



Ébola. Una enfermedad emergente

RESUMEN

El virus del Ébola causa una enfermedad aguda fatal en la mayoría de los casos. La tasa de mortalidad es cercana a 50%. El actual brote en el oeste de África es el más grande y más complicado registrado desde su primera descripción en 1976. Por lo que el 8 de agosto de 2014 la Organización Mundial de la Salud declaró este brote como emergencia pública de involucro internacional. El objetivo de este trabajo es revisar conceptos actuales relacionados con la infección por el virus del Ébola.

Palabras clave: Ébola, brote.

Raúl Carrillo-Esper¹
Juan Alberto Díaz Ponce-Medrano²
Carlos Alberto Peña-Pérez³
Oscar Iván Flores-Rivera³
Iván de Jesús Barragán-Hernández⁴
Elías Hernández-Trujillo⁴
Sandra Estefanía Sáenz-Rodríguez⁴
Amado Quetzalcoatl Nicasio-Delgado⁴

¹ Catedrático.

² Director.

³ Profesor adjunto.

⁴ Estudiantes.

Escuela Médico Naval.

Ebola. An emergent disease

ABSTRACT

The Ebola virus causes an acute illness, which is often fatal. The average case fatality rate is around 50%. The current outbreak in west Africa is the largest and the most complex Ebola outbreak since the disease was first discovered in 1976. On 2014, August 8, the WHO declared this outbreak a public health emergency of international concern. The aim of this paper is to review current concepts related to Ebola virus infection.

Key words: Ebola, outbreak.

Recibido: 12 de febrero 2015

Aceptado: 27 de mayo 2015

Correspondencia: Dr. Oscar Iván Flores Rivera
Escuela Médico Naval
Callejón Virgilio Uribe 1800, puerta 6A
04800 México, DF
firox83@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Carrillo-Esper R, Díaz Ponce-Medrano JA, Peña-Pérez
CA, Flores-Rivera OI y col. Ébola. Una enfermedad
emergente. Med Int Méx 2015;31:454-464.

ANTECEDENTES

La enfermedad por el virus del Ébola es una de las afecciones virales más letales que haya conocido el ser humano; causa la muerte de incluso 90% de los casos reportados en algunos brotes epidémicos. El agente causal de esta enfermedad es el virus del Ébola que emergió en áreas de la selva tropical africana en 1976. Ningún brote ha sido tan grande o persistente como la actual epidemia, en la que se han reportado hasta la fecha más de 13,000 casos en ese mismo lugar, y ninguno se había extendido más allá de la parte central de África, llegando incluso a nuestro continente, en el que actualmente existen cuatro casos confirmados en Estados Unidos. La evolución clínica es muy similar a la de otras fiebres hemorrágicas, caracterizadas por coagulopatía, sepsis y alta contagiosidad.

Por su patogenicidad y virulencia, el virus del Ébola se clasifica como agente biológico patógeno nivel 4, según el Centro de Prevención y Control de Enfermedades de Estados Unidos. En la actualidad no hay tratamiento disponible contra esta enfermedad y los pacientes únicamente reciben terapia de soporte.

El objetivo de este trabajo es comunicar a la comunidad médica un panorama general del estado actual, la fisiopatología, cuadro clínico y diagnóstico de la enfermedad por el virus del Ébola y así tener las bases para identificar, aislar y referir, conforme a las medidas internacionales establecidas, un caso sospechoso a la unidad adecuada para su confirmación y tratamiento oportuno, y así colaborar con la prevención y control temprano de un posible brote en nuestro país.

Demografía

El primer brote significativo de enfermedad por virus del Ébola se registró en 1976.¹⁻³ Los primeros brotes se reportaron en Nzara, Sudán y en la

República Democrática del Congo (ahora Zaire) en África. En Sudán, el origen de la enfermedad se relacionó con una fábrica de algodón donde se adquirió el padecimiento probablemente por zoonosis y se dispersó por contacto persona-persona hasta llegar a Maridi. Durante las siguientes décadas el brote se esparció en zonas geográficas muy cercanas al primer brote, afectando a todos los grupos de edad⁴ y demostrando a lo largo del tiempo una gran mortalidad y fácil propagación,^{5,6} siendo afectados el personal de atención médica⁷ y las personas en contacto cercanas (Cuadro 1).⁸ El incremento y el constante flujo de pasajeros a lo largo del continente africano es el principal factor de riesgo de la propagación de la enfermedad; la República del Congo es uno de los principales países afectados.⁹⁻¹² En la primera década de este nuevo siglo se incrementó el número de brotes a lo largo del continente africano, identificando nuevas cepas resistentes del virus y con tasas de letalidad muy similares al conocido.¹³⁻¹⁶ En 2011, en Uganda por virus tipo Sudán se reportó un caso mortal en el distrito de Luwero: una paciente de 12 años que fue admitida en el Hospital Militar en Bombo y murió tres horas después de su ingreso,¹⁷ situación poco comentada pero determinante en la epidemia de esta nueva década.¹⁸ En marzo de 2014, debido al virus del Ébola, en el Oeste de África se reportó el peor brote identificado a la fecha, con casos identificados en Guinea, Liberia, Nigeria y Sierra Leona. Para el 12 de noviembre de 2014 se homologaron 14,098 casos y 5,160 muertes; los países más afectados en orden de importancia fueron: Liberia (6,822 casos), Sierra Leona (5,368 casos), Guinea (1,878), Nigeria (20) y, por primera vez en la historia, con casos fuera del continente africano, en Estados Unidos (4), Mali (4), Senegal y España (1).¹⁹

Virología

Los virus de la familia Ébola son virus envueltos no segmentados de cadena negativa ARN con

Cuadro 1. Casos confirmados y tasa de mortalidad a lo largo de la historia

Año	Países o ciudades	Casos confirmados	Letalidad (%)
1976	Nzara y República Democrática del Congo		53 SUDV 88 EBOV
1979	Nzara y Maridi	34	65 SUDV
1994	Mékouka, Gabón	52	60 EBOV
1995	República del Congo	315	79 EBOV
1996	Booué	60	75 EBOV
1996	Sudáfrica	2	50 EBOV
2000	Uganda	425	53 EBOV
2000	Gabón	65	81 EBOV
2000	República del Congo	59	78 EBOV
2002	Mbomo y Kelle, República del Congo		90 EBOV
2004	Sudán	17	41 SUDV
2007	República del Congo	264	71 EBOV
2007	Uganda	56	75 BEBOV
2008	República del Congo	32	47 EBOV
2011	Uganda	1	100 EBOV
2012	Kibaale+	11	36 SUDV
2012	Luwero+	36	36 EBOV
Diciembre de 2013	Guinea	Inicio de la epidemia actual	EBOV
	República de Guinea	2,115	72
	Liberia	2,946	Sin definir
	Sierra Leona	6,638	31
	Estados Unidos	4	25
	Mali	7	86
	España	1	0
	Nigeria	19	42
	Senegal	1	0

SUDV: virus tipo Sudán; EBOV: virus Ébola.

longitud de 19 kb; son miembros de la familia *Filoviridae*. Éstos son virus filamentosos pleomórficos con una cadena principal de 1,200 nm.²⁰ El genoma de cada virón es de 19 kb y codifica siete estructuras y una proteína no estructural. El orden de los genes es la siguiente: 3' - líder - NP - VP35 - VP40 - GP / SGP - VP30 - VP24 - L - remolque - 5' (Figura 1).²¹

Mecanismos patogénicos

Los mecanismos fisiopatológicos del virus del Ébola están directamente relacionados con las proteínas estructurales que su genoma codifica, como una nucleoproteína (NP), una glicoproteína

(GP), un ARN dependiente de ARN polimerasa (L) y cuatro proteínas estructurales denominadas VP24, VP30, VP35 y VP40 (Figura 2).²²

El virus del Ébola tiene una bicapa lipídica que lo envuelve y protege su genoma y además le permite entrar con mayor facilidad en las células huésped.

El virus del Ébola daña de manera inicial los macrófagos y monocitos, provocando su disfunción (fiebre, liberación de TNF-alfa, tormenta de citocinas, etcétera); después invade las células endoteliales, lo que desencadena alteraciones en la coagulación (coagulación intravascular dise-

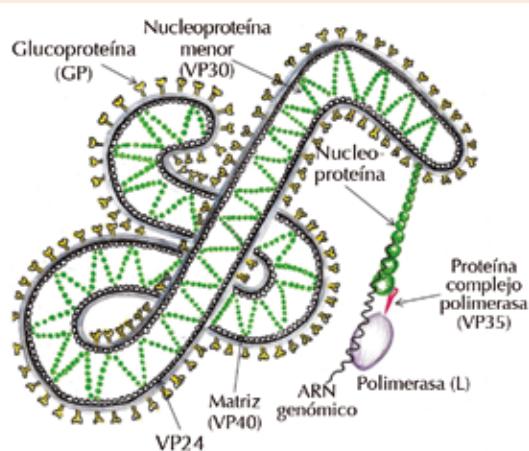


Figura 1. Estructura del virus del Ébola. Los viriones de Ébola son generalmente tubulares de 80 nm de diámetro y 800 nm de largo. En el centro de la partícula está la nucleocápside viral que consiste en el genoma de ARN de cadena simple helicoidal envuelto sobre el NP, VP35, VP30 y las proteínas L. Esta estructura a continuación está rodeada por una envoltura viral externa derivada de la membrana de la célula huésped que está tapizada con glicoproteínas de 10 nm de largo (espigas) 10 nm. Entre la cápside y la envoltura están las proteínas virales VP40 y VP24.

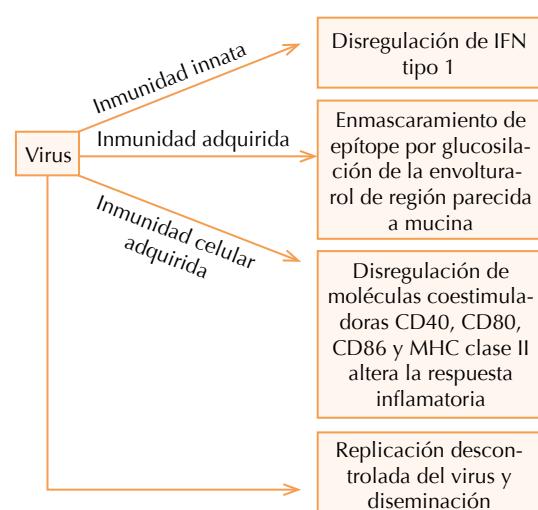


Figura 2. Mecanismo fisiopatológico del virus del Ébola.

minada, disfunción endotelial y fuga vascular) y daño directo a los sinusoides hepáticos (necrosis hepática, insuficiencia en la síntesis de factores de la coagulación y coagulación intravascular diseminada).^{23,24}

La envoltura del virus del Ébola está densamente glucosilada, incluyendo N- y O- glicanos unidos, que han demostrado ser una defensa importante contra los mecanismos de defensa del huésped. Estos glicanos guían al huésped a formar anticuerpos contra regiones altamente variables de la envoltura viral, por lo que no son neutralizantes. Esta región es referenciada como región parecida a mucina (MLR, por sus siglas en inglés de *mucin-like-region*).²⁴ La envoltura de glucoproteínas es partida en dos subunidades por una proteasa del huésped llamada furina, resultando en GP1, cuya acción primaria se relaciona con la unión de MLR a los receptores en la membrana de la célula huésped. GP2 facilita el ensamblaje de las GP como un trimero y en última instancia esta proteína sufre un cambio conformativo irreversible para fusionar la envoltura viral y la membrana celular.^{21,22} Estudios recientes sugieren que proteasas de cisteínas, como las catepsinas B y L, promueven la fusión de las glucoproteínas virales con la membrana de la célula huésped.²¹

Mecanismos virales de evasión de respuesta antiviral

La densa glucosilación de la envoltura viral evita la formación de anticuerpos neutralizantes potencialmente antivirales. Estos glicanos promueven la formación de anticuerpos contra las regiones más variables de las glucoproteínas, que no son neutralizantes. Asimismo, la producción de glucoproteínas virales solubles (sGP) es otra forma de desviar la respuesta humoral antiviral, pues sirve como señuelo uniéndose a gran parte de los anticuerpos antivirales generados (Figura 3).

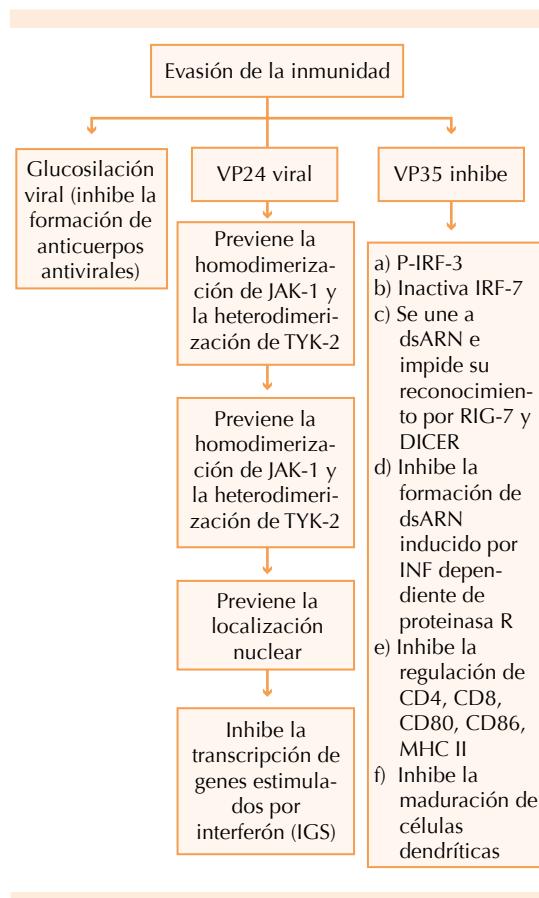


Figura 3. Mecanismos de la evasión de la inmunidad del virus del Ébola.

El virus del Ébola inactiva las respuestas antivirales por los interferones alfa y beta por distintos medios. La VP24 viral desensibiliza a las células a los efectos producidos por INF- α y β , bloqueando la homodimerización de JAK-1 y la heterodimerización de TYK-2, lo que previene la entrada de estos factores de transcripción al núcleo celular, inhibiendo así la transcripción de genes estimulantes de interferón (ISG's). La VP35 tiene múltiples mecanismos inhibitorios, como la inhibición de la fosforilación de IFR-3, la inactivación de IRF-7, la inhibición de la activación de dsARN inducible por INF; además, VP35 secuestra a dsARN e impide su reconocimiento por RIG-1, bloquea la correcta

expresión de células coestimuladoras como CD40, CD80, CD86, MHC II y la maduración de células dendríticas. Todos estos mecanismos de defensa y evasión del virus del Ébola llevan a una replicación descontrolada del mismo.²¹

Respuesta inmunitaria innata

Es bien sabido que la respuesta innata constituye la primera línea de defensa en el ser humano y normalmente este sistema es suficiente para contrarrestar y eliminar la mayor parte de los microorganismos patógenos. El virus del Ébola no sólo inactiva el sistema de INF tipo I, también desencadena la síntesis de grandes cantidades de citocinas proinflamatorias por tiempo prolongado, lo que contribuye a la disfunción inmunológica y a la replicación viral descontrolada. Esta desregulación en la producción de citocinas produce daño tisular y predispone la replicación descontrolada bacteriana que agrava el pronóstico del huésped.

La infección de monocitos y macrófagos incrementa la síntesis de TNF- α , lo que induce fiebre y apoptosis de células linfoides (lo que causa una linfopenia característica de la infección por el virus del Ébola) y a la marcada inhibición de interferones α/β . También aumenta la producción de algunas otras citocinas proinflamatorias, como IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, IL-16, las quimicinas MIP-1 alfa y beta, M-CSF, MIF, IP-10 y eotaxina, entre otras. Es trascendente el hecho de que los pacientes que han sobrevivido a la infección por el virus del Ébola contenían 5 a 1,000 veces menos cantidad de citocinas que los pacientes que sufrieron una infección mortal.²¹

Respuesta inmunitaria adaptativa

Gran parte del entendimiento que tenemos acerca del papel de la respuesta innata y adaptativa en la infección por el virus del Ébola proviene de experimento en modelos animales (ratones, cerdos de guinea y primates no humanos). Los

estudios con ratones KO (*knocked out*) han mostrado que los ratones con deficiencia de células T CD4 y de células B supervivieron a la infección por virus del Ébola; sin embargo, los ratones KO con deficiencia de células T CD8 infectados no supervivieron, lo que resalta el papel fundamental de la citotoxicidad en la infección por el virus del Ébola. En otro estudio realizado en primates infectados con virus Marburgo o Ébolaque, se les administró IgG de otros monos que supervivieron a estas infecciones y se observó una protección de estos primates ante la infección por el virus del Ébola, en comparación con otro grupo de primates a los que no se les administró IgG. Este estudio contradice la idea de que la inmunidad celular citotóxica es la de mayor importancia en la infección por el virus del Ébola. En conclusión, parece razonable considerar que ambas respuestas, la humorar y la celular, juegan un papel fundamental en la defensa del huésped infectado por el virus del Ébola (Figura 4).

Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación es menor a 10 días, considerando el tiempo entre la infección y la aparición de los síntomas. Las manifestaciones clínicas ocurren entre los días 10 a 21 a partir del contacto.²⁵

Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes están: fiebre súbita mayor a 37.5°C, fatiga, pérdida del apetito, vómito, diarrea, cefalea, dolor abdominal, artralgias, erupciones cutáneas, anorexia, dolor de garganta, taquipnea, choque y hemorragias (Cuadro 2).^{22,25,26} En algunos brotes la taquipnea se asoció con mayor mortalidad.²² Algunos pacientes pueden padecer neuropatía periférica en los miembros inferiores.

Complicaciones

La mayor parte de las muertes condicionadas por la infección por el virus del Ébola se deben

principalmente a disfunción multiorgánica, choque séptico o coagulación intravascular diseminada. También se sospecha que las anormalidades electrolíticas, como hipocalcemia y los cambios de volumen, pueden causar arritmias cardíacas y muerte súbita en algunos pacientes.^{22,26} En varios pacientes se informó que la hipoalbuminemia, hipocalcemia, elevación de amilasa y de la fosfatasa alcalina se asocian con mayor mortalidad en los pacientes infectados con el virus del Ébola.²⁶

Diagnóstico

Realizar una historia clínica adecuada y una exploración física exhaustiva (siguiendo las medidas de bioseguridad y con equipo de protección adicional, que incluye guantes, mascarillas, protectores oculares, mandil impermeable y en lo posible desechable) nos ayudará a descartar signos y síntomas parecidos a los del virus del Ébola.²⁷ Las medidas de control de infección deben aplicarse a todos los pacientes sintomáticos que tienen un riesgo identificable de padecer enfermedad por el virus del Ébola.²⁷ Para determinar infección por virus del Ébola deben hacerse pruebas en conjunto con los departamentos de salud locales, estatales y reportar a la dirección general de epidemiología.²⁸

La enfermedad por el virus del Ébola tiene cinco periodos clave de acuerdo con su historia natural: infección, detección, atención, recuperación o muerte y trasmisión del virus; este último se puede dar en cualquier momento de la enfermedad (aparición de los síntomas \pm 5 días); la Organización Mundial de la Salud estableció el periodo de contagio entre 2 y 21 días.²⁵

La clasificación temprana de personas que han estado expuestas al virus debido a viajes o contacto con casos confirmados de Ébola es de vital importancia y se hace de la siguiente manera:²⁹

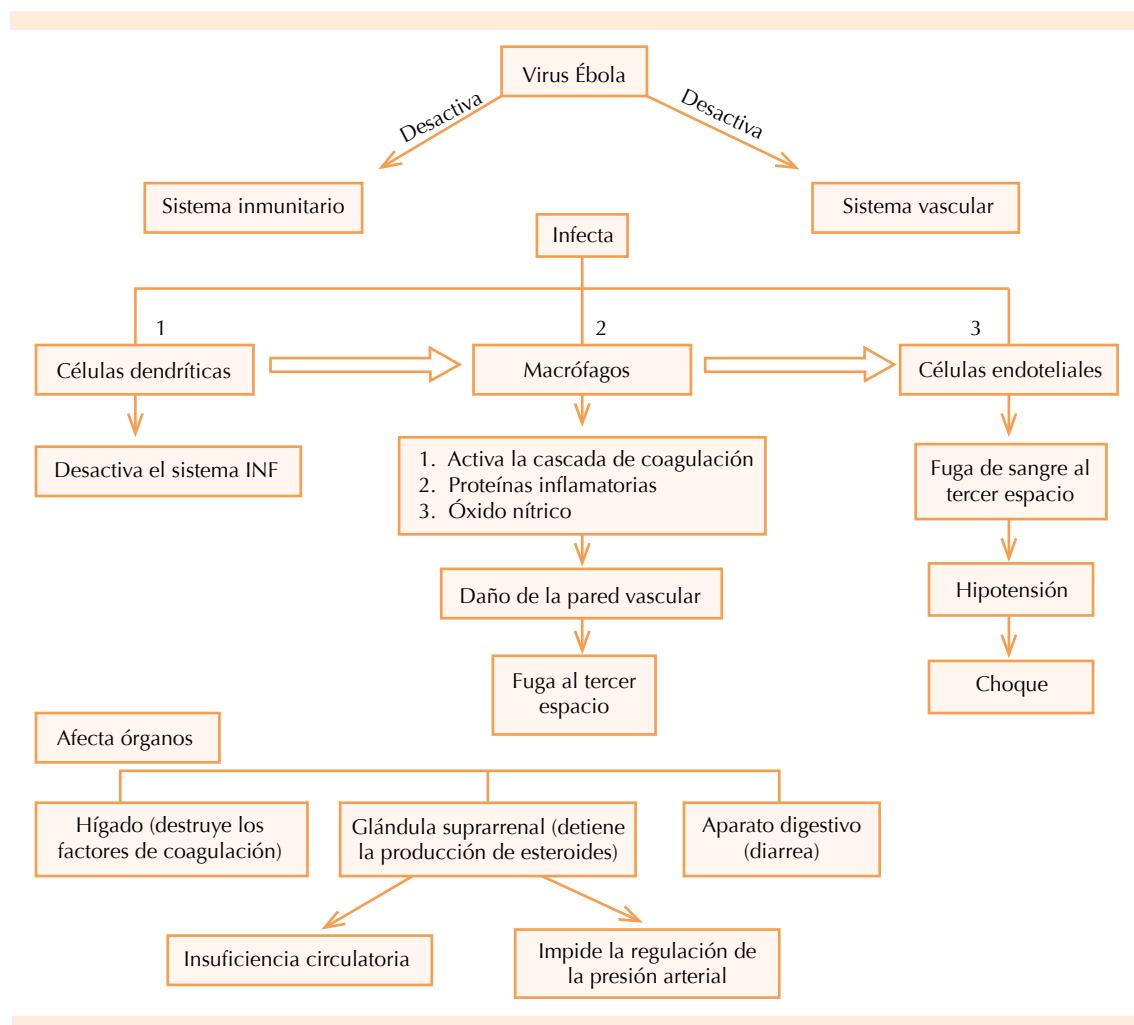


Figura 4. Alteraciones fisiopatológicas del virus del Ébola.

Caso sospechoso

Es una persona viva o muerta con enfermedad después de haber tenido contacto con caso sospechoso, probable o definitivo de Ébola, animal muerto y con tres o más síntomas incluida la fiebre $>37.5^{\circ}\text{C}$.^{28,29}

Caso probable

Presencia de enfermedad en un caso sospechoso de tener virus del Ébola que fue evaluado por

un médico y que tiene una relación directa epidemiológica con un caso confirmado o no, pero sin pruebas de laboratorio confirmadas.^{25,30}

Caso confirmado

Es un caso sospechoso que se confirma por:^{25,30}

1. Prueba transcriptasa inversa de polimerasa de reacción en cadena (RT PCR).²⁵⁻³¹⁻³³
2. Prueba de inmunoadsorción enzimática (ELISA).^{25,32}

Cuadro 2. Principales manifestaciones clínicas y alteraciones bioquímicas de los pacientes con enfermedad por virus del Ébola

Síntomas (%)	Estudios de laboratorio
Fiebre súbita (87)	Leucopenia
Fatiga (76)	Plaquetopenia
Pérdida de apetito (64)	Elevación de enzimas hepáticas
Vómito (68)	
Diarrea (65)	
Cefalea (56-74)	
Dolor abdominal (44)	
Artralgias, mialgias (50-79)	
Erupciones cutáneas (75)	
Anorexia	
Dolor de garganta (68-73)	
Hemorragias (40-50)	
Alteraciones oculares	
Taquipnea	
Choque	

3. Detección de antígenos.^{25,31,32}
4. Aislamiento o cultivo del virus: es lenta y peligrosa porque se trabaja con el virus activo.^{25,31,32}

El diagnóstico temprano resulta primordial para el personal médico, familiares y personas que pudieron haber estado en contacto directo con el cuerpo *post mortem*.²⁹

Las manifestaciones clínicas son muy similares a las de otras entidades, por lo que debemos considerar de manera inicial los siguientes diagnósticos diferenciales: paludismo, malaria, fiebre tifoidea, shigelosis, cólera, leptospirosis, fiebre hemorrágica asociada con otros virus, meningitis, hepatitis, entre otras.^{26,33-35}

La prueba rápida de sangre de secuencias específicas de ARN se realiza por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa y antígenos virales por ELISA: éstos se realizarán tres a diez días después de la aparición de los

síntomas. Para minimizar el riesgo de exposición en los laboratorios, se sugiere realizar el diagnóstico presuntivo y diferencial únicamente con técnicas moleculares.^{36,37}

Los cambios ocasionados en el genoma por el virus del Ébola dan como prioridad la vigilancia cuidadosa para asegurar la continua sensibilidad del diagnóstico por RT PCR. La detección de antígenos se puede utilizar como prueba confirmatoria para el diagnóstico inmediato.³⁸

Para dar de alta a un paciente se requieren dos pruebas de PCR negativas en un lapso de 48 horas; según la Organización Mundial de la Salud, en pacientes que no tienen signos ni síntomas, la prueba de anticuerpos es útil para evaluar la existencia de infección pasada y valorar la respuesta inmunitaria.^{26,30} Los estudios diagnósticos se deben realizar en pacientes sintomáticos con cualquier riesgo de exposición al virus del Ébola y que manifiesten síntomas. Las pruebas no se justifican cuando el paciente esté asintomático con riesgo de exposición, posteriormente se aprobarán los estudios cuando aparezcan los síntomas y se descartarán cuando no haya riesgo identificable.³⁰

El virus del Ébola requiere ser manipulado en un nivel de bioseguridad equivalente (BSL-4).^{30,39} Los ensayos moleculares para diagnóstico pueden realizarse en bioseguridad nivel 3 (BSL-3) e, incluso, BSL-2, siempre que la muestra haya sido inactivada.³⁰

Aunado al difícil diagnóstico del Ébola, se han detectado problemas en la obtención de las muestras de sangre (religión, miedo, ignorancia), por lo que se han buscado alternativas para su diagnóstico, como los fluidos orales, lo que permitiría reducir los tiempos para la confirmación, aunque éstos aún se encuentran en desarrollo (Figura 5).⁴⁰⁻⁴²

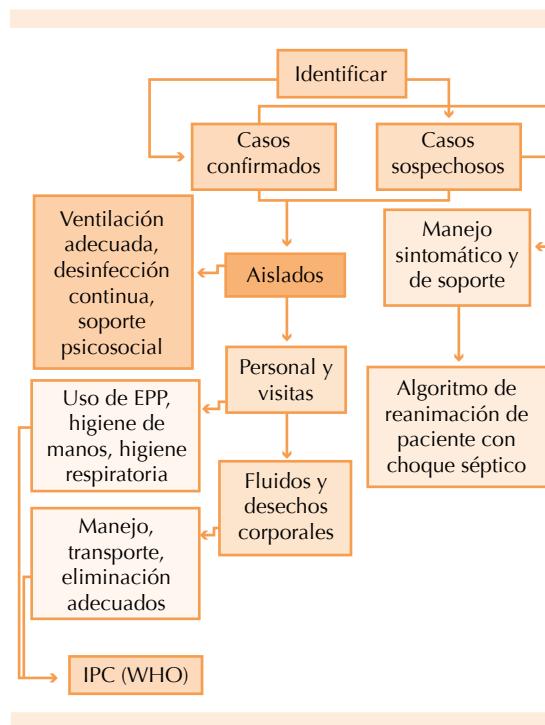


Figura 5. Algoritmo de tratamiento de casos confirmados o sospechosos de enfermedad por el virus del Ébola.⁵⁻⁸

Tratamiento

A pesar de los grandes avances que ha tenido la industria farmacéutica en los últimos años, no se ha podido desarrollar un tratamiento eficaz contra la enfermedad por virus del Ébola y menos aún, una vacuna para su prevención. En la actualidad se realizan diversos trabajos en el desarrollo de opciones terapéuticas, como el favipiravir, BCX4430 y brincidofovirus. Otras opciones terapéuticas que se han implementado son la administración de inmunomoduladores (agonistas de receptores de estrógenos e interferón).⁴³ El favipiravir es un análogo de nucleótidos que inhibe de forma selectiva la transcripción del ARNr viral. En experimentos murinos se ha observado que su administración en el sexto día de infección por virus del Ébola disminuye la viremia, aminora los signos clínicos y bioquímicos de la enfermedad; asimismo, disminuye en 100%

la mortalidad en los ratones.⁴⁴ BCX4430 es un análogo sintético de adenosina que *in vitro* e *in vivo* se ha observado que tiene alta actividad contra los filovirus y otros virus ARN y actúa inhibiendo la ARN polimerasa. Se reportó una protección en macacos a los que se le administró 48 horas después de ser infectados con virus de Marburgo.⁴⁵ ZMap es la combinación de tres anticuerpos monoclonales “humanizados” contra la proteína GP de EBOV. Este tratamiento ha demostrado eficacia en humanos al administrarse a dos trabajadores estadounidenses y un español infectados, uno de sus tres anticuerpos es el ZMAb; éste es específico y se obtiene de *Nicotiana benthamiana*.⁴⁶

Las medidas generales establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) son la única forma eficaz y segura del control y prevención de la enfermedad por virus del Ébola. Éstas se deben acatar y aplicar estricta y cuidadosamente. Estas medidas establecen que al identificar un caso sospechoso o confirmado de enfermedad por virus del Ébola se debe aislar al paciente inmediatamente en un cuarto con adecuada ventilación que tenga su propio baño, que debe mantenerse limpio y desinfectado constantemente. Otro aspecto importante es que toda persona, cualquier trabajador de la salud o visitas, que entre en contacto con el enfermo debe usar el equipo de protección personal adecuado, que incluye: gorro, visor, cubrebocas, bata, guantes y botas, de preferencia desechables que se deben quitar inmediatamente después de retirarse del cuarto de aislados.⁴⁷

Los puntos marcados para la protección para los trabajadores de la salud y para los demás pacientes son:^{48,49}

- Higiene de manos: se debe realizar antes y después del contacto con el paciente.
- Prevención de heridas con objetos punzo-cortantes.

- Higiene respiratoria: de parte de las personas con tos o estornudos.
- Tratar con cuidado las secreciones de los pacientes infectados siguiendo rutas establecidas y manejo en contenedores indicados.
- Trasladar los desechos contaminados al lugar comisionado para su tratamiento.

El tratamiento que se puede ofrecer a un paciente con enfermedad por virus del Ébola es de soporte y sintomático, seguir el protocolo de choque séptico, apegarse al plan A, B y C para tratar la deshidratación causada por episodios de diarrea y vómito que podemos evitarlo administrando metoclopramida con la vigilancia de signos extrapiramidales, y clorpromazina. Si el paciente tiene dispepsia, ésta cede con omeprazol y en niños menores de 10 años puede administrarse trisilicato de magnesio; deben vigilarse continuamente los signos vitales y la glucemia para el tratamiento con dextrosa antes de que ocurran signos de hipoglucemia; diazepam está indicado ante la aparición de crisis convulsivas en un paciente confundido pero cooperador; si nos encontramos ante un paciente confundido, agresivo y no cooperador está indicada la administración de haloperidol.⁵⁰

El avance más reciente que se ha publicado respecto al tratamiento del Ébola es el presentado por la empresa japonesa Fujifilm, que comenzará con los estudios de la eficacia de su fármaco contra el Ébola. Respecto a Avigan, cuya molécula en cuestión, favipiravir (o "T 750"), era ante todo un antígrupal, estudios en ratones demostraron su eficacia contra el virus del Ébola, mismo que en la actualidad se administra de manera experimental.⁵¹

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Fiebre hemorrágica del Ébola en Sudán, 1976. Bull World Health Organ 1978;56:247-270.
2. Organización Mundial de la Salud. Fiebre hemorrágica del Ébola, 1976. Informe de una convención internacional. Bull World Health Organ 1978;56:271-293.
3. Cox NJ, McCormick JB, Johnson KM, Kiley MP. Evidence for two subtypes of Ebola virus based on oligonucleotide mapping of RNA. J Infect Dis 1983;147:272-275.
4. Heymann DL, Weisfeld JS, Webb PA, Johnson KM, et al. Ebola hemorrhagic fever: Tandala, Zaire, 1977-1978. J Infect Dis 1980;142:372-376.
5. Baron RC, McCormick JB, Zubeir OA. Ebola virus disease in southern Sudan: hospital dissemination and intrafamilial spread. Bull World Health Organ 1983;61:997-1003.
6. Georges AJ, Leroy EM, Renaud AA, Benissan CT, et al. Ebola hemorrhagic fever outbreaks in Gabon, 1994-1997: epidemiologic and health control issues. J Infect Dis 1999;179:65-75.
7. Khan AS, Tshioko FK, Heymann DL, Le Guenno B, et al. The reemergence of Ebola hemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo, 1995. J Infect Dis 1999;179:76-86.
8. Organización Mundial de la Salud. Fiebre hemorrágica del Ébola-Sudáfrica. Registro epidemiológico semanal 1996;71:359.
9. Okware SI, Omaswa FG, Zaramba S, Opio A, et al. An outbreak of Ebola in Uganda. Trop Med Int Health 2002;7:1068-1075.
10. Organización Mundial de la Salud. Brote(s) de la fiebre hemorrágica del Ébola, Congo y Gabón, octubre de 2001-julio de 2002. Registro epidemiológico semanal 2003;78:223-225.
11. Formenty P, Libama F, Epelboin A, Allangar Y, et al. Outbreak of Ebola hemorrhagic fever in the Republic of the Congo, 2003: a new strategy? Med Trop (Mars) 2003;63:291-295.
12. Organización Mundial de la Salud. Fiebre hemorrágica del Ébola en la República del Congo. Registro epidemiológico semanal 6 de enero de 2004.
13. Organización Mundial de la Salud. Brote de la fiebre hemorrágica del Ébola en Yambio, Sudán del sur. Abril-junio 2004. Registro epidemiológico semanal 2005;80:370-375.
14. Organización Mundial de la Salud. Fiebre hemorrágica del virus del Ébola, República Democrática del Congo-Actualización. Registro epidemiológico semanal 2007;82:345-346.
15. MacNeil A, Farnon EC, Morgan OW, Gould P, et al. Filovirus outbreak detection and surveillance: lessons from Bundibugyo. J Infect Dis 2011;204:761-767.
16. Organización Mundial de la Salud. Fin del brote de la enfermedad del Ébola en la República Democrática del Congo. Alerta y respuesta global 17 de febrero de 2009.
17. Shoemaker T, MacNeil A, Balinandi S, Campbell S, et al. Reemerging Sudan Ebola virus disease in Uganda, 2011. Enferg Infect Dis 2012;18:1480-1483.
18. Albariño CG, Shoemaker T, Khrustova ML, Wamala JF, et al. Genomic analysis of filoviruses associated with four viral hemorrhagic fever outbreaks in Uganda and

- the Democratic Republic of the Congo in 2012. *Virology* 2013;442:97-100.
19. Ebola Response Roadmap Situation Report. (Reporte de situación de la OMA para el brote de Ébola de África del Oeste en 2014): diciembre de 2014.
 20. Ansari AA. Clinical features and pathobiology of Ebola virus infection. *J Autoimmun* 2014;55:2-9.
 21. Ortiz J. Guía de bolsillo para el manejo del virus Ébola. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social 2014;1:11-20.
 22. Wong G, Kobinger GP, Qiu X. Characterization of host immune responses in Ebola virus infections. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:781-790.
 23. Martinez O, Johnson JC, Honko A, Yen B, et al. Ebola virus exploits a monocyte differentiation program to promote its entry. *J Virol* 2013;87:3801-3814.
 24. Draft who list of personal protective equipment for infection and prevention control with focus on Ebola classified by donation priority; 20 de octubre de 2014.
 25. Maganga GD, Kapetshi J, Berthet N, Pharm D, et al. Ebola virus disease in the Democratic Republic of Congo. *N Engl J Med* 2014;371:1-9.
 26. Meeting summary of the WHO consultation on potential Ebola therapies and vaccines. Geneva, Switzerland, 2014.
 27. SSA. Aviso preventivo de viaje a los países africanos: Guinea, Liberia y Sierra Leona ante brotes de enfermedad por virus ébola;20 de octubre de 2014.
 28. Wolz A. Face to face with Ebola—an emergency care center in Sierra Leone. *N Engl J Med* 2014;371:1081-1083.
 29. World Health Organization. Laboratory guidance for the diagnosis of Ebola virus disease, interim recommendations. Disponible en:http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/134009/1/WHO_EVD_GUIDANCE_LAB_14.1_eng.pdf
 30. Aylward B, Barboza P, Bawo L, Bertherat E, et al. Ebola virus disease in West Africa—the first 9 months of the epidemic and forward projections. *N Engl J Med* 2014;371:1481-1495.
 31. Ksiazek TG, West CP, Rollin PE, Jahrling PB, Peters CJ. ELISA for the detection of antibodies to Ebola viruses. *J Infect Dis* 1999;179:192-198.
 32. Chertow DS, Kleine C, Edwards JK, Scaini R, et al. Ebola virus disease in West Africa—clinical manifestations and management. *N Engl J Med* 2014;371:2054-2057.
 33. Bah EI, Lamah MC, Fletcher T, Jacob ST, et al. Clinical presentation of patients with Ebola virus disease in Conakry, Guinea. *N Engl J Med* 2015;372:40-47.
 34. Fowler RA, Fletcher T, Fischer WA, Lamontagne F, 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.
 35. Centers for Disease, Control and Prevention. Case definition for Ebola Virus Disease (EVD). Disponible en <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/hcp/case-definition.html>.
 36. Towner JS, Rollin PE, Bausch DG, Sanchez A, 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;78:4330-441.
 37. Gire SK, Goba A, Andersen KG, Sealfon RS, et al. Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak. *Science* 2014;345:1369-1372.
 38. Ansari AA. Clinical features and pathobiology of ebolavirus infection. Department of Pathology & Laboratory Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA 30322, USA; sept 2014.
 39. Formenty P, Leroy EM, Epelboin A, Libama F, et al. Detection of Ebola virus in oral fluid specimens during outbreaks of Ebola virus hemorrhagic fever in the Republic of Congo. *Clin Infect Dis* 2006;42:1521-1526.
 40. Chan M. Ebola virus disease in West Africa—no early end to the outbreak. *N Engl J Med* 2014;371:1183-1185.
 41. Heinz Feldmann. Ebola—a growing threat? *N Engl J Med* 2014;371:1375-1378.
 42. Lyon GM, Mehta AK, Varkey JB, Brantly K, et al. Virus disease in the United States clinical care of two patients with Ebola for the emory serious communicable diseases Unit. *N Engl J Med* 2014;371:1-7.
 43. Oestereich L, Lüdtke A, Wurr S, Rieger T, et al. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. Elsevier 2014;105:17-21.
 44. Stock I. Marburg and Ebola hemorrhagic fevers—pathogens, epidemiology and therapy. *Med Monatsschr Pharm* 2014;37:324-330.
 45. Zhang Y, Li D, Jin X, Huang Z. Fighting Ebola with ZMapp: spotlight on plant-made antibody. *Sci China Life Sci* 2014;57:987-988.
 46. Allegran B, Christophe J, Eremin S, Formety P, et al. Interim infection prevention and control guidance for care of patients with suspected or confirmed filovirus hemorrhagic fever in health-care settings, with focus on ebola. WHO, 2014.
 47. WHO Guidance for immunization programmes in the African region in the context of Ebola. WHO information. Note version October 2014.
 48. WHO. Infection, prevention and control (IPC) Guidance Summary, Ebola guidance package, 2014.
 49. WHO. Clinical management of patients with viral hemorrhagic fever, interim emergency guidance-generic draft for west African adaptation, march 2014.
 50. Kreuels B, Wichmann D, Emmerich P, et al. A case of severe Ebola virus infection complicated by gram-negative septicemia. *N Engl J Med* 2014;371:2394-2401.
 51. Bray M, Mahanty S. Ebola hemorrhagic fever and septic shock. *J Infect Dis* 2003;188:1613-1617.