

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA



LA ENFERMEDAD DEL ÉBOLA DOS AÑOS DESPUÉS



Autora: Marta Fernández de la Fuente Bursón



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Farmacia

Grado en Farmacia

TRABAJO FIN DE GRADO

Título del Trabajo:

“LA ENFERMEDAD DEL ÉBOLA DOS AÑOS DESPUÉS”

Autora: Marta Fernández de la Fuente Bursón

Lugar y fecha de presentación: Sevilla, junio 2016

Departamento: Microbiología y Parasitología

Tutora: M^a Carmen Márquez Marcos

Tipología del trabajo: Bibliográfico

RESUMEN

Antecedentes: La enfermedad del Ébola es una enfermedad grave y con frecuencia mortal en el ser humano, causada por el virus del Ébola, que se transmite por animales salvajes y posteriormente de persona a persona. Desde que se describió por primera vez en 1976, el virus ha producido brotes esporádicos en aldeas remotas de África central y occidental, cerca de la selva tropical. Pero el brote más reciente y grave, originado en África occidental en 2014, se propagó también a grandes centros urbanos, afectando a 10 países en 3 continentes, con una mortalidad global estimada alrededor del 45%. El **objetivo** del presente trabajo ha sido revisar el estado actual sobre el virus del Ébola, la enfermedad que produce y la última epidemia.

Metodología: las bases de datos empleadas han sido PubMed y MedlinePlus.

Resultados: de las cinco especies existentes de virus del Ébola, la especie Zaire es la más letal y la que ha originado el último brote. A principios de este año 2016 se declaró oficialmente el fin del brote más devastador de la historia del virus, que ha causado 11.315 muertes y ha afectado a 28.652 personas. Hasta ahora no existe ningún tratamiento aprobado que neutralice el virus de forma demostrada, pero están en fase de desarrollo diversas formas de inmunoterapia y farmacoterapia. Tampoco hay vacunas aprobadas para prevenir la enfermedad, pero existen algunas candidatas en fase de evaluación. **Conclusión:** La última epidemia de Ébola ha contribuido a un mejor conocimiento del virus causante, de su epidemiología y de sus formas de transmisión; además, ha propiciado el impulso en el desarrollo de terapias y vacunas contra esta enfermedad. Pero, por otro lado, ha demostrado la vulnerabilidad de los países occidentales y la falta inicial de preparación para afrontar este tipo de situaciones. Ambos aspectos han hecho tomar conciencia de que la salud en el siglo XXI es un fenómeno global e interconectado y que la preparación debe mantenerse al día de forma permanente.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad del Ébola, *Ebolavirus*, epidemiología, tratamiento, vacunas.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS DE LA REVISIÓN	1
METODOLOGÍA	2
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	2
1. CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS DEL ÉBOLA	2
1.1. Clasificación taxonómica.....	2
1.2. Estructura.....	3
1.3. Estabilidad.....	4
1.4. Replicación	4
2. EPIDEMIOLOGÍA	5
3. ECOLOGÍA Y TRANSMISION	8
4. PATOGENIA.....	10
5. SÍNTOMAS	11
6. INMUNOBIOLOGÍA	12
7. DIAGNÓSTICO	13
8. TRATAMIENTO.....	16
8.1 Inmunoterapia	16
8.2 Fármacos antivirales	17
8.3 ARNs de interferencia y oligonucleótidos antisentido	18
8.4 Otros fármacos.....	20
9. PREVENCIÓN	21
9.1 Vacunas	21
9.2 Otras medidas preventivas	23
CONCLUSIONES.....	24
BIBLIOGRAFÍA	25

INTRODUCCIÓN

La fiebre hemorrágica del Ébola, conocida en la actualidad como enfermedad del Ébola, es una enfermedad emergente causada por el virus del Ébola, que comienza con síntomas gripales con una progresión muy rápida caracterizada por hemorragias y finalmente un fracaso multiorgánico. Aunque este virus se conoce desde hace 50 años, no había sido motivo de preocupación mundial hasta principios del año 2014, cuando surgió en África occidental la epidemia más devastadora en su historia (Yusim y cols., 2016). Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), quien anunció el final del brote epidémico a principios de este mismo año 2016, el número total de personas afectadas ha sido superior a 28.000 y el número de fallecimientos superior a 11.000 (OMS, 2016). Además, por primera vez la enfermedad, restringida en principio al continente africano, ha afectado a otros dos continentes (Europa y América) creando una gran alarma por su elevada mortalidad y la falta de tratamientos y vacunas eficaces.

OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

En agosto del 2014, la epidemia por el virus del Ébola en África occidental fue declarada Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional. Esta epidemia, que ha durado dos años, ha sido la de mayor magnitud y complejidad producida por el virus hasta la fecha. Por ello, el objetivo general de este trabajo ha sido realizar una revisión sobre distintos aspectos del virus, la enfermedad y la última epidemia.

Para alcanzar este objetivo general, se plantearon los siguientes objetivos específicos:

- 1) Describir las características más relevantes del virus del Ébola y de la enfermedad que éste produce en el hombre.
- 2) Revisar los diferentes brotes de la enfermedad causados por el virus desde su descubrimiento y, de forma especial, el último de 2014-2016.
- 3) Conocer la ecología del virus y sus mecanismos de transmisión.
- 4) Abordar las diferentes estrategias que se están investigando para el desarrollo de fármacos y vacunas

METODOLOGÍA

La búsqueda de documentos bibliográficos se ha realizado utilizando las bases de datos PubMed y MedlinePlus. Para comenzar, durante el mes de febrero de 2016, se realizó una búsqueda de artículos que trataran el tema del Ébola, en general. Para esta primera aproximación la palabra clave utilizada como filtro fue “ebola”; pero dada la cantidad de artículos existentes, se emplearon los dos filtros siguientes: “review” y “artículos de menos de 5 años”. Con esta información se escribió un primer borrador del trabajo, tras lo cual, se buscaron palabras clave más específicas, como “ebola transmission”, “ebola epidemiology”, “ebola outbreaks”, “ebola diagnosis”, “ebola treatment” y “ebola vaccines”, entre otras, focalizando la información que sirvió para ir completando los diferentes apartados del trabajo.

La búsqueda de artículos ha comprendido todo el periodo de tiempo durante el cual se ha realizado el trabajo de fin de grado, es decir desde febrero hasta junio de 2016. Completando esta metodología, han sido de gran ayuda diversas páginas web especificadas en el apartado Bibliografía. Entre ellas, cabe destacar las de la OMS y el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), por estar especializadas en la gestión de las políticas de prevención, promoción e intervención de salud a nivel mundial, lo que ha permitido la obtención de información y datos actualizados sobre la temática abordada en la presente revisión.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS DEL ÉBOLA

1.1. *Clasificación taxonómica*

El nombre del virus del Ébola deriva de un río en la República Democrática del Congo (RDC) que pasa cerca del pueblo Yambuku, desde donde se informó de este virus por primera vez (Dhama y cols., 2015). Este virus pertenece al género *Ebolavirus*, dentro de la familia *Filoviridae* (Zhou y cols., 2016). El término "filovirus" describe una característica morfológica única de estos virus ya que son filamentos, de aproximadamente 80 nm de diámetro, que pueden alcanzar grandes longitudes (hasta

14.000 nm) y que a menudo toman diferentes formas: filamentos ramificados, formas de U, de 6 o formas circulares (Wong y Wong, 2015).

Hasta la fecha se han identificado cinco especies del género *Ebolavirus*, cada una de las cuales lleva el nombre de la región en la que se identificó: Zaire (EBOV), Sudán (SUDV), Bundibugyo (BDBV), Tai Forest (TAFV) y Reston (RESTV) (Zhou y cols., 2016). La tasa de letalidad en humanos para cada una de estas especies varía según los brotes, pero en general la especie EBOV es la que se ha asociado con la mortalidad más alta (hasta 90 %), seguida de la especie SUDV y BDBV. Hasta el momento, tan sólo se ha registrado un caso mortal en humanos causado por la especie TAFV y ninguno en el caso de la especie RESTV, el cual hasta ahora sólo ha causado infecciones asintomáticas en el hombre, aunque sí produce enfermedad en primates (Awah y cols., 2015; Nyakatura y cols., 2015).

1.2. Estructura

Estructuralmente, el virus del Ébola se compone de una envoltura, con glicoproteínas en su parte externa, que rodea una cápside helicoidal asociada al genoma viral. Este genoma es ARN lineal, monocatenario, de polaridad negativa (Figura 1) (Feldmann, 2014).

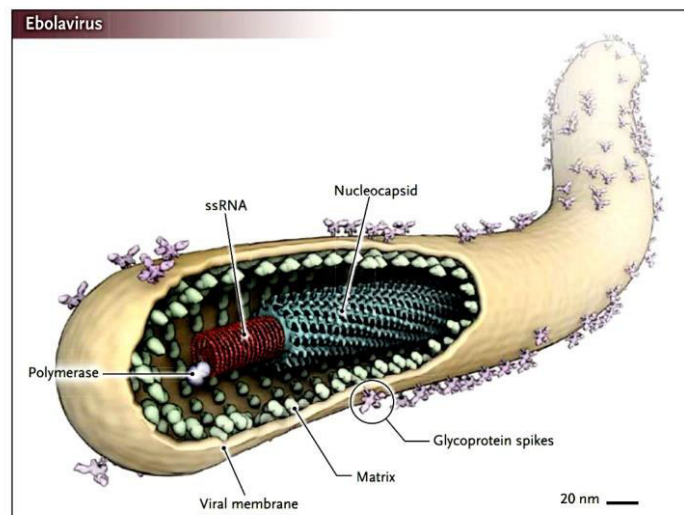


Figura 1. Estructura del virus del Ébola (Feldmann, 2014).

El genoma del virus contiene siete genes que codifican una glicoproteína (GP), una nucleoproteína (NP), 4 proteínas estructurales (VP) denominadas VP24, VP30, VP35 y VP40 y la proteína L (Figura 2) (Martínez y cols., 2015).

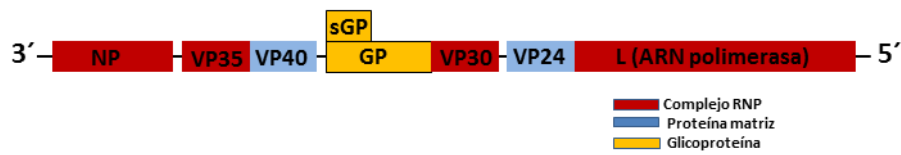


Figura 2. Genoma del virus del Ébola (modificada de Madelain y cols., 2016).

Las características principales de estas proteínas son las siguientes:

- La GP es la responsable de la unión del virus al receptor de las células huéspedes y de su posterior entrada en las mismas permitiendo así su replicación y propagación.
- La NP es el componente principal de la nucleocápside y protege el ARN viral.
- VP24 es una proteína de membrana que inhibe la señalización del interferón.
- VP30 es esencial para la transcripción.
- VP35 forma parte de la nucleocápside y, junto con VP24, interfiere en la inmunidad innata del huésped, ya que actúa como antagonista del interferón.
- VP40 es una proteína implicada en la liberación del virus de la célula huésped tras la replicación.
- La proteína L es una ARN polimerasa dependiente de ARN que participa en la replicación viral.

1.3. Estabilidad

El virus del Ébola es estable a 20 °C y resiste la desecación, lo que probablemente explica su estabilidad en aerosoles. Sin embargo, el virus se inactiva con las radiaciones gamma, el calor y los desinfectantes comunes, tales como detergentes, compuestos fenólicos e hipocloritos. La inactivación térmica se produce a 60 °C durante 60 minutos o a 75 °C durante 30 minutos (Wong y Wong, 2015).

1.4. Replicación

La replicación del virus comienza con la unión de los viriones a los receptores de membrana de las células diana. Esta etapa está mediada por las glicoproteínas de la envoltura viral y va seguida de la penetración del virus por endocitosis (Figura 3) (Passi y cols., 2015). La siguiente etapa consiste en la liberación del ARN viral en el citoplasma donde tiene lugar la síntesis de los distintos componentes del virus, tanto de las proteínas estructurales y enzimáticas como de moléculas de ARN de polaridad

negativa. Estas estructuras virales recién sintetizadas se auto-ensamblan cerca de la membrana citoplasmática de la célula hospedadora. Finalmente, los virus salen de la célula huésped a través de la membrana citoplasmática (en la que previamente se han insertado las glicoproteínas GP) por exocitosis. De esta forma los nuevos viriones están listos para infectar a otras células en 24 horas, que es el tiempo para que se complete el ciclo de replicación (Collier y Oxford, 2008).

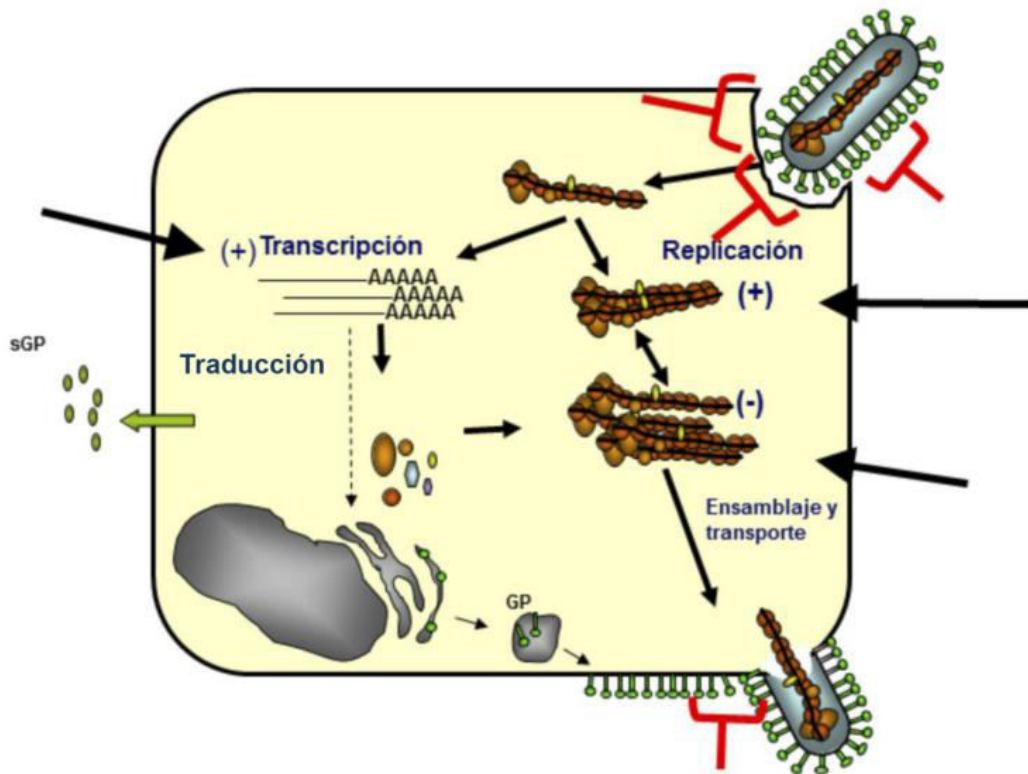


Figura 3. Ciclo replicativo simplificado del virus Ébola (Hurtado y Martínez, 2015).

2. EPIDEMIOLOGÍA

Desde su descubrimiento, el virus del Ébola ha causado brotes epidémicos esporádicos en África. El primer brote se produjo en agosto de 1976, simultáneamente en Sudán y en la RDC (antiguo Zaire). Desde entonces, y hasta el año 2014, se han detectado más de 20 brotes en África que, en conjunto, han ocasionado cerca de 2.000 muertes (Tabla 1) (CDC, 2016; Ghazanfar y cols., 2015).

A principios de 2014 se declaró en África Occidental el mayor brote de enfermedad causada por el virus de Ébola de la historia. La cepa causante del mismo ha sido EBOV,

la cual posee un 97% de semejanza en su material genético con cepas de esta especie descritas previamente en la RDC y en Gabón (Hurtado y Martínez, 2015).

Tabla 1. Brotes epidémicos causados en África por el virus del Ébola antes del inicio de la última epidemia (modificada de Liu y cols., 2015).

Año	Área	Especie	Casos	Muertes	% mortalidad
1976	Sudán	SUDV	284	151	53,2
1976	RDC	EBOV	318	280	88,1
1979	Sudán	SUDV	34	22	64,7
1994	Gabón	EBOV	52	31	59,6
1995	RDC	EBOV	315	250	79,4
1996	Gabón	EBOV	60	45	75,0
2000	Uganda	SUDV	425	224	52,7
2001	RDC/Gabón	EBOV	122	96	78,7
2002	RDC	EBOV	143	128	89,5
2007	RDC	EBOV	264	187	70,8
2007	Uganda	BDBV	149	37	24,8
2012	Uganda	SUDV	14	7	50,0
2012	RDC	BDBV	52	25	48,1

El primer caso de esta última epidemia 2014-2016 se registró en Guinea en marzo de 2014. El origen se cree que fue un niño, fallecido en diciembre de 2013, quien transmitió la infección a su familia y al personal sanitario. De esta forma, el brote se extendió desde Guinea a Liberia y a Sierra Leona, siendo estos tres países los que han registrado el mayor número de afectados (28.616 casos en total) (OMS, 2016) (Figura 4).



Figura 4. Mapa de las regiones más afectadas de África occidental por el último brote 2014-2016 (Martínez y cols., 2015).

Posteriormente, surgieron 36 casos más, repartidos entre Nigeria (20), Mali (8), EEUU (4), Senegal (1), Reino Unido (1), Italia (1) y España (1) (OMS, 2016). En estos países se instauraron rápida y eficazmente una serie de medidas de prevención, por lo que no se llegaron a crear nuevos focos epidémicos de gran magnitud.

El 29 de diciembre de 2015 se declaró a Guinea libre de transmisión de la enfermedad. Este hecho, junto al final de la transmisión previa en Sierra Leona y la finalización el 14 de enero de 2016 en Liberia, llevaron a la OMS a declarar el fin del brote, si bien aún quedan meses en los que hay que realizar una estricta vigilancia y son esperables casos aislados ocasionalmente.

Por lo tanto, esta última epidemia 2014-2016 se encuentra actualmente en las últimas etapas de control, habiendo registrado hasta el 12 de mayo de 2016, 28.652 casos de enfermos (confirmados y sospechosos) y 11.315 fallecidos (OMS, 2016).

3. ECOLOGÍA Y TRANSMISION

La enfermedad del Ébola se considera una zoonosis clásica debido a su capacidad de ser transmitida al hombre por animales. A pesar de que los primates no humanos han sido repetidamente una fuente de infección para los humanos, se piensa que el reservorio natural del virus es el murciélago de la fruta (Martínez y cols., 2015; Matua y cols., 2015). La afirmación de que estos animales desempeñan un papel importante en la transmisión, seguido del descubrimiento de que los murciélagos infectados experimentalmente no mueren, recibió más apoyo cuando se confirmó en Uganda que los murciélagos africanos de la fruta (*Rousettus aegyptiacus*), infectados naturalmente con filovirus, parecían sanos y no mostraban ningún signo de la enfermedad (Dhama y cols., 2015). Los murciélagos pueden infectar a otros animales selváticos, como primates, antílopes, ardillas, puerco espines, etc. Entre estos animales, los primates siguen siendo importantes vectores para la introducción de la enfermedad en los seres humanos en zonas rurales de África (donde su caza y sacrificio son hábitos cotidianos) y la mortalidad de los animales salvajes a veces precede a los brotes de Ébola en humanos. Los habitantes de las zonas endémicas, especialmente los que habitan en bosques (por ejemplo, los cazadores y personas que manipulan carne de animales silvestres), pueden desarrollar infecciones sintomáticas o subclínicas, presumiblemente debido a la exposición a los reservorios del virus (Figura 5). Otros animales que pueden resultar infectados incluyen cerdos (especialmente por las especies REBOV y ZEBOV) y perros, aunque su papel en el origen de los brotes en humanos es incierto (Wong y Wong, 2015).

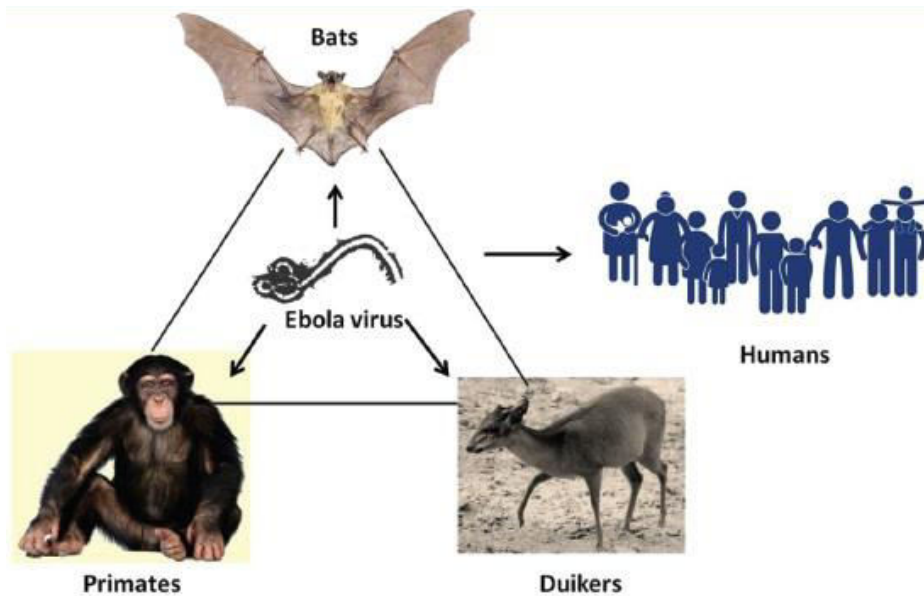


Figura 5. Ciclo de transmisión del virus del Ébola (Passi y cols., 2015).

Los seres humanos se infectan cuando entran en contacto directo con sangre y fluidos corporales de animales infectados que se encuentran en los bosques durante la caza, el despiece o la preparación de su carne. La transmisión también es posible entre personas a través del contacto con órganos, secreciones corporales como la sangre, heces o vómitos; la infección también puede ocurrir si la piel o mucosas de una persona sana entra en contacto con los ambientes y los elementos (como la ropa sucia, ropa de cama o agujas usadas) que se han contaminado con fluidos infecciosos de un paciente. La probabilidad de transmisión depende del tipo de fluido corporal y la cantidad de virus que contiene. El contacto directo con el cuerpo de una persona muerta durante las ceremonias funerarias es otra forma frecuente de transmisión (Adongo y cols., 2016). Con el fin de evitar la transmisión entre humanos, la OMS recomendó para los individuos infectados una cuarentena de 21 días, ya que el período de incubación del virus del Ébola oscila entre 2 y 21 días después de la infección (OMS, 2015). Los pacientes infectados no se consideran transmisibles antes de la aparición de los síntomas. La transmisión del virus se produce una vez que aparecen los síntomas y los individuos infectados permanecen contagiosos mientras el virus persista en la sangre y los fluidos corporales, es decir, durante el periodo de convalecencia, antes de la recuperación y durante el período post – mortem. Se ha descrito la transmisión del virus a través del semen y la leche materna, incluso en

ausencia de viremia y el virus ha sido aislado a partir de orina, lágrimas y humor acuoso varias semanas después de que el virus se haya eliminado de plasma (Ghazanfar y cols., 2015; Sridhar, 2015). Si bien la transmisión por aire entre los seres humanos no está bien documentada, algunos estudios han descrito la propagación de la enfermedad a través de la tos o el estornudo.

Un brote se considera finalizado cuando han transcurrido 42 días (el doble del período máximo de incubación del virus) desde que el último paciente en aislamiento se convierte en negativo para la enfermedad del Ébola por el laboratorio (Passi y cols., 2015; Wong y Wong, 2015).

4. PATOGENIA

La entrada del virus a través de la piel o la mucosa abre el camino del virus hacia sus células diana, que son principalmente los macrófagos y las células dendríticas; posteriormente otros tipos de células, incluyendo las células endoteliales, epiteliales y los hepatocitos, se infectan rápidamente. Los macrófagos y células dendríticas infectadas liberan a la sangre altas concentraciones de distintas citoquinas inflamatorias, dando lugar a una alteración de la permeabilidad de las células endoteliales, fallo multiorgánico y trastornos graves en la coagulación, lo que conduce a una pérdida masiva de sangre, que es la característica principal de esta infección. Todo ello culmina en los casos más severos con un síndrome similar al shock séptico. A diferencia de las circunstancias normales, en las que los anticuerpos desarrollados contra un agente infeccioso ayudan al sistema inmune a eliminarlo, el virus del Ébola utiliza los anticuerpos para causar daños graves en las células, exagerando así su patogénesis (Dhama y cols., 2015; Zhao y cols., 2016). Por otro lado, los neutrófilos favorecen la evasión del sistema inmune por parte del virus y su diseminación a los ganglios linfáticos y a distintos órganos como hígado, pulmones y bazo (Passi y cols., 2015).

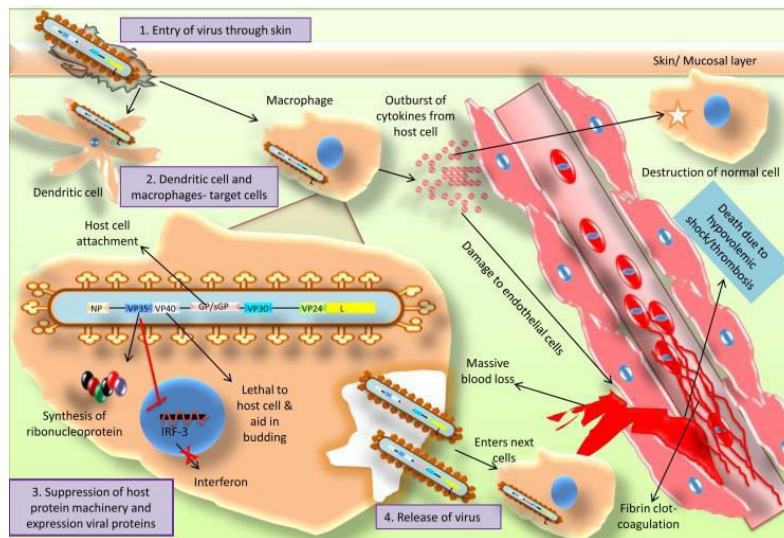


Figura 6. Representación esquemática de la patogénesis del virus del Ébola (Dhama y cols., 2015).

5. SÍNTOMAS

Como se ha comentado previamente, el periodo de incubación del virus del Ébola tiene un rango medio entre 2 y 21 días. En los casos de transmisión entre humanos, los síntomas de la enfermedad suelen aparecer después de más de una semana (8-11 días), pero en el caso de pacientes infectados por agujas contaminadas, aparecen antes. Generalmente, los pacientes suelen acudir a los servicios médicos en la primera semana después del inicio de los síntomas.

La detección temprana, el diagnóstico y el aislamiento de los posibles casos son esenciales para disminuir la propagación de la enfermedad. Por otro lado, el tratamiento temprano es imprescindible para el aumento de la tasa de supervivencia (Guo y cols., 2016).

La enfermedad puede presentarse con diferentes signos y síntomas que van desde manifestaciones inespecíficas a hemorrágicas. En la fase clínica temprana, los pacientes manifiestan síntomas inespecíficos, similares a los de otras enfermedades tropicales (por ejemplo, el dengue, la malaria y la fiebre tifoidea, entre otras) como son la aparición súbita de fiebre, escalofríos, mialgia y malestar general. Los pacientes con frecuencia experimentan un severo dolor de garganta, comúnmente percibido

como un nudo en la garganta. La piel revela una erupción maculopapular en aproximadamente el 50 % de los casos. También pueden presentarse síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómitos y diarrea, que conducen a un profundo desequilibrio electrolítico, depleción del volumen intravascular y shock.

Durante el avance de la enfermedad, el virus comienza a atacar a las células endoteliales microvasculares causando pérdida de la integridad vascular y, como consecuencia, pérdida de sangre. Los pacientes comienzan a mostrar graves anomalías en el sangrado y la coagulación, tales como hemorragia gastrointestinal (vómitos o tos con sangre y/o sangre en las heces), erupciones cutáneas e irregularidades hematológicas como linfopenia y neutrofilia. El daño hepático asociado con la viremia masiva conduce a la coagulación intravascular diseminada. Esta fase de sangrado se inicia normalmente en un plazo de 5-7 días después de los primeros síntomas. Se han notificado casos de sangrado en las mucosas (tracto gastrointestinal, la nariz, la vagina) en el 40%-50% de los casos. Los pacientes también pueden padecer alteraciones metabólicas graves, convulsiones e insuficiencia orgánica múltiple. Estas complicaciones son las causas más comunes de muerte, que suele ocurrir entre 7-16 días después de la aparición de los síntomas. En los casos no mortales, los síntomas son generalmente menos graves y por lo general, si el paciente es capaz de sobrevivir una semana después del inicio de los síntomas, la recuperación es rápida. Esta recuperación se asocia a la aparición de una respuesta inmunitaria humoral. Sin embargo, las personas que escapan de la muerte tendrán problemas como dolor en las articulaciones, hinchazón de varios órganos y orquitis; además pueden experimentar trastornos psicóticos que suelen durar meses después de la infección (Adongo y cols., 2016; Ghazanfar y cols., 2015; Passi y cols., 2015).

En el examen físico, los pacientes normalmente se ven muy enfermos, presentando con frecuencia un "rostro fantasma" (inexpresivo con ojos hundidos). En las mujeres embarazadas, son comunes los abortos involuntarios y hay un incremento del riesgo de muerte en los hijos de madres infectadas, debido a la transmisión del virus a sus bebés, ya sea a través de la leche materna o por el contacto directo (Matua y cols., 2015).

6. INMUNOBIOLOGÍA

La respuesta humoral contra el virus del Ébola se puede detectar a los 10 días después de la infección. En las primeras etapas, los pacientes tienden a producir altos niveles de Inmunoglobulinas G (IgG) y M (IgM) contra las glicoproteínas de la superficie viral, que se asocian con una gran respuesta inflamatoria, incluyendo la liberación de interleucina β , interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral- α . Esto va seguido de un aclaramiento de los antígenos virales circulantes y de la activación de las células T citotóxicas (Matua y cols., 2015). La alteración de la respuesta humoral con ausencia de IgG específica y apenas IgM detectable parece indicar falta de control en la replicación del virus, lo que conduce a la muerte.

En la infección por el virus del Ébola es esencial una respuesta celular, además de la humoral, para lograr la protección. Las respuestas de las células T CD4 + y T CD8 + son críticas en la lucha contra la infección. Los casos fatales están generalmente asociados con elevados niveles de viremia, de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral- α , interferón γ e interleucinas (IL-6 , IL-8 , IL-1), gran apoptosis de linfocitos, reducción de las respuestas de las células B, ausencia de anticuerpos funcionales específicos contra los virus, agotamiento de las células T CD8 + y pérdida de las células NK periféricas (Passi y cols., 2015). Muchos son los factores que influyen en la circulación y en la evolución genética de las cepas de los virus del Ébola; entre ellos, se encuentran la infectividad y la variabilidad antigénica del virus y la inmunidad preexistente en la población. La variación antigénica, en particular, parece desempeñar un papel importante en la capacidad de estos virus para escapar de la respuesta inmune humana (Grifoni y cols., 2016).

7. DIAGNÓSTICO

Para realizar una gestión adecuada de los pacientes, prevenir la infección y optimizar los recursos sanitarios existentes, es esencial hacer un diagnóstico rápido y fiable. Para ello se debe llevar a cabo una extrema precaución en la adquisición de las muestras, su transporte y procesamiento. Cuando se manejan muestras biológicas de pacientes con

sospecha de tener la enfermedad deben utilizarse procedimientos de laboratorio de bioseguridad adecuados ya que se trata de un virus clasificado como patógeno de riesgo grupo 4, por lo que su manipulación requiere de laboratorios con un nivel de bioseguridad 4 (Martínez y cols., 2015). Sin embargo, los ensayos moleculares pueden ser realizados en condiciones de bioseguridad nivel 3 e incluso nivel 2, siempre que la muestra haya sido inactivada.

Las pruebas diagnósticas disponibles en la actualidad son el método ELISA, las técnicas moleculares, el aislamiento de virus, la microscopía electrónica y las pruebas de inmunohistoquímica (Tabla 2) (Dhama y cols., 2015; Ghazanfar y cols., 2015). La microscopía electrónica tiene una excelente especificidad debido a la morfología única que tienen los filovirus, sin embargo no se realiza de forma rutinaria debido a las consideraciones de seguridad biológica antes mencionadas, a la limitada disponibilidad en instalaciones seguras y a la alta carga viral necesaria para su visualización (Wong y Wong, 2015).

Tabla 2. Pruebas de diagnóstico para la enfermedad del Ébola (CDC, 2015).

Cronología de la infección	Pruebas de diagnóstico disponibles
Unos días después del inicio de los síntomas	<ul style="list-style-type: none"> ● Análisis de inmunoabsorción enzimática o ELISA de captura de antígeno ● ELISA IgM ● Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ● Aislamiento de virus
En etapas más avanzadas de la enfermedad o luego de la recuperación	<ul style="list-style-type: none"> ● Anticuerpos IgM e IgG
En forma retrospectiva para los pacientes fallecidos	<ul style="list-style-type: none"> ● Prueba Inmunohistoquímica ● RCP ● Aislamiento de virus

De forma general, el diagnóstico se realiza sobre la base de los síntomas clínicos, la detección de los antígenos y de los anticuerpos. El diagnóstico basado en las manifestaciones clínicas, especialmente en las primeras etapas de la infección, es muy difícil, ya que los síntomas no son específicos, sino que se asemejan a los de otras muchas enfermedades. En estas circunstancias, la confirmación de laboratorio se convierte en esencial para el control de los brotes.

El virus del Ébola suele alcanzar niveles detectables en sangre tras tres días desde la aparición de los síntomas, por lo que los métodos de detección de antígenos son útiles en la fase temprana de la infección, cuando la carga de virus es mayor en sangre. En la fase aguda, la técnica ELISA tiene una sensibilidad relativamente alta (93 %), pero los niveles de antígenos virales disminuyen a medida que progresa la enfermedad, por lo que la sensibilidad de esta técnica disminuye en función del avance de la infección.

La detección de anticuerpos IgM contra el virus del Ébola se realiza en la primera semana después de la aparición de los síntomas, observándose un pico de los niveles de estos anticuerpos en la segunda semana de la enfermedad y su desaparición entre 1 y 6 meses después del inicio de la enfermedad. Por lo tanto, la detección de anticuerpos es menos útil en el diagnóstico y posterior tratamiento de los pacientes en estado crítico. Aunque los anticuerpos IgG aparecen poco después de los IgM y pueden persistir durante años, un gran número de pacientes mueren antes de desarrollar esta respuesta (Martínez y cols., 2015).

Las pruebas de detección del ácido nucleico viral, en particular la Reacción en Cadena de la Polimerasa a tiempo real (RT-PCR), se considera el mejor método para el diagnóstico de la enfermedad, debido a su alta sensibilidad y especificidad (aproximadamente 100 % y 97 %, respectivamente). En los 3 primeros días de la enfermedad, los ensayos moleculares pueden no detectar el genoma viral y dar lugar a falsos negativos, por lo tanto, se deben repetir en muestras posteriores (Martínez y cols., 2015). La sangre es la muestra más utilizada, pero las muestras de fluidos orales son una alternativa viable en situaciones en las que la toma de sangre pueda ser complicada (Wong y Wong, 2015).

Las técnicas de secuenciación de próxima generación (NGS) se utilizan actualmente en la detección de un amplio número de patógenos ya que son herramientas muy valiosas que permiten el análisis genómico completo, la identificación de variantes virales y la detección de posibles mutaciones virales emergentes. Estos métodos pueden ser útiles para detectar el virus del Ébola en situaciones en las que el índice de sospecha clínica no sea alto o donde la urgencia del diagnóstico sea baja. Sin embargo, cuando se sospecha de un brote de Ébola se prefieren los métodos más rápidos, como la RT-PCR (Martínez y cols., 2015).

8. TRATAMIENTO

Como se ha comentado con anterioridad, hasta el año 2014 el virus del Ébola no había producido brotes humanos de gran magnitud, por lo que los avances en la búsqueda y evaluación de posibles fármacos frente a esta enfermedad habían sido muy escasos. Sin embargo, en 2014, y ante la importancia de la última epidemia, la OMS instó a las industrias farmacéuticas y a la comunidad internacional a incrementar los recursos destinados a analizar y obtener tratamientos eficaces frente al virus (OMS, 2014).

Los tratamientos tradicionales se basan en combatir los síntomas de la enfermedad con terapias de apoyo, que incluyen el mantenimiento del equilibrio de líquidos y electrolitos (para contrarrestar la deshidratación), la administración de anticoagulantes a principios de la infección (para prevenir o controlar la coagulación intravascular diseminada), la administración de procoagulantes a finales de la infección (para controlar el sangrado), el mantenimiento de oxígeno, el control de las náuseas, fiebre y dolor, la administración de medicamentos para tratar infecciones bacterianas o fúngicas secundarias y la reducción al mínimo de los procedimientos invasivos (Passi y cols., 2015).

Sin embargo, actualmente la gran mayoría de las terapias experimentales se dirigen al bloqueo o interferencia del ciclo de vida del virus y se basan en la inmunoterapia, los fármacos antivirales y otros fármacos no antivirales. A continuación, se exponen las características principales de cada una de ellas.

8.1 *Inmunoterapia*

Suero de pacientes convalecientes

El uso de suero de personas convalecientes fue uno de los primeros enfoques terapéuticos utilizados en la última epidemia 2014-2016. Este suero, recogido de los pacientes que se recuperan de la infección, contiene elevadas concentraciones de IgG frente a la NP y la VP40 del virus. Mupapa y sus colaboradores (1999) confirmaron la mejoría de pacientes afectados por la enfermedad tras recibir este tratamiento. Por otro lado, se ha comprobado que los anticuerpos monoclonales neutralizantes humanos son capaces de proteger a ratones y a cobayas de la infección por el virus del

Ébola (Lai y Cheng, 2014), aunque su eficacia disminuye drásticamente cuando éstos se administran después del 3-4 día tras el inicio de los síntomas (Dye y cols., 2012).

En esta última epidemia este tipo de tratamiento se ha aplicado generalmente en asociación con otras medidas terapéuticas; lo que unido al escaso número de pacientes tratados, ha impedido que se disponga de resultados concluyentes sobre su eficacia.

Anticuerpos monoclonales específicos

Con el objetivo de ayudar al sistema inmunológico del paciente en los primeros días de la infección y ante las dudas sobre la eficacia de los sueros humanos, se buscaron otras alternativas terapéuticas como la producción *in vitro* de anticuerpos monoclonales específicos frente al virus del Ébola. Su uso está basado en la capacidad de los mismos para neutralizar al virus de forma rápida y eficaz, mientras el paciente crea su propia respuesta inmunitaria activa. Dentro de este grupo se encuentra el **Zmapp**, desarrollado por la empresa Mapp Biopharmaceuticals, que consiste en una combinación de tres anticuerpos monoclonales humanizados que tienen como diana la GP de superficie del virus. Estos anticuerpos, obtenidos tras vacunar a ratones con la GP de una cepa del virus del Ébola de 1976, demostraron tener una gran actividad neutralizante del virus en ensayos *in vitro*. Además, se cree que aceleran la eliminación de las células infectadas que expresan la GP viral en su superficie (Madelain y cols., 2016). El Zmapp ha mostrado una eficacia del 100% en primates no humanos cuando se administra 24 horas después de la exposición al virus y otras dos dosis adicionales a los 3 días. Sin embargo, si la primera dosis se administra después de las 48 horas iniciales la recuperación de los animales disminuye al 50% (Qiu y col., 2012). Aunque en el reciente brote se ha utilizado Zmapp de forma experimental para el tratamiento de humanos, su beneficio real sigue pendiente de confirmación (Miller y cols., 2016; Wong y Wong, 2015).

8.2 Fármacos antivirales

Favipiravir (T-705)

Este fármaco, conocido también como T-705, es un análogo de nucleótido (Figura 7a) que inhibe la ARN polimerasa viral, por lo que bloquea la replicación del virus. Inicialmente fue desarrollado para el tratamiento del virus de la gripe, pero después se

demostró también su eficacia contra el virus del Ébola, tanto *in vitro* como *in vivo*, en un modelo de ratón (Oestereich y cols., 2014). Otros estudios en ratones demostraron que el tratamiento con Favipiravir producía la rápida eliminación del virus y la supervivencia de todos los animales infectados (Smither y cols., 2014). Sin embargo, los estudios realizados en primates no humanos dieron un resultado subóptimo, ya que sólo uno de los 6 animales infectados sobrevivió. En el otoño de 2014, en el pico de la última epidemia, se aceptó su utilización en humanos como tratamiento compasivo.

Actualmente no existe consenso sobre la utilización del Favipiravir en humanos; sin embargo, y a pesar de no existir resultados definitivos sobre su eficacia, algunos investigadores han propuesto que, en ausencia de otras terapias mejores, este fármaco pueda utilizarse incluso como profilaxis post-exposición o pre-exposición hasta la comercialización de una posible vacuna (Yuan, 2015).

BCX4430

Este compuesto es un análogo de la adenosina (Figura 7b), por lo que también inhibe la ARN polimerasa viral, bloqueando la replicación del virus. Es un antiviral de amplio espectro que originalmente se desarrolló para el tratamiento de la hepatitis C, pero después se empleó en infecciones causadas por filovirus. Aunque se ha mostrado su actividad *in vitro*, no hay datos definitivos en humanos hasta la fecha (Madelain y cols., 2016). Recientemente se ha iniciado un ensayo clínico Fase I para evaluar su seguridad, tolerabilidad y farmacocinética en personas sanas (BioCryst Pharmaceuticals, 2014).

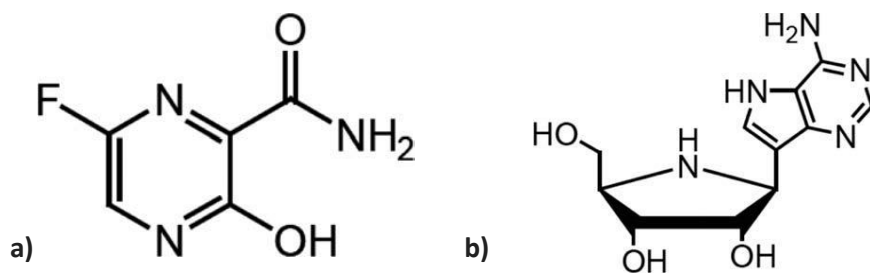


Figura 7. Estructura química de los compuestos: a) Favipiravir (6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinacarboxamida) y b) BCX4430 (análogo de la adenosina) (Reina, 2016).

8.3 ARNs de interferencia y oligonucleótidos antisentido

Los ARNs de interferencia (siRNAs) actúan produciendo la rotura de los ARNs mensajeros virales que transportan la información a los ribosomas, por lo que

producen la inhibición de la síntesis de las proteínas virales, bloqueando el ciclo de vida del virus.

TKM-Ébola

Se trata de una combinación de tres ARNs pequeños de interferencia (siRNAs) dirigidos contra la proteína L (ARN-polimerasa dependiente de ARN), la VP24 y la VP35 virales. Estas moléculas están diseñadas en forma de partículas estables ácido nucleico-lipídicas (SNALPs). El TKM-Ébola ha sido ensayado en animales, mostrando una protección en el 66% de los casos. En humanos se ha utilizado en pocos casos y siempre asociado a otras terapias, por lo que no se ha podido extraer una conclusión definitiva sobre su verdadera eficacia clínica (Geisbert y cols., 2010). En 2014 se inició un ensayo Fase I en personas voluntarias para evaluar su seguridad y farmacocinética, que tuvo que detenerse por la aparición en casi todos los casos de manifestaciones inflamatorias mediadas por citoquinas. La Agencia americana para el control de Alimentos y Medicamentos (FDA) revisó el protocolo y estableció el inicio de un nuevo ensayo clínico con dosis inferiores al anterior. A principios de 2015 se puso en marcha otro ensayo Fase II en Guinea, cuyos datos preliminares demostraron que el TKM-Ébola no mostraba ningún beneficio terapéutico en la enfermedad causada por el virus Ébola (Martínez y cols., 2015). A pesar de estos resultados, es necesario seguir trabajando para determinar si la falta de eficacia observada es generalizable a otros subgrupos de pacientes en otros ajustes de tratamiento. Además, la formulación del fármaco y la dosis requieren una mayor investigación (Dunning y cols., 2016).

Actualmente están en estudio y desarrollo otros fármacos basados en los siRNAs, como los oligómeros antisentido morfolino fosfordiamidato (Figura 8). Las dianas de estos oligómeros son determinadas secuencias de ARN, copias del ARN viral, que son capaces de traducirse en proteínas, por lo que la inhibición de estas secuencias produce el bloqueo de la síntesis proteica. Estos agentes incluyen los fármacos designados como AVIs (*antiviral-interfering*).

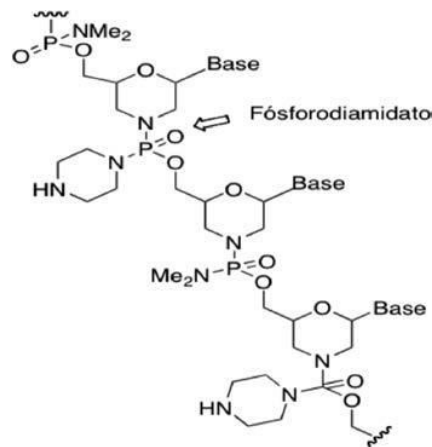


Figura 8. Estructura química de los compuestos morfolino fosforodiamidato (basados en los siRNA) (Reina, 2016).

AVIs

Los AVIs son fármacos compuestos por múltiples oligómeros con residuos piperacina positivamente cargados situados a lo largo del esqueleto oligomérico. Los oligonucleótidos con potencial terapéutico, además de tener una afinidad selectiva con la secuencia de ARN a la que se dirigen, tienen que evitar su degradación por las enzimas nucleasas. La presencia de residuos de piperacina en la estructura química, dota a los AVIs de cargas positivas que favorecen su interacción con el ARN viral, que está negativamente cargado (Madelain y cols., 2016). En el caso del virus del Ébola se han diseñado oligómeros basados en las secuencias genéticas de la VP24, VP30, GP, VP40, VP35 y NP; de todos ellos el VP35 (AVI-7539) y el VP24 (AVI-7537) han sido los que han mostrado una mayor eficacia protectora en animales de experimentación, constituyendo ambos el fármaco designado como AVI-600239. Existen dos ensayos clínicos con estos compuestos en Fase I con resultados esperanzadores (Cardile y cols., 2014; Heald y cols., 2014).

8.4 Otros fármacos

Clomifeno y toremifeno

Se trata de compuestos moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, que inhiben la entrada del virus del Ébola en las células diana (Gehring y cols., 2014). Estudios recientes han mostrado que la administración de estos dos fármacos (60 mg/Kg/día) conseguía la supervivencia del 90 y 50% de las células infectadas por el

virus del Ébola. Sin embargo, dicha supervivencia fue del 0% en las células no tratadas (Johansen y cols., 2013; Shoemaker y cols., 2013).

NSC 62914

Este compuesto es una molécula pequeña con propiedades antioxidantes que posee actividad *in vitro* e *in vivo* frente a muchos virus, incluyendo el virus del Ébola. Se cree que su acción antiviral está relacionada con la modulación de múltiples dianas o vías de señalización (Panchal y cols., 2012).

Amilorida y derivados

Son intercambiadores de la bomba Na/K que se emplean en el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardiaca como potentes diuréticos. Además de actuar sobre la bomba de Na/K, también interactúan con el intercambio de otros iones como Na/Ca o Na/Mg. La **amilorida** actúa *in vitro* inhibiendo la síntesis de proteínas del virus del Ébola. Otro inhibidor de la bomba Na/K es la **ouabaina**, la cual es capaz de inhibir la replicación del virus del Ébola a concentraciones no tóxicas, pero se requieren más estudios que confirmen la eficacia de estos fármacos en humanos (Martínez y cols., 2016; Takada y cols., 2001).

9. PREVENCIÓN

9.1 Vacunas

Aunque el desarrollo de vacunas para la enfermedad del Ébola se inició en la década de los 80, poco después del descubrimiento del virus, ha sido la última epidemia la que ha puesto de manifiesto la necesidad urgente de desarrollar una vacuna efectiva que permita proteger no solo a la población de elevado riesgo (personal sanitario), sino a toda la población sin contacto previo con el virus. En los últimos 15 años se han desarrollado múltiples vacunas experimentales que han demostrado su eficacia utilizando primates como animales modelo, pero no hay todavía ninguna aprobada para uso humano. Muchas de ellas se encuentran en fase preclínica y algunas en diferentes etapas de la fase clínica. Las estrategias principales utilizadas en el desarrollo de vacunas frente al Ébola incluyen las vacunas de ADN, vacunas basadas en vectores virales y vacunas basadas en *virus-like particles* (partículas no replicativas que simulan filovirus) (Madelain y cols., 2016).

Vacunas de ADN

Las vacunas de ADN, en las que se utilizan plásmidos que expresan el antígeno contra el que se necesita una respuesta inmune, han sido una de las estrategias de elección en el desarrollo de vacunas frente al Ébola. Estas vacunas presentan una serie de ventajas ya que pueden adaptarse rápidamente ante la aparición de nuevos virus o nuevas cepas, pueden fabricarse en grandes cantidades, no son infecciosas e inducen una respuesta inmunológica tanto humoral como celular. Actualmente existen dos vacunas de ADN que codifican la GP de superficie del virus del Ébola, en Fase I clínica. Los datos que se tienen hasta el momento son prometedores, aunque han puesto de manifiesto las principales desventajas del uso de vacunas de ADN, como son la necesidad de múltiples dosis para mantener una inmunidad duradera (Sridhar, 2015).

Vacunas basadas en vectores virales

Algunos virus, no patógenos de humanos, constituyen importantes vectores de antígenos con capacidad para inducir respuestas inmunitarias celulares. La calidad, magnitud y duración de la respuesta inmune inducida depende del tipo de vector viral. Al inicio del último brote ya existían dos vacunas para ser probadas en ensayos clínicos, basadas en esta estrategia, que son las principales vacunas que se están ensayando en humanos actualmente. Una, denominada **ChAd3-ZEBOV**, está basada en un adenovirus de chimpancé y ha sido desarrollada por la compañía GlaxoSmithKline, en colaboración con el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos. La otra, **rVSV-ZEBOV**, se basa en el virus de la estomatitis vesicular (VSV), y ha sido desarrollada por NewLink Genetics y Merck en Estados Unidos, en colaboración con la Agencia de Salud Pública de Canadá. Ante el inicio del último brote, la colaboración entre científicos, instituciones y ONG permitió, en un tiempo récord, pasar de ensayos clínicos de fase 1 a ensayos de fase 3. La eficacia de la vacuna chAD3-ZEBOV aún no está confirmada, pero un estudio con personas africanas sanas ha mostrado buenos niveles de inmunidad y parece ser que, combinada con un refuerzo, podría conferir una protección duradera (Ledgerwood y col., 2014]. Por otro lado, la vacuna rVSV-EBOZ, ha sido testada en Guinea en un protocolo de vacunación en anillo (que consiste en vacunar a todos los contactos de cada nuevo caso), dando resultados preliminares

muy alentadores en cuanto a su eficacia (Agnandji y col., 2016). Actualmente, la OMS está preparando las recomendaciones para el uso de dichas vacunas en futuros brotes.

Vacunas basadas en *virus-like particles*

Estas vacunas consisten en proteínas virales derivadas de las proteínas estructurales del virus. Aunque se parecen al virus del que derivan carecen del ácido nucleico viral, por lo que no son infecciosas. Antes de 2014 había dos vacunas, una derivada de la GP y otra de la NP del virus del Ébola, en fase preclínica (Marzi y Feldmann, 2014; Warfield y cols., 2007). Debido a los buenos resultados obtenidos en esta fase y a raíz de la reciente epidemia, la vacuna derivada de la GP se obtuvo en grandes cantidades y actualmente se encuentra en fase clínica I, con resultados muy alentadores (Sridhar, 2015).

9.2 Otras medidas preventivas

Además del desarrollo de vacunas, el último brote de la enfermedad ha puesto de manifiesto la importancia del establecimiento de medidas efectivas para evitar o al menos minimizar la aparición de futuros brotes (Passi y cols., 2015). En primer lugar, las comunidades deben aprender sobre los síntomas, la historia, el modo de transmisión y los métodos de protección frente al virus, incluida la importancia de las prácticas de higiene personal, a través de seminarios, prensa y otros medios de comunicación. Esta información también ayudaría a eliminar la idea errónea acerca de la naturaleza de la enfermedad e indirectamente a mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados y sus familias. Además, los sistemas de salud deben formular planes adecuados para la atención de emergencias, asegurando unas instalaciones adecuadas de cuarentena, una vigilancia adecuada, un buen manejo de los casos y el rastreo de contactos (Figura 9). Debería darse formación a los profesionales de la salud así como al personal involucrado en la desinfección del medio ambiente y los servicios funerarios sobre el uso adecuado del equipo de protección personal y desinfectantes químicos y en el manejo de restos humanos, para garantizar una desinfección adecuada y minimizar el riesgo de exposición accidental al virus (Wong y Wong, 2015). A nivel estatal, deben reservarse fondos para un saneamiento adecuado, especialmente en las zonas rurales. Deben adoptarse medidas para garantizar la

disponibilidad de agua y electricidad en todas las áreas. Deben estar disponibles servicios de Internet y telefonía durante todo el día en todos los hospitales y las instalaciones de atención médica para una comunicación efectiva y para informar e inscribir los casos de enfermedad por el virus del Ébola (Ghazanfar y cols., 2015).

Finalmente, una mejor comprensión del patrón de distribución y transmisión epidemiológica durante el último brote contribuirá a mejorar la comprensión científica sobre este virus y la enfermedad que produce y permitirá el desarrollo de medidas eficaces para su control y prevención en el futuro (Guo y cols., 2016).



Figura 9. Personal sanitario realizando el seguimiento de casos por la enfermedad del Ébola, en una aldea de África occidental (Zafosky, 2015).

CONCLUSIONES

La revisión realizada para la elaboración del presente trabajo ha permitido extraer las siguientes conclusiones:

- 1) La enfermedad del Ébola se transmite al hombre a partir animales salvajes que actúan como reservorios del virus. Uno de los grandes problemas en el control de esta enfermedad es su elevado rango de hospedadores, lo que hace muy complejo el conocimiento de los mecanismos de transmisión y el seguimiento de la infección.
- 2) Más de 11.000 personas han fallecido en la última epidemia del Ébola, la mayoría de ellos en tres de los países más pobres del continente africano: Guinea, Liberia y Sierra Leona. La OMS declaró la emergencia pública sanitaria en agosto de 2014, cinco meses después de los primeros casos diagnosticados.

Si el virus hubiera afectado a países occidentales, la alarma habría saltado mucho antes y las consecuencias del brote habrían sido probablemente mucho menores.

- 3) Aunque no hay todavía disponible ninguna vacuna o tratamiento para la enfermedad, los conocimientos básicos y los hallazgos experimentales que ya existen permiten ser optimistas acerca de una aplicación clínica no muy lejana.
- 4) El esfuerzo diario del personal sanitario y de las organizaciones no gubernamentales en la zona, aplicando medidas de contención y aislamiento eficaces, ha sido esencial para poner fin a esta epidemia. Por otro lado, ha quedado demostrada la vulnerabilidad de los países occidentales y la falta inicial de preparación para afrontar este tipo de situaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Adongo PB, Tabong PT-N, Asampong E, Ansong J, Robalo M, Adanu RM. Beyond knowledge and awareness: addressing misconceptions in Ghana's preparation towards an outbreak of Ebola virus disease. PLoS One. 2016; 11(2): e0149627.
- Agnandji ST, Huttner A, Zinser ME, Njuguna P, Dahlke C, Fernandes JF y cols. Phase 1 trials of rVSV Ebola vaccine in Africa and Europe. N Engl J Med. 2016; 374(17): 1647-60.
- Awah P, Boock A, Kum K. Ebola virus diseases in Africa: a commentary on its history and local and global context. Pan Afr Med J. 2015; 22(1): 18.
- BioCryst Pharmaceuticals. A phase I study to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of BCX4430. 2014 [en línea] [consultado en abril 2016]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02319772NLM>
- Cardile AP, Mayers DL, Bavari S. Current status of chemically synthesized inhibitors of Ebola virus. Rec Pat Antifect Drug Dis. 2014; 9: 97-103.
- Collier L, Oxford J. Virología humana. 3ª ed. México: McGraw-Hill; 2008.
- CDC. Enfermedad del Ébola. Diagnóstico. 2015 [en línea] [consultado en marzo 2016]. Disponible en: <http://espanol.cdc.gov/enes/vhf/ebola/diagnosis/>

- CDC. Enfermedad del Ébola. Cronología de brotes. 2016 [en línea] [consultado en marzo 2016]. Disponible en: <http://espanol.cdc.gov/enes/vhf/ebola/outbreaks/history/chronology.html>
- Dhama K, Malik Y, Malik S, Singh R. Ebola from emergence to epidemic: the virus and the disease, global preparedness and perspectives. *J Infect Dev Ctries*. 2015; 9(5): 441-5.
- Dunning J, Sahr F, Rojek A, Gannon F, Carson G, Idriss B, y cols. Experimental treatment of Ebola virus disease with TKM-130803: a single-arm phase 2 clinical trial. *PLoS Med*. 2016; 13(4): e1001997.
- Dye JM, Herbert AS, Kuehne AI, Barth JF, Muhammad MA, Zak SE y cols. Postexposure antibody prophylaxis protects nonhuman primates from filovirus disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109: 5034-9.
- Feldmann H. Ebola — a growing threat?. *N Engl J Med*. 2014; 371(15): 1375-8.
- Gehring G, Rohrmann K, Atenchong N, Mittler E, Becker S, Dahlmann F y cols. The clinically approved drugs amiodarone, dronedarone and verapamil inhibit filovirus cell entry. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69: 2121-31.
- Geisbert TW, Lee AC, Robbins M, Geisbert JB, Honko AN, Sood V y cols. Post-exposure protection of non-human primates against a lethal Ebola virus challenge using RNA interference. A proof-of concept study. *Lancet*. 2010; 375: 1896-905.
- Ghazanfar H, Orooj F, Abdullah M, Ghazanfar A. Ebola, the killer virus. *Infect Dis Poverty*. 2015; 4: 15.
- Grifoni A, Lo Presti A, Giovanetti M, Montesano C, Amicosante M, Colizzi V y cols. Genetic diversity in Ebola virus: phylogenetic and in silico structural studies of Ebola viral proteins. *Asian Pac J Trop Med*. 2016; 9(4): 337-43.
- Guo Z, Xiao D, Li D, Wang X, Wang Y, Yan T y cols. Predicting and evaluating the epidemic trend of Ebola virus disease in the 2014-2015 outbreak and the effects of intervention measures. *PLoS One*. 2016; 11(4): e0152438.
- Heald AE, Iversen PL, Saoud JB, Sazani P, Charleston JS, Axtelle T y cols. Safety and pharmacokinetic profiles of phosphorodiamidate morpholino oligomers with activity against Ebola virus and Marburg virus. Results of two single-ascending-dose studies. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58: 6639-47.

- Hurtado JC y Martínez MJ. Actualización en la infección por el virus Ébola. *Rev Esp Quimioter.* 2015; 28 (1): 43-47.
- Johansen LM, Brannan JM, Delos SE, Shoemaker CJ, Stossel A, Lear C y cols. FDA-approved selective estrogen receptor modulators inhibit Ebola virus infection. *Sci Transl Med.* 2013; 5:190ra79.
- Lai KY, Ng WY, Cheng FF. Human Ebola virus infection in West Africa: a review of available therapeutic agents that target different steps of the life cycle of Ebola virus. *Infect Dis Pov.* 2014; 3: 43.
- Liu WB, Li ZX, Du Y, Cao, GW. Ebola virus disease: from epidemiology to prophylaxis. *Mil. Med. Res.* 2015; 2:7.
- Ledgerwood JE, DeZure AD, Stanley DA, Novik L, Enama ME, Berkowitz NM y cols. Chimpanzee Adenovirus vector Ebola vaccine - preliminary report. *N Engl J Med.* 2014; 373(8): 775-6.
- Madelain V, Nguyen T, Olivo A, de Lamballerie X, Guedj J, Taburet AM y cols. Ebola virus infection: review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs considered for testing in human efficacy trials. *Clin Pharmacokinet.* 2016. DOI 10.1007/s40262-015-0364-1
- Martinez MJ, Salim AM, Hurtado JC, Kilgore PE. Ebola virus infection: overview and update on prevention and treatment. *Infect Dis Ther.* 2015; 4: 365-90.
- Marzi A, Feldmann H. Ebola virus vaccines: an overview of current approaches. *Expert Rev Vaccines.* 2014; 13(4):521-31.
- Matua G, Van der Wal D, Locsin R. Ebolavirus and haemorrhagic syndrome. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2015; 15(2): e171–6.
- Miller C, Johnson E, Burke A, Martin K, Miura T, Wichman H y cols. Initiating a watch list for Ebola virus antibody escape mutations. *Peer J.* 2016; 4: e1674.
- Mupapa K, Massamba M, Kibadi K, Kuvula K, Bwaka A, Kipasa M y cols. Treatment of Ebola hemorrhagic fever with blood transfusions from convalescent patients. International Scientific and Technical Committee. *J Infect Dis* 1999; 179(5): 518-23.
- Nyakatura E, Frei J, Lai J. Chemical and structural aspects of Ebola virus entry inhibitors. *ACS Infect Dis.* 2015; 9(1): 42–52.

- Oestereich L, Lüdtke A, Wurr S, Rieger T, Muñoz-Fontela C, Günther S. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. *Antiviral Res.* 2014; 105: 17-21.
- OMS. Potential Ebola therapies and vaccines. 2014 [en línea] [consultado en mayo 2016]. Disponible en: <http://www.seq.es/seq/0214-3429/29/1/reina19jan2016.pdf>
- OMS. Alerta y respuestas mundiales. 2015 [en línea] [consultado en marzo 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/csr/disease/ebola/declaration-ebola-end/es/>
- OMS. Ebola virus disease background and summary. 2016 [en línea]. [Consultado en mayo 2016]. Disponible en: http://www.who.int/csr/don/2014_04_Ebola/en/
- Panchal RG, Reid SP, Tran JP, Bergeron AA, Wells J, Kota KP y cols. Identification of an antioxidant small-molecule with broad-spectrum antiviral activity. *Antiviral Res.* 2012; 93: 23-9.
- Passi D, Sharma S, Dutta S, Vivek Sharma V. Ebola virus disease (the killer virus): another threat to humans and bioterrorism: brief review and recent updates. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9(6): LE01-LE08.
- Qiu X, Audet J, Wong G, Pillet S, Bello A, Cabral T y cols. Successful treatment of Ebola virus-infected cynomolgus macaques with monoclonal antibodies. *Sci Transl Med.* 2012; 4: 138ra81.
- Reina J. Situación actual del tratamiento farmacológico frente a la enfermedad causada por el virus Ébola. *Rev Esp Quimioter.* 2016; 29(1): 1-7.
- Shoemaker CJ, Schornberg KL, Delos SE, Scully C, Pajouhesh H, Olinger GG y cols. Multiple cationic amphiphiles induce a Niemann-Pick C phenotype and inhibit Ebola virus entry and infection. *PLoS One.* 2013; 8: e56265.
- Smither SJ, Eastaugh LS, Steward JA, Nelson M, Lenk RP, Lever MS. Post-exposure efficacy of oral T-705 (favipiravir) against inhalational ebola virus infection in mouse model. *Antiviral Res.* 2014; 104:153-5.
- Sridhar S. Clinical development of Ebola vaccines. *Ther Adv Vaccines.* 2015; 3(5-6): 125-38.
- Takada A, Kawaoka Y. The pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever. *Trends Microbiol.* 2001; 9: 506-11.

- Warfield KL, Swenson DL, Olinger GG, Kalina WV, Aman MJ, Bavari S. Ebola virus-like particle-based vaccine protects nonhuman primates against lethal Ebola virus challenge. *J Infect Dis.* 2007; 196: 430-7.
- Wong S, Wong S. Ebola virus disease in nonendemic countries. *J Formos Med Assoc.* 2015; 114: 384-98.
- Yuan S. Possible FDA-approved drugs to treat Ebola virus infection. *Infect Dis Pov.* 2015; 4: 23.
- Yusim K, Yoon H, Foley B, Feng S, Macke J, Dimitrijevic M y cols. Integrated sequence and immunology filovirus database at Los Alamos. *Database (Oxford).* 2016; 2016: baw047.
- Zafofsky, L. New developments in treatments for Ebola. *Global Health. BORGEN Magazine.* 2015 [en línea] [consultado en abril 2016]. Disponible en: <http://www.borgenmagazine.com/new-developments-treatments-ebola/>
- Zhao D, Han X, Zheng X, Wang H, Yang Z, Liu D y cols. The Myeloid LSECtin is a DAP12-coupled receptor that is crucial for inflammatory response induced by Ebola virus glycoprotein. *PLoS Pathog.* 2016; 12(3): e1005487.
- Zhou N, Pan T, Zhang J, Li Q, Zhang X, Bai C y cols. Glycopeptide antibiotics potently inhibit Cathepsin L in the late endosome/lysosome and block the entry of Ebola virus, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV). *J Biol Chem.* 2016; 291(17): 9218-32.