1481–1495.
 47. Centers for Disease Control and Prevention. Q&As on Transmission. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/transmission/qas.html> (Consultado el 29/10/2014).
 48. World Health Organization. Barriers to rapid containment of the Ebola outbreak. <http://www.who.int/csr/disease/ebola/overview-august-2014/en/> (Consultado el 12/08/2014).
 49. Chertow DS, Kleine C, Edwards JK, Scaini R, Giuliani R and Sprecher A. Ebola Virus Disease in West Africa – Clinical Manifestations and Management. *N Engl J Med* 2014; Nov 5.
 50. Rowe AK, Bertolli J, Khan AS, Mukunu R, Muyembe-Tamfum JJ, Bressler D et al. Clinical, virologic, and immunologic follow-up of convalescent Ebola haemorrhagic fever patients and their household contacts, Kikwit, Democratic Republic of the Congo. *J Infect Dis* 1999; 179 (suppl 1): S28–35.
 51. Kortepeter MG, Bausch DG, Bray M. Basic clinical and laboratory features of filoviral hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 2011; 204 (Suppl 3):S810–S816.
 52. Schieffelin JS, Shaffer JG, Goba A, Gbokie M, Gire SK, Colubri A et al. Clinical illness and outcomes in patients with Ebola in Sierra Leone. *N Engl J Med* 2014; 371:2092–100.
 53. CDC. Case definition for ebola virus disease (evd). <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/hcp/case-definition.html>. (Consultado el 04/11/2014).
 54. Towner JS, Rollin PE, Bausch DG, Sanchez A, Cray SM, Vincent M et al. Rapid diagnosis of ebola hemorrhagic fever by reverse transcription-pcr in an outbreak setting and assessment of patient viral load as a predictor of outcome. *J Virol* 2004; 78:4330–4341.
 55. Saijo M, Niikura M, Ikegami T, Kurane I, Kurata T, Morikawa S. Laboratory diagnostic systems for Ebola and Marburg hemorrhagic fevers developed with recombinant proteins. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13:444e51.
 56. CDC. Interim guidance for specimen collection, transport, testing, and submission for patients with suspected infection with ebola virus disease. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/pdf/ebola-lab-guidance.pdf>. (Consultado el 04/11/2014).
 57. Baize S, Leroy EM, Georges-Courbot M-C, Capron M, Lansoud-Soukate J, Debré P et al. Defective humoral responses and extensive intravascular apoptosis are associated with fatal outcome in Ebola virus-infected patients. *Nat Med* 1999; 5:423–426.
 58. Ksiazek TG, Rollin PE, Williams AJ, Bressler DS, Martin ML, Swanepoel R et al. Clinical virology of Ebola hemorrhagic fever (EHF): virus, virus antigen, and IgG and IgM antibody findings among EHF patients in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis* 1999; 179: S177–S187.
 59. Goodman J. Studying "Secret Serums" – Toward Safe, Effective Ebola treatments. *N Engl J Med* 2014; 371:1086–89.
 60. Bishop BM. Potential and Emerging Treatment Options for Ebola Virus Disease. *Ann Pharmacother* 2014 Nov 20.
 61. Hensley LE, Stevens EL, Yan SB, Geisbert JB, Macias WL, Larsen T, et al. Recombinant human activated protein C for the postexposure treatment of Ebola hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 2007; 196(Suppl. 2):S390e9.
 62. Geisbert TW, Hensley LE, Jahrling PB, Larsen T, Geisbert JB, Paragas J, et al. Treatment of Ebola virus infection with a recombinant inhibitor of factor VIIa/tissue factor: a study in rhesus monkeys. *Lancet* 2003; 362:1953e8.
 63. Choi JH, Croyle MA. Emerging targets and novel approaches to Ebola virus prophylaxis and treatment. *BioDrugs* Dec 2013; 27:565e83.
 64. Warren TK, Wells J, Panchal RG, Stuthman KS, Garza NL, Van Tongeren SA, et al. Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430. *Nature* 2014; 508:402e5.
 65. Elshabrawy HA, Fan J, Haddad CS, Ratia K, Broder CC, Caffrey M, et al. Identification of a broad-spectrum antiviral small molecule against severe acute respiratory syndrome coronavirus and Ebola, Hendra, and Nipah viruses by using a novel high-throughput screening assay. *J Virol* 2014; 88:4353e65.
 66. Oestereich L, Ludtke A, Wurr S, Rieger T, Munoz-Fontela C, Gunther S. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. *Antivir Res* 2014; 105:17e21.
 67. De Clercq E. A Cutting-Edge View on the Current State of Antiviral Drug Development. *Med Res Rev* 2013 Mar 11. doi: 10.1002/med.21281.
 68. Stahelin RV. Membrane binding and bending in Ebola VP40 assembly and egress. *Front Microbiol* 2014; 5:300.
 69. Binning JM, Wang T, Luthra P, Shabman RS, Borek DM, Liu G, et al. Development of RNA aptamers targeting Ebola virus VP35. *Biochemistry* 2013; 52:8406e19.
 70. Chimerix Inc. Chimerix announces emergency investigational new drug applications for brincidofovir authorized by FDA for patients with Ebola virus disease. <http://ir.chimerix.com/releasedetail.cfm?releaseid=874647>. (Consultado el 21/10/2014).
 71. Olinger Jr GG, Pettitt J, Kim D, Working C, Bohorov O, Bratcher B, et al. Delayed treatment of Ebola virus infection with plant-derived monoclonal antibodies provides protection in rhesus macaques. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109:18030e5.
 72. Qiu X, Audet J, Wong G, Pillet S, Bello A, Cabral T, et al. Successful treatment of Ebola virus-infected cynomolgus macaques with monoclonal antibodies. *Sci Transl Med* 2012; 4:138ra81.
 73. Qiu X, Wong G, Audet J, Bello A, Fernando L, Alimonti JB, et al. Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp. *Nature* 2014; 514(7520):47–53.
 74. Madrid PB, Chopra S, Manger ID, Gilfillan L, Keepers TR, Shurtleff AC et al. A systematic screen of FDA-approved drugs for inhibitors of biological threat agents. *Plos One* 2013; 8(4):e60579.
 75. Johansen LM, Brannan JM, Delos SE, Shoemaker CJ, Stoszel A, Lear C et al. FDA-approved selective estrogen receptor modulators inhibit Ebola virus infection. *Sci Transl Med* 2013; 5:190ra79.
 76. Gehring G, Rohrmann K, Atenchong N, Mittler E, Becker S, Dahmann F et al. The clinically approved drugs amiodarone, dronedarone and verapamil inhibit filovirus cell entry. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:2123–2131.
 77. Patel JM, Snaith C, Thickett DR, Linhartova L, Melody T, Hawkey P

- et al. Randomized doubleblind placebo-controlled trial of 40 mg/day of atorvastatin in reducing the severity of sepsis in ward patients (ASEPSIS Trial). *Crit Care* 2012;16:R231
78. Joffe S. Evaluating Novel Therapies During the Ebola Epidemic. *JAMA* 2014; 312:1299-1300.
 79. Hampton T. Largest-Ever Outbreak of Ebola Virus Disease Thrusts Experimental Therapies, Vaccines Into Spotlight. *JAMA* 2014; 312:987-989.
 80. Fowler RA, Fletcher T, Fischer WA II, Lamontagne F, Jacob S, Brett-Major D et al. Caring for Critically Ill Patients with Ebola Virus Disease. Perspectives from West Africa. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:733-737.
 81. World Health Organization laboratory guidance for the diagnosis of ebola virus disease, interim recommendations. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/134009/1/WHO_EDV_GUI-DANCE_lab_14.1_eng.pdf (Consultado el 3/10/2014)
 82. Maurice J. WHO meeting chooses untried interventions to defeat Ebola. *Lancet* 2014 Sep 20; 384(9948):e45-6.
 83. Stanley DA, Honko AN, Asiedu C, Trefry JD, Lau-Kilby AW, Johnson JD et al. Chimpanzee adenovirus vaccine generates acute and durable protective immunity against Ebolavirus challenge. *Nat Med* 2014; 20:1126-1129.
 84. Ledgerwood JE, DeZure AD, Stanley DA, Novik L, Enama ME, Berkowitz NM et al. Chimpanzee Adenovirus Vector Ebola Vaccine - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2014; Nov 26
 85. Mullard A. Experimental Ebola drugs enter the limelight. *Lancet* 2014; 384:649
 86. Feldmann H, Jones SM, Daddario-DiCaprio KM, Geisbert JB, Ströher U, Grolla A et al. Effective post-exposure treatment of Ebola infection. *PLoS Pathog* 2007; 3:e2.