

Archivos de

Investigación materno infantil

Vol. VII, No. 1 • enero-abril 2015
pp. 21-26

Ébola

Alejandro Valles Linares,* Zaira Yeraldine Aguirre Benancio,* Alexandra Garcilazo Reyes,* Julieta Eréndira Esquivel Mondragón,* Roque Miguel Manjarrez González,* Gerardo Daniel Álvarez Macedo,* Víctor Manuel Gutiérrez Gómez**

RESUMEN

La enfermedad por el virus del Ébola (EVE) es el prototipo de las fiebres hemorrágicas; tiene gran importancia dentro de la salud pública ya que representa una entidad que se desarrolla como una enfermedad grave, con alta tasa de fatalidad. En los humanos infectados se presenta usualmente de modo inicial con síntomas generales (como fiebre, vómito y diarrea severa), y en menos de la mitad, síntomas hemorrágicos visibles. El brote actual es el más grande que se ha presentado en la historia, con 20 206 casos reportados y 7 904 muertes hasta el 31 de diciembre de 2014, una tasa de letalidad del 39.12% y nueve países afectados. En el presente artículo hacemos una revisión del tema y un análisis del brote actual.

Palabras clave: Ébola, virus del Ébola, fiebre hemorrágica.

La enfermedad por el virus del Ébola (EVE) es el prototipo de las fiebres hemorrágicas; su importancia dentro de la salud pública es grande porque representa una entidad que se desarrolla como una enfermedad grave, con alta tasa de fatalidad. En los humanos infectados se presenta usualmente de modo inicial con síntomas generales (como fiebre, vómito y diarrea severa) (*Figura 1*), y en menos de la mitad, síntomas hemorrágicos visibles, como es el caso del brote actual.¹

El virus del Ébola pertenece a la familia de los filovirus, junto con el virus de Marburgo, en el orden de los Megavirales. Se trata de un virus envuelto, no segmentado y de cadena negativa de RNA, de partículas

ABSTRACT

Ebola virus disease (EVE) is the prototype of hemorrhagic fevers, with high importance within public health and representing an entity that develops as a serious disease with a high fatality rate. In infected humans, it usually presents initially with general symptoms (such as fever, vomiting and severe diarrhea), and less than half of those infected show visible hemorrhagic symptoms. The current outbreak is the largest in history, with 20 206 reported cases and 7 904 deaths until December 31st, 2014, a fatality rate of 39.12%, and nine countries involved. In this article we review the issue and analyze the current outbreak.

Key words: Ebola virus, Ebola, hemorrhagic fever.

filamentosas que dan nombre a la familia.² Los cinco *ebolavirus* identificados tienen potencial infectante a humanos, variando el desarrollo de la enfermedad, su virulencia y la tasa de fatalidad (%). Se trata de los virus *Bundibugyo ebolavirus* (< 40%), *Sudan ebolavirus* (50%), *Zaire ebolavirus* (70-90%). La virulencia del *Taï Forest ebolavirus* es difícil de evaluar debido a un único caso registrado, y *Reston ebolavirus* desarrolla enfermedad asintomática en humanos.³

CUADRO CLÍNICO

El brote actual de EVE en el occidente de África, con etiología de *Zaire ebolavirus*, mostró de forma inicial, en los casos confirmados, principalmente fiebre, diarrea severa y vómito (*Cuadro 1*). La hemorragia (que se presentó en menos de la mitad de los casos confirmados) no fue documentada para la mayoría de los pacientes en un inicio, pero podría desarrollarse en el curso de la enfermedad.⁴

A nivel global (considerando a Guinea, Nigeria, Liberia y Sierra Leona), según el reporte del Equipo de Respuesta al Ébola en África, de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la EVE se presentó con mayor frecuencia con síntomas generales como fie-

* Alumno de Clínica de Pediatría, décimo semestre de la carrera de Medicina, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México.

** Especialista en Pediatría, Director de Enseñanza e Investigación del Instituto Materno Infantil del Estado de México (IMIEM) y Profesor de Teoría y Clínica de Pediatría en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México.

bre (definida como $> 38^{\circ}\text{C}$, observándose en 87.1% de los pacientes), fatiga (76.4%), pérdida de apetito (64.5%), vómito (67.6%), diarrea (65.6%), cefalea (53.4%) y dolor abdominal (44.3%). Otros síntomas



Figura 1. El virus del Ébola pertenece a la familia de los filovirus. El ébola en los humanos infectados se presenta usualmente de modo inicial con síntomas generales (como fiebre, vómito y diarrea severa), y en menos de la mitad, síntomas hemorrágicos visibles; como es el caso del brote actual. (Ilustración de Alejandro Valles Linares).

presentes con menor frecuencia fueron (de mayor a menor) mialgias, artralgias, dolor torácico, tos, disnea, conjuntivitis, odinofagia, confusión, hipo, ictericia, dolor ocular, *rash*, coma o inconsciencia. Los síntomas hemorrágicos se presentaron aun menos, siendo el más representativo el sangrado inexplicable (18%), aunque también hematemesis, sangre en heces, gingivorragia, epistaxis, hemoptisis, sangrado del sitio de punción, ginecorragia, hematuria, petequias y otros sangrados. Su tasa global de fatalidad es del 70.8%, y la edad entre 15 y 44 años su factor de riesgo.⁵

FORMA DE CONTAGIO

Ecología

El carácter esporádico en la naturaleza y periodicidad de los brotes de ébola han vuelto complicada la identificación del reservorio natural del virus. Sin embargo, estudios han señalado a los roedores y murciélagos⁶ como potenciales reservorios, habiendo asociaciones de brotes a cuevas y minas, lo que se suma al hallazgo del virus de Marburgo en el murciélago de la fruta *Rousettus aegyptiacus*.⁷ Existe la teoría de que en los reservorios se mantiene asintomático o subclínico y con poca o nula infección hasta recibir el estímulo adecuado (estrés, coinfección, cambios alimentarios y embarazo), como se ha mostrado experimentalmente. Esto último puede explicar la aleatoriedad de los brotes.²

Fisiopatología

El virus ingresa al organismo a través de superficies mucosas, heridas y abrasiones en la piel o por vía parenteral. La mayoría de las infecciones en humanos

Cuadro I. Frecuencia de presentación de los signos y síntomas en la EVE.

Datos clínicos	Porcentaje de presentación
Fiebre mayor de 38°C	87.1
Fatiga	76.4
Pérdida del apetito	64.5
Vómito	67.6
Diarrea	65.6
Cefalea	53.4
Dolor abdominal	44.3
Sangrado inexplicable	18

Frecuencia de presentación de los signos y síntomas en la EVE a nivel global (considerando a Guinea, Nigeria, Liberia y Sierra Leona), según el reporte del Equipo de Respuesta al Ébola en África, de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Otros síntomas presentes, pero con menor frecuencia, fueron (de mayor a menor) mialgias, artralgias, dolor torácico, tos, disnea, conjuntivitis, odinofagia, confusión, hipo, ictericia, dolor ocular, *rash*, coma o inconsciencia. Los síntomas hemorrágicos se presentaron aun menos, siendo el más representativo el sangrado inexplicable (18%), aunque también hematemesis, sangre en heces, gingivorragia, epistaxis, hemoptisis, sangrado del sitio de punción, ginecorragia, hematuria, petequias, y otros sangrados.⁵

ocurre a partir del contacto directo con enfermos o sus cadáveres. Se ha identificado el virus en semen, secreciones genitales y la piel. El periodo de incubación ha sido en promedio de 11.4 días en el brote actual, con variaciones según la vía de transmisión (más pronto en parenteral) y la cantidad de inóculo (mayor en oral). En el 90% de los individuos, los síntomas iniciaron dentro de los 21 días posteriores a la exposición, tiempo sugerido para el seguimiento de los contactos.⁵

El virus infecta un amplio rango de tipos celulares, como monocitos, macrófagos, células dendríticas, cé-

lulas endoteliales, fibroblastos, hepatocitos, células adrenocorticales y muchos tipos de células epiteliales (que permiten la replicación viral), en especial las células linfoides, lo cual permite la diseminación. Los tejidos blanco son los tejidos linfoides (con necrosis y linfopenia), el hígado y las glándulas adrenales; el ataque a estas últimas lleva al estado de choque de las últimas etapas de la enfermedad. Los investigadores piensan que la glicoproteína viral determina el daño endotelial; esto podría explicar la diátesis hemorrágica.

La infección desata la expresión de los mediadores de la inflamación e inhibe el interferón tipo I,

Cuadro II. Brotes reportados del virus del Ébola, incluyendo el año, el país, el tipo de virus, el número de casos, el número de defunciones y la tasa de letalidad. Se puede apreciar que el brote actual, por mucho, es el más grande de la historia, afectando hasta el 31 de diciembre de 2014 a nueve países.^{14,15}

Año	País	Especie de virus	Casos	Defunciones	Tasa de letalidad
2013 (2 dic.)-2014 (31 dic.)	Guinea, Liberia, Sierra Leona, Mali, Nigeria, Senegal, España, Reino Unido, Estados Unidos	Ébola de Zaire	20 206	7 905	39.1%
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 (nov.-dic.)	Congo	Ébola de Zaire	35	29	83%
2003 (ene.-abr.)	Congo	Ébola de Zaire	143	128	90%
2001-2002	Congo	Ébola de Zaire	65	53	82%
2000	Uganda	Ébola de Zaire	425	224	53%
1996	Sudáfrica (ex-Gabón)	Ébola de Zaire	1	1	100%
1996 (jul.-dic.)	Gabón	Ébola de Zaire	60	45	75%
1996 (ene.-abr.)	Gabón	Ébola de Zaire	31	21	68%
1995	República Democrática del Congo	Ébola de Zaire	315	254	81%
1994	Costa de Marfil	Ébola de Costa de Marfil	1	0	0%
1994	Gabón	Ébola de Zaire	52	31	60%
1979	Sudán	Ébola de 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%

incrementa los niveles de las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, lo que lleva a daño tisular y a estado de choque por daño endotelial y vasodilatación. En conjunto, la respuesta inflamatoria (citoquinas, quimiocinas y otros mediadores) lleva a falla orgánica múltiple y a un estado de choque de tipo séptico. La muerte también está asociada, en especial, con la falla renal.

El estado hemorrágico se centra principalmente en el tracto gastrointestinal. Con anomalías consistentes con coagulación intravascular diseminada, los estudios sugieren que es a partir de la expresión o liberación de factor tisular por parte de macrófagos y monocitos.²

TRATAMIENTOS

No está definido un tratamiento dirigido a la etiología. En el cuadro clínico predomina el severo daño gastrointestinal, con vómito y diarrea. Por ello, se requiere de un tratamiento a la merma de volumen y las alteraciones metabólicas que acarrea (estado de choque, principalmente).⁸ Por lo tanto, el manejo se centra en el aislamiento para el control del brote y en la sustitución de fluidos, principalmente por vía intravenosa, y analgésicos según sea necesario. Los tratamientos al estado de choque, edema cerebral, falla renal, desórdenes de la coagulación y sobreinfecciones bacterianas deberán ser manejados según sea el caso con el objetivo de salvar la vida.²

Los abordajes experimentales incluyen ZMapp (anticuerpos anti-ebolavirus, usado en pacientes estadounidenses), TkM-Ebola (un liberador de citoquinas), AVI-7537 (con tecnología de interferencia a RNA) y BCX-4430 (un análogo de adenosina activado contra el virus). También están en pruebas drogas aprobadas para otras indicaciones, como cloroquina e imatinib.⁹ La OMS ha permitido la aplicación de terapia transfusional de suero de individuos sobrevivientes o convalecientes, con resultados alentadores mas no definitivos.¹⁰

MEDIDAS DE PREVENCIÓN

Debido a las características de la enfermedad, la piedra angular para el control de la epidemia es el correcto aislamiento de los infectados. A continuación se enlistan las medidas a tomar. En primer lugar, la aplicación de disposiciones estándar de protección, tomando en cuenta que las manifestaciones clínicas iniciales pueden ser inespecíficas. La higiene de manos es la actividad más importante, con solución de alcohol o jabón. Los pacientes deberán ser aislados en habitaciones individuales, con su propio equipamiento; en caso de no ser posible, deberán ser ubicados en la misma área, con una distancia entre camas mínima de un metro y separando rigurosamente los casos sospechosos de los confirmados. Se deberá restringir el acceso a visitas y personal innecesario. El equipo de protección deberá incluir guantes (no guantes de exploración), un traje impermeable, una mascarilla médica y protección ocular, calzado resistente a punciones y fluidos, así como un respirador en caso de generación de aerosoles. El equipo especializado (como estetoscopio) deberá ser asignado uno por paciente (en caso contrario, deberá ser desinfectado).¹¹ Para la disposición de los cadáveres, éstos deberán ser manipulados sólo por personal entrenado y con equipo de protección. El traslado será el mínimo posible. El cadáver deberá ser puesto dentro de una bolsa plástica sin retirar vías intravenosas o tubos endotraqueales. Posteriormente, el cuerpo será puesto dentro de dos bolsas plásticas a prueba de fuga. Será cremado (sin retirar las bolsas) o depositado dentro de un ataúd herméticamente cerrado.¹²

La situación actual respecto al brote de ébola ha llevado a la OMS (septiembre de 2014) a exhortar a desarrollar la vacuna contra el virus tan pronto como sea posible. Fueron presentadas dos vacunas, la cAd3-EBOV (que se encuentra en estudios de fase 1, en forma bivalente y monovalente) y la rVSVΔG-EBOV-GP (que se encuentra por iniciar los estudios

Cuadro III. Del 2 de diciembre de 2013 al 31 de diciembre de 2014, se habían reportado 20 206 casos en nueve países, con 7 904 defunciones, para una letalidad del 39.12%.

País	Casos	Defunciones	Letalidad
Guinea	2 707	1 708	63.1%
Liberia	8 018	3 423	42.7%
Sierra Leona	9 446	2 758	29.2%
Mali	8	6	25%
Nigeria	20	8	40%
Senegal	1	0	0
España	1	0	0
Reino Unido	1	0	0
Estados Unidos	4	1	0
Total	20 206	7 904	39.12%

de fase 1). Ambas mostraron una eficacia de 100% en estudios en primates no humanos.¹³

COMPORTAMIENTO EPIDEMIOLÓGICO DEL BROTE ACTUAL

Desde el primer brote de ébola, reportado en 1976, no se habían presentado tantos casos como ahora; en ninguno de ellos la cifra superó los 500 casos y todos se concentraron en un solo país, lo cual es muy contrastante con el brote actual, que supera los 20 000 casos reportados en nueve países (hasta el 31 de diciembre de 2014) (*Cuadro II*).^{14,15} El brote actual comienza con el caso inicial el 2 de diciembre de 2013 en Guéckédou, Guinea (un niño de dos años de edad que falleció cuatro días después).⁴ En marzo de 2014, son identificados casos en Liberia. Un incremento de casos en ambas na-

ciones se hizo presente en mayo y junio, meses en que inician los brotes en Sierra Leona.

La estimación del número básico de reproducción, r_0 , ha sido de 1.71 para Guinea, 1.83 para Liberia, 1.20 para Nigeria y 2.02 para Sierra Leona.⁵ En los meses posteriores, se extendió a otras naciones. Al 31 de diciembre de 2014, la OMS reportó las siguientes cifras acerca del brote de ébola: 20 206 casos reportados y 7 904 muertes, con una tasa de letalidad del 39.12% en nueve países afectados (Guinea, Liberia, Sierra Leona, Mali, Nigeria, Senegal, España, Reino Unido y Estados Unidos) (*Cuadro III*).¹⁵ Se infiere que las dimensiones del brote actual no son dependientes de las características biológicas del virus, sino de las poblaciones afectadas (altas interconexiones, tráfico entre fronteras y vías de comunicación urbana-rural) y las medidas insuficientes de control. Son tres los países, Guinea, Liberia y Sierra Leona, que al 31 de diciembre de 2014 habían presentado una transmisión generalizada e intensa, concentrando casi la totalidad de los casos, 20 171 (99.82% de los casos mundiales) (*Figura 2*).¹⁵

La mayor incidencia se presenta en el grupo etario de 15 a 44 años, sin inclinación a algún sexo. En relación con la edad pediátrica, 2 861 casos se presentaron en menores de 15 años, con una tasa de 33 casos por 100 000 habitantes; sin embargo, en Sierra Leona la tasa fue hasta de 68 casos por cada 100 000 habitantes, en Liberia de 48 casos por cada 100 000 habitantes y en Guinea de ocho casos por cada 100 000 habitantes (*Cuadro IV*).

Por su parte, la Secretaría de Salud ha publicado una serie de recomendaciones para quienes viajen a la zona donde se han presentado brotes, para tomar medidas de seguridad y detección oportuna si un caso apareciera en nuestro país. Muchos expertos consideran que la respuesta de la Organización Mundial de la

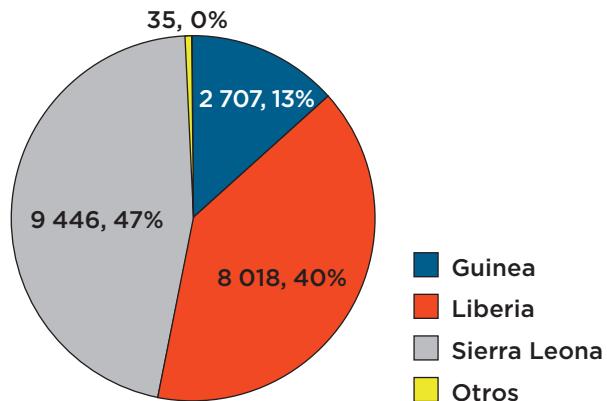


Figura 2. Hasta el 31 de diciembre de 2014, la gran mayoría de los casos se habían presentado en Guinea, Liberia y Sierra Leona; sólo 35 casos se han presentado en los otros seis países.

Cuadro IV. Número acumulado de casos confirmados y probables, por sexo y grupo de edad, en Guinea, Liberia y Sierra Leona hasta el 28 de diciembre de 2014. La población está basada en las estimaciones del *United Nations Departments of Economic and Social Affairs*.¹⁴

País	Casos acumulados					
	Por sexo* (por 100 000 habitantes)		Por grupo de edad** (por 100 000 habitantes)			
	Masculino	Femenino	0-14 años	15-44 años	≥ 45 años	
Guinea	1 156 (21)	1 218 (22)	371 (8)	1 360 (29)	622 (40)	
Liberia	2 538 (128)	2 444 (124)	831 (48)	2 653 (155)	1 015 (190)	
Sierra Leona	3 900 (137)	4 161 (143)	1 659 (68)	4 580 (177)	1 808 (245)	
Total	7 594 (74)	7 823 (76)	2 861 (33)	8 593 (96)	3 445 (122)	

* Excluye los casos en los cuales el sexo no está disponible. ** Excluye los casos de los cuales el dato de la edad no está disponible.

Salud ha sido muy lenta, y en el momento es incierto el futuro de la epidemia. Se considera que si los países donde ha aparecido tuvieran mejores recursos y niveles sanitarios, la diseminación de la enfermedad no hubiera sido considerable. Sin embargo, y a pesar de la distancia tan aparentemente remota, México se está preparando para un eventual brote de ébola en el país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feldmann H. Ebola -a growing threat?, *N Engl J Med*, 2014; 371: 1375-1378.
2. Feldmann H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever, *Lancet*, 2011; 377 (9768): 849-862.
3. Kuhn JH, Becker S, Ebihara H, Geisbert TW, Johnson KM, Kawaoka Y et al. Proposal for a revised taxonomy of the family Filoviridae: classification, names of taxa and viruses, and virus abbreviations, *Arch Virol*, 2010; 155 (12): 2083-2103.
4. Baize S, Pannetier D, Oestereich L, Rieger T, Saliou SM, Keita S et al. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea, *N Engl J Med*, 2014; 371: 1418-1425.
5. WHO Ebola Response Team. Ebola virus disease in West Africa -the first 9 months of the epidemic and forwards projections, *N Engl J Med*, 2014; 371: 1481-1495.
6. Swanepoel R, Leman PA, Burt FJ, Zachariades NA, Braack LEO, Ksiazek TG et al. Experimental inoculation of plants and animals with Ebola virus, *Emerg Infect Dis*, 1996; 2 (4): 321-325.
7. Towner JS, Amman BR, Sealy TK, Reeder CSA, Comer JA, Kemp A et al. Isolation of genetically diverse Marburg viruses from Egyptian fruit bats, *PLoS Pathogens*, 2009 5 (7): 1-9.
8. Lamontagne F, Clément C, Fletcher T, Jacob ST, Fischer WA, Fowler RA. Doing today's work superbly well -treating Ebola with current tools, *N Engl J Med*, 2014; 371: 1565-1566.
9. Goodman JL. Studying "secrets serums"-toward safe, effective Ebola treatments, *N Engl J Med*, 2014; 371: 1086-1089.
10. World Health Organization. *Use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola virus disease for transfusion, as an empirical treatment during outbreaks*, WHO/HIS/SDS/2014.8. 2014; pp. 4-19.
11. World Health Organization. *Interim infection prevention and control guidance for care of patients with suspected or confirmed filovirus haemorrhagic fever in health-care settings, with focus on Ebola*, WHO/HIS/SDS/2014.4 Rev.1. 2014; pp. 6-18.
12. Centers for Disease Control and Prevention. *Guidance for Safe Handling of Human Remains of Ebola Patients in US Hospitals and Mortuaries*, CDC 2014 [última actualización 23 de octubre de 2014]; [consultado el 27 de octubre de 2014]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/hcp/guidance-safe-handling-human-remains-ebola-patients-us-hospitals-mortuaries.html>
13. Kanapathipillai R, Restrepo AMH, Fast P, Wood D, Dye C, Kieny MP et al. Ebola vaccine-an urgent international priority, *N Engl J Med*, 2014; 371: 2249-2251.
14. World Health Organization. Enfermedad por virus del Ébola. Nota descriptiva No. 103, Abril 2014. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/es/>
15. World Health Organization. *Ebola response road-map situation report*, 31 December 2014; WHO 2014; 1-16. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/146763/1/roadmapsitrep_31Dec14_eng.pdf?ua=1&ua=1

Correspondencia:

Dr. Víctor Manuel Gutiérrez Gómez
 Director de Enseñanza e Investigación del IMIEM.
 Paseo Colón s/n esquina Felipe Ángeles,
 Colonia Villa Hogar, 50170,
 Toluca, Estado de México.
 E-mail: drvictormgg@yahoo.com.mx