

ENFERMEDAD DEL ÉBOLA UNA EPIDEMIA SIN PRECEDENTES

Abner Lozano Losada, MD, FCCM¹
 Johanna Osorio, MD, MSc²
 Jairo Muñoz Cerón, MD, MSc³
 Diego Fernando Salinas Cortés, MD⁴

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad del Ébola es una enfermedad grave, a menudo fatal, que se da en humanos y primates no humanos (monos y chimpancés) y que ha aparecido esporádicamente desde su reconocimiento inicial en 1976. La enfermedad es causada por la infección con el virus Ébola, que fue descubierto primero en África y se desconoce que el virus sea originario de otros continentes.

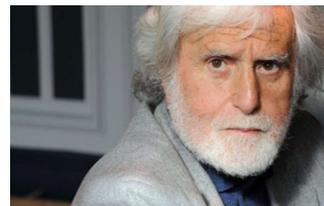
Los humanos pueden transmitir el virus de varias maneras. Las personas pueden quedar expuestas al virus Ébola por contacto directo con la sangre y/o las secreciones de alguien infectado. Esta es la razón por la cual el virus se ha propagado frecuentemente a través de los familiares y amigos de las personas infectadas, mientras las alimentan, las sostienen o les brindan otros cuidados, de esta manera pueden entrar en estrecho contacto con tales secreciones. Las personas también pueden verse expuestas al virus Ébola a través del contacto con objetos tales como agujas que han sido contaminadas con secreciones infectadas.

No existe tratamiento para la enfermedad del Ébola. Actualmente, los pacientes reciben terapia de apoyo. Esto consiste en equilibrar los fluidos y electrolitos del paciente, manteniendo su presión sanguínea, oxigenación y tratándolos por cualquier infección que complique el cuadro clínico (64).

Debido a la situación del virus del Ébola en la región fronteriza entre Guinea, Liberia y Sierra Leona en África Occidental, la Organización Mundial de la Salud (OMS),

en conjunto con estos gobiernos, está elaborando planes operacionales nacionales priorizados para controlar esta situación. Sin embargo a pesar de estos esfuerzos la guerra contra el Ébola ha sido difícil de ganar. Son muchas las víctimas que ha dejado la enfermedad del Ébola. De las 4.546 víctimas mortales que según la OMS ha dejado la actual epidemia hasta finales del mes de octubre de 2014, 216 son trabajadores sanitarios. La cifra, ya de por sí elevada, cobra incluso mayor relevancia cuando se tiene en cuenta que los tres países donde se concentra el grueso de los contagios, Guinea, Liberia y Sierra Leona, suman apenas algunos miles de médicos para atender a su población. Liberia el más afectado por la epidemia, es incluso el país con menos médicos por habitante a escala mundial, con apenas un médico por cada 100.000 personas. Por lo anterior más de 3.000 empleados de Médicos Sin Fronteras (MSF) están trabajando en África Occidental y ha enviado a más de 700 voluntarios internacionales a la región en esta nueva epidemia. La organización médica humanitaria ha estado respondiendo al brote de Ébola en África Occidental desde marzo de 2014 y mantiene su compromiso ante este difícil desafío. Desde marzo de 2014, tres miembros del personal internacional de MSF y 21 empleados locales enfermaron en esta lucha contra el brote de Ébola en Guinea, Liberia y Sierra Leona, 13 de ellos, fallecieron (65).

Médicos Sin Fronteras es una organización médica y humanitaria internacional que aporta su ayuda a las víctimas de desastres naturales o humanos y de conflictos armados, sin ninguna discriminación de raza, sexo, religión, filosofía o política. *Medecins Sans Frontieres* (en Francés) **ver figura 1**, fue fundada en Francia en 1971 por un grupo de médicos y periodistas, entre ellos **Bernard Kouchner** y **Jacques Beres**, **ver figura 1**. Médicos sin fronteras fue galardonada con el Premio Nobel de la Paz en 1999 (66).



Dr. Jacques Beres



Dr. Bernard Kouchner

Figura 1. Emblema de Médicos Sin Fronteras. - Dr. Jacques Beres y Dr. Bernard Kouchner fundadores de Médicos Sin Fronteras.

¹ Internista Intensivista Epidemiólogo, Coordinador Postgrados Clínicos, UNINAVARRA.
² Internista Infectóloga Epidemióloga, Decana Facultad Ciencias de la Salud, UNINAVARRA.
³ Microbiólogo Inmunólogo, Director Programa de Medicina, UNINAVARRA.
⁴ Internista Infectólogo, Clínica Mediláser Neiva.

En Colombia no existe evidencia de la presencia de esta enfermedad hasta el momento, pero debido a que en la actualidad los viajes facilitan la diseminación de riesgos a la salud pública, se están realizando las acciones requeridas para evitar daños en la población, como son los controles en inmigración por vía aérea, terrestre y marítima (1).

MÉDICOS SIN FRONTERAS ELEGIDO PERSONAJE DEL AÑO 2014 DE LA REVISTA TIME

Los médicos que han combatido el virus del Ébola fueron elegidos como personaje del año 2014 por la **Revista Time**. La editora de la publicación, Nancy Gibbs, asegura que el reconocimiento fue otorgado a este grupo de profesionales de la salud porque “arriesgaron, persistieron, se sacrificaron y salvaron”.

Gibbs agregó que este virus, que se convirtió en epidemia, dejó ver el corazón de héroes de integrantes del equipo de Médicos Sin Fronteras (MSF), trabajadores de socorro de la organización Samaritan Purse y del grupo de profesionales que lucharon para combatir la enfermedad del Ébola.

El Ébola dejó más de 8.000 personas muertas entre los 20.000 casos de contagio detectados en los tres países más afectados de África del Oeste, Sierra Leona, Liberia y Guinea, hasta el 31 de diciembre de 2014, según el último balance de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Debido a la forma de contagio de la enfermedad, los médicos y enfermeros que han tratado a los infectados se enfrentaron a un alto riesgo de contraer el virus. Por ello, cientos de trabajadores sanitarios han muerto, por ejemplo, en Sierra Leona de los aproximadamente doce médicos que contrajeron Ébola solo dos sobrevivieron.



La publicación destaca además la labor de los profesionales de MSF y de otras organizaciones que “desde todo el mundo lucharon codo a codo” en los países más afectados.

Dentro de ese grupo que arriesgaron, persistieron, se sacrificaron y salvaron vidas está la huilense Doctora Mónica del Pilar Trujillo Castañeda, profesional egresada de la Universidad Surcolombiana, quien durante meses estuvo en Sierra Leona (África), enfrentando esta epidemia que genera alarma mundial.



VIRUS DEL ÉBOLA

El Virus Ebola pertenece a la familia *Filoviridae* (filovirus) y al género *Ebolavirus*. Los filovirus son patógenos que rara vez se encuentran y de los cuales se conoce poco en cuanto a su historia natural (23).

El Virus Ébola es un virus ARN monocatenario, con forma filamentososa alargada, de tamaño entre 800 y 1.000 nanómetros (nm) de longitud y un diámetro de 80 nm. Contiene una nucleocápside helicoidal con un diámetro entre 20 y 30 nm, y está envuelto por una cápside helicoidal, cruzada por estriaciones de 5 nm. El fragmento viral pleomórfico puede presentar varias formas (“6”, “U” o de círculo) y están contenidos dentro de una membrana lipídica. Con microscopía electrónica de cortes finos pueden observarse inclusiones de agregados en la nucleocápside y a menudo pueden visualizarse estructuras citoplasmáticas de color fucsia en los cortes anatomopatológicos habituales, **ver figura 2** (3, 23).



Figura 2. Virus del Ébola.

El género **Ebolavirus** es junto con los géneros Marburgvirus y Cuevavirus, uno de los tres miembros de la familia **Filoviridae** (filovirus). El género Ebolavirus comprende cinco especies distintas:

- Ebolavirus Bundibugyo (BDBV).
- Ebolavirus Zaire (EBOV).
- Ebolavirus Reston (RESTV).
- Ebolavirus Sudan (SUDV).
- Ebolavirus Tai Forest (TAFV).

Las especies BDBV, EBOV y SUDV se han asociado a grandes brotes de enfermedad del Ébola en África, al contrario de las especies RESTV y TAFV. La especie RESTV, encontrada en Filipinas y China, puede infectar al ser humano, pero hasta ahora no se han comunicado casos de enfermedad humana ni de muerte debidos a ella (4).

Se han hecho avances considerables en el conocimiento de la composición y estructura del virus y su ciclo de vida. Este virus tiene forma filamentososa, como un gusano que porta una pequeña carga de ARN, y sólo tiene siete genes pequeños para codificar proteínas específicas que tienen funciones reguladoras y estructurales que favorecen una rápida replicación del virus (23).

El ARN del genoma se encuentra en el centro de las partículas en una forma encapsulada en la nucleocápside, junto con el complejo de la polimerasa. Incrustado en la membrana del virus están los picos de glicoproteína triméricos. Debajo de la membrana está la proteína de la matriz, lo que facilita la morfogénesis y la gemación de las partículas del virus (27), **ver figura 3.**

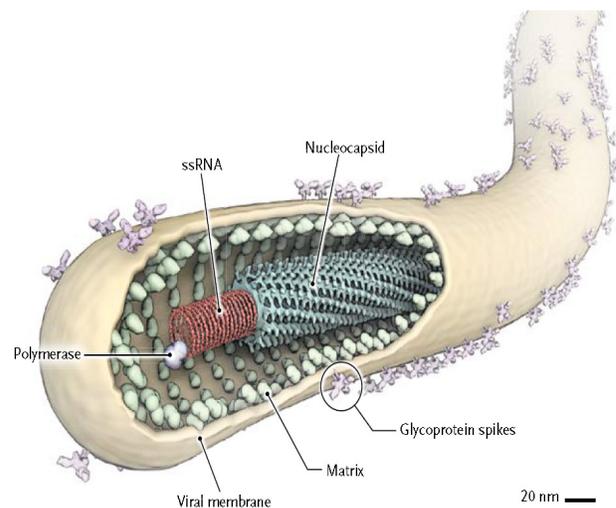


Figura 3. Estructura del virus del Ébola.

CIENTÍFICO QUE DESCUBRIÓ EL VIRUS DEL ÉBOLA

Hace casi 40 años, un joven científico belga, el Doctor **Joel G. Breman** fue el médico que atendió el primer caso de Ébola en Zaire 1976, **ver figura 4**. Él viajó a una zona remota de la selva congoleña, y su tarea consistía en ayudar a descubrir por qué tantas personas estaban muriendo de una enfermedad desconocida y aterradora.



Figura 4. Doctor Joel G. Breman fue el médico que atendió el primer caso de Ébola en Zaire 1976. El Dr. Breman con camiseta negra y gafas en Zaire (hoy República Democrática del Congo).

Pero fue el Doctor **Peter Piot** quien descubrió el virus del Ébola. En septiembre de 1976, un paquete que contenía un frasco brillante, en un termo azul llegó al Instituto de Medicina Tropical de Antwerp, Bélgica, para el Doctor Peter Piot, **ver figura 5**. EL termo no llevaba café en su interior había un par de frascos de sangre, junto con una nota. La sangre provenía de Zaire, hoy República Democrática del Congo, en la nota su compatriota comentaba que la sangre era la de una monja, también belga, que había caído enferma con unos síntomas de una enfermedad que no podía identificar.



Figura 5. Dr. Peter Piot a la derecha y de pies en su laboratorio.

Cuando se abrió el termo uno de los viales estaba roto y la sangre estaba mezclada con el agua del hielo derretido que servía como conservante. Él y sus colegas no tenían conocimiento de lo peligroso que era. A medida que la sangre goteaba en el agua helada también lo hacía un virus desconocido mortal.

Cuando los científicos colocaron algunas de las células bajo un microscopio electrónico vieron algo que no esperaban. Un gusano gigantesco para los estándares virales, muy parecido al virus de Marburg, **ver figura 6a y 6b**.

El virus de Marburg fue reconocido por primera vez en 1967, cuando 31 personas enfermaron con fiebres hemorrágicas en las ciudades de Marburg y Frankfurt en Alemania y en Belgrado, la capital de la extinta Yugoslavia. Este brote de Marburg se asoció con el personal de laboratorio que estaba trabajando con monos infectados de Uganda, siete personas murieron. Piot sabía lo peligroso que era el virus de Marburg, pero después de consultar a expertos de

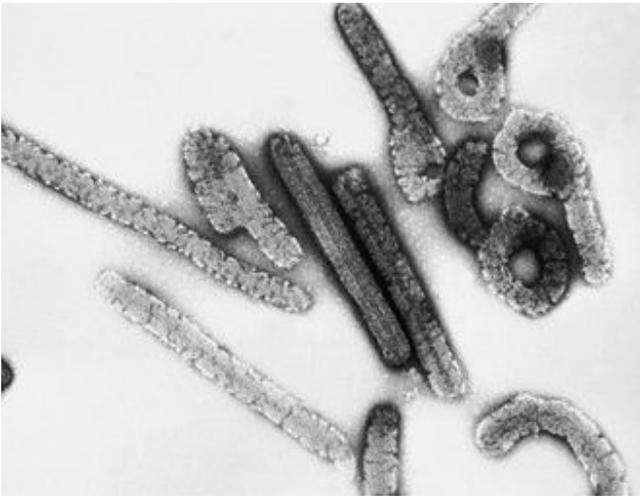


Figura 6a. Virus de Marburg.



Figura 6b. Virus de Ébola.

todo el mundo llegó a la conclusión de que lo que estaba viendo en el microscopio no era Marburg, era algo nunca antes visto (63).

A Amberes habían llegado noticias de que la monja, que estaba bajo el cuidado de un médico en el Zaire, había muerto. El equipo descubrió que muchos otros estaban cayendo enfermos con esta misteriosa enfermedad en una zona remota en el norte del país. Sus síntomas incluían fiebre, diarrea y vómitos seguidos de sangrado y, finalmente, la muerte.

Dos semanas más tarde el Dr. Piot y su equipo, estaban subidos a un vuelo a Kinshasa. El equipo tuvo que viajar al centro del brote, una aldea en la selva ecuatorial, a unos 1.000 km más al norte. El médico personal de Mobutu Sese Seko el presidente de Zaire en aquel momento fletó un C-130 que aterrizó en Bumba, un puerto fluvial situado al norte del río Congo. En la zona el temor que rodeaba la misteriosa enfermedad era tangible. El destino final del equipo de Piot fue el pueblo de Yambuku, a unos 120 kilómetros de donde el avión los había dejado. Yambuku tenía una antigua misión católica que tenía un hospital y una escuela dirigida por un sacerdote y las monjas, todos ellos belgas. Piot nada más creó un cordón sanitario para prevenir la propagación de la enfermedad (63).

La prioridad era detener la epidemia, pero primero necesitaban averiguar cómo este virus se propagaba de persona a persona, por el aire, en los alimentos, por contacto directo o transmitido por insectos. Para investigar la propagación del virus el equipo dibujó mapas que representaban cada aldea que visitaban. Estas fueron las tres preguntas que hicieron:

¿Cómo evolucionó la epidemia?

¿De dónde procedían las personas infectadas?

¿Quién se infectaba?

El equipo descubrió que las mujeres que asistieron a una clínica prenatal recibieron una inyección de rutina. Cada mañana, sólo cinco jeringas eran distribuidas entre las pacientes, las jeringuillas se usaban más de una vez y el virus se esparció entre las pacientes. El equipo también descubrió que la gente enfermaba después de asistir a los funerales. Cuando alguien moría a causa del Ebola, el cuerpo estaba infectado del virus, el contacto directo en el lavado o la preparación de la persona fallecida sin protección era un riesgo grave de contagio. El siguiente paso consistió en detener la transmisión del virus. Se cerró la clínica, se puso la zona en cuarentena informando a la comunidad, se acabó con la epidemia pero cerca de 300 personas murieron (63).

Había que ponerle un nombre a la enfermedad, Piot no quería ponerle el nombre de la localidad, Yambuku, porque sería muy estigmatizante. El equipo decidió nombrar al virus con el nombre de un río cercano, el río Ébola. El virus que llegó a Amberes en el termo, a partir de entonces sería conocido como el virus del Ébola.

Ahora 38 años después desde aquel brote inicial, el mundo está experimentando su peor epidemia de Ebola. Hasta el momento más de 5.000 personas han muerto en países del África occidental, Guinea, Liberia y Sierra Leona. En ausencia de una vacuna o

una cura, la manera de evitarlo es muy parecida a lo que se hacía hace cuarenta años. Utilización de jabón, guantes, aislar a los pacientes, no reutilizar las agujas y poner en cuarentena a los que han tenido contactos con los enfermos.

De esta epidemia de 1976 se escribió el primer libro de la enfermedad del Ebola, titulado **Ebola Virus Haemorrhagic Fever**, cuyo Editor fue el **Dr. S.R. Pattyn** en el año de 1978, quien para ese entonces era el Director del Prince Leopold Institute of Tropical Medicine en Antwerp (Bélgica), que fue el sitio donde se llevó a cabo las investigaciones de esta mortal enfermedad, **ver figura 7**.

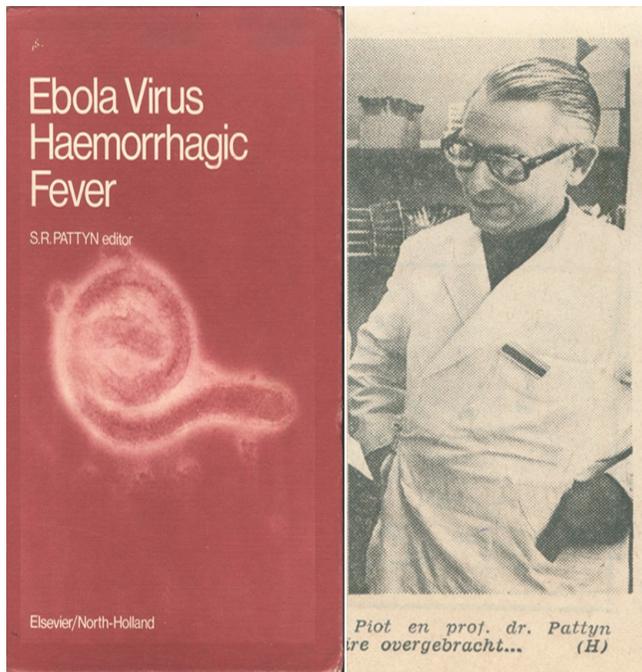


Figura 7. Libro Ebola Virus Haemorrhagic Fever y su Editor Dr. S.R. Pattyn.

LA TORMENTA PERFECTA

El Doctor Peter Piot (**ver figura 8**), actualmente es el Director de la Escuela de Higiene y Medicina Tropical en Londres. Él manifestó que múltiples factores contribuyeron a que esta nueva epidemia, de la enfermedad del Ébola se saliera de control en África, estos factores incluyeron (63):

- Las guerras civiles en países africanos, que han provocado que muchos médicos hayan huido y sus sistemas de salud colapsaran.



Figura 8. Dr. Peter Piot, actual director de la Escuela de Higiene y Medicina Tropical en Londres.

- La muerte de varios médicos a causa del Ébola. En Liberia, por ejemplo, sólo había 51 médicos en 2010, y muchos de ellos han muerto desde entonces de Ébola.
- La propagación del virus comenzó en la región fronteriza y densamente poblada entre Guinea, Sierra Leona y Liberia.
- Debido a que la gente allí es muy móvil, es mucho más difícil de lo habitual localizar a los que habían tenido contacto con las personas infectadas.
- Los muertos en esta región son tradicionalmente enterrados en las ciudades y pueblos que nacieron. Trasladaban cadáveres de pacientes con Ébola en camionetas y taxis, y ahí es donde comienza el resultado de la epidemia.

LECCIONES DE LOS PASADOS BROTOS ACERCA DEL VIRUS DEL ÉBOLA

El reciente brote de alta letalidad en el continente africano que se presentó este año puso en el primer plano de la noticia al virus Ébola, y todos los médicos hemos corrido a los textos y al internet en busca de información, pues la historia del virus es tan breve, que no ha dejado huella importante en la literatura médica.

En Agosto de 1967, llegó a Europa desde Uganda una partida de monos de la especie *Cercopithecus aethiops* (el *green monkey* de la literatura inglesa) destinados a laboratorios de Alemania y Yugoslavia, ver figura 9.

tejidos de monos: dos médicos, una enfermera, un estudiante de medicina y un asistente de autopsia. Esto hizo que los laboratorios alemanes encargados de investigar la etiología de este brote fueran muy cautelosos en el manejo de las muestras, a tal punto



Figura 9. *Cercopithecus aethiops* (el green monkey de la literatura inglesa).

A los pocos días una extraña enfermedad comenzó a presentarse entre el personal encargado de remover los desechos de los animales, principalmente en dos laboratorios alemanes, con algunos casos también en la ex-Yugoslavia. Treinta personas fueron afectadas en el plazo de dos meses, falleciendo siete de ellas (23% de letalidad). La enfermedad empezaba con fiebre, cefalea, mialgias y malestar, seguido posteriormente de una inyección conjuntival, fotofobia y un exantema generalizado. Otros hallazgos comunes fueron bradicardia, diarrea, oliguria e ictericia leve. Entre los exámenes de laboratorio destacaban la elevación de las aminotransferasas, una importante leucopenia con linfocitosis relativa y trombocitopenia significativa.

Al menos en cinco casos secundarios, la enfermedad fue adquirida por contacto con enfermos que se habían infectado, a su vez, por contaminación con sangre o

de llegar a la decisión de mandarla fuera del país, a un laboratorio especializado en tareas difíciles. Las muestras fueron enviadas a Porton, Inglaterra, un laboratorio que es experto en trabajar muestras peligrosas, para lo cual dispone de excelentes condiciones de seguridad: el *Microbiological Research Establishment*. Allí un equipo encabezado por **C.B. Gordon Smith** hizo las investigaciones que llevarían al aislamiento del agente etiológico.

Tres años de trabajo se necesitarían hasta llegar a establecer la identidad virológica de este agente y ubicarlo en la familia *Filoviridae*. En ese momento se cometió la injusticia de llamarlo virus de *Marburg*, en honor a la ciudad más afectada por este accidente de laboratorio en Alemania y no virus *Uganda*, su lugar de origen. Este error no volvería a cometerse con el virus Ébola (21).

Pasarían ocho años hasta la reaparición del virus de Marburg, en un joven viajero, quien luego de recorrer extensamente Rhodesia, debió internarse en un hospital de Sudáfrica, donde murió víctima del virus de Marburg en el año de 1975. Este minibrote se extendió a un compañero de viaje y a una enfermera, quienes sobrevivieron. Hubo intentos por relacionar el virus de Ébola con los murciélagos, ya que tanto este brote original de 1976, así como el siguiente de 1979, se iniciaron en trabajadores sudaneses de una fábrica de algodón, de cuyo techo colgaban miles de estos animales.

En 1976, un año después, casos similares se presentaron casi simultáneamente en dos regiones del continente africano. El primer episodio, cronológicamente, afectó a 318 personas en la zona de Bumba, en el norte de Zaire, con la espantosa letalidad de 90%, en tanto que el segundo se presentó en la zona sur de Sudán, abarcando las áreas de Nzara, Maridi y Lirangu, con un total de 250 casos y una letalidad promedio de apenas 60%, aunque en la región más afectada llegó a 80%. La mayor diseminación del virus se produjo en forma intrahospitalaria, por contacto persona a persona y por la reutilización de agujas contaminadas, provocando pánico entre el personal. Las muestras se enviaron a laboratorios de alta seguridad en Estados Unidos, en Bélgica y en Inglaterra (Porton), coincidiendo los tres en que el virus era morfológicamente igual al Marburg, esto es, un *Filoviridae*, pero serológicamente distinto.

La conclusión, final fue que se estaba ante un nuevo virus y que su bautizo era inminente. Esta vez se quiso hacer justicia y hubo una reunión en busca de consenso, en la cual estaban presentes el Dr. E.T. Bowen, de Porton, quien figura en todas las publicaciones originales de esta historia, y el profesor S.R. Pattyn, del *Institute of Tropical Medicine* de Antwerp. Se decidió no usar nombres de países o ciudades, como una muestra de deferencia hacia los países afectados por los brotes, puesto que no había certeza sobre la fuente original del virus y, para no herir nacionalismos, se utilizó el nombre de un pequeño río de Zaire, que fluye hacia el oeste, al norte de Yambuku. De este poblado de Yambuku provenía el infortunado paciente del cual se hizo el primer aislamiento del virus.

El virus de Ébola no esperó mucho para tomar venganza de los investigadores del laboratorio de alta seguridad de Porton. El 5 de noviembre de 1976, uno de sus científicos estaba trabajando en un homogenizado del hígado extraído a un cobayo inoculado con Ébola, se pinchó accidentalmente un pulgar a través de su

guante de alta seguridad. “De acuerdo al protocolo estándar de seguridad, se quitó inmediatamente el guante y sumergió su pulgar en la solución de hipoclorito, sacudiéndolo luego vigorosamente”. El dedo no sangró. Una cuidadosa revisión con lupa no mostró ni la menor lesión puntiforme. El desdichado investigador quedó en observación durante cinco largos días y al sexto enfermó. Su cuadro clínico fue cuidadosamente observado y su detallada exposición apareció en el *British Medical Journal*. Se le tomaron todas las muestras imaginables, incluyendo semen, y de todas partes se aisló el virus, identificado por microscopía electrónica. Se pidió de inmediato ayuda al equipo médico de la OMS, que aún estaba estudiando el brote en Sudán, y a la Comisión Internacional que hacía lo mismo en Zaire, y de este país se trajo suero de convaleciente y se le puso endovenoso. Además, se le inyectó interferón humano, preparado con virus Sendai *in vitro* para estimular linfocitos periféricos. Al décimo segundo día de enfermedad, el 23 de noviembre, se estimó salvado, pero la recuperación total de sus parámetros de laboratorio sólo se concretó el 8 de febrero, tres meses después del inicio (2).

Después periódicamente han continuado apareciendo pequeños brotes, principalmente en África Central y del Sur, como los que ocurrieron en Gabón entre 1994 y 1996. También algunas epidemias relativamente grandes, han ocurrido en Kikwit-Zaire en 1995 y Gulu-Uganda en el año 2000 (16,17).

LECCIONES DEL PRESENTE BROTE ACERCA DEL VIRUS DEL ÉBOLA

La epidemia de Ébola de 2014 es el actual y mayor brote epidémico de enfermedad por el virus del Ébola, originado en diciembre de 2013 en Guinea y extendido posteriormente a Liberia, Sierra Leona, Nigeria, Senegal, Estados Unidos y España.

Según un informe publicado en el *New England Journal of Medicine*, el paciente cero del brote del Ébola en África Occidental, pudo ser un niño de dos años, quien sufrió fiebre, tuvo heces de color negro y vómitos. Sólo cuatro días después de mostrar los síntomas, el niño murió el 6 de diciembre de 2013. Después de su muerte, la madre sufrió síntomas de hemorragia y murió el 13 de diciembre, según el informe. El 29 de diciembre, la hermana del niño, de

tres años de edad, falleció con síntomas que incluían fiebre, vómitos y diarrea negra. La enfermedad afectó posteriormente a la abuela del niño, que murió el 1 de enero en la aldea de la familia, Meliandou, en Guéckédou.

Tras el brote inicial, el virus se extendió a otras poblaciones. El 23 de marzo de 2014 el Ministerio de Salud de Guinea a través del sitio oficial de la Organización Mundial de la Salud (OMS) realizó la notificación sobre la presencia de un brote de enfermedad por virus del Ébola en las zonas boscosas del sudeste de la región, **Guinea Conakry**, donde el número de afectados superó los mil pacientes y se extendió por Liberia, Sierra Leona y Mali, y en menor medida Nigeria.

El 28 de julio de 2014 las autoridades de salud de Nigeria confirmaron el primer caso de enfermedad por virus del Ébola en un paciente masculino con antecedente de viaje a Liberia, donde al parecer contrajo la infección. El paciente fue aislado desde su llegada al aeropuerto de Lagos, Nigeria y falleció el 25 de agosto.

Adicionalmente se informó de dos ciudadanos estadounidenses, trabajadores de la salud, de un hospital en Monrovia, Liberia, confirmados de enfermedad del Ébola. Se trataba de un médico que trabajaba directamente con enfermos de Ébola a quienes proporcionaba asistencia en Liberia desde el inicio del brote; el otro caso trabajó para la organización Serving Mission en Liberia, este paciente presentó únicamente fiebre.

En agosto de 2014 la OMS reconoció que el virus estuvo fuera de control, debido sobre todo a la facilidad y rapidez que tiene el virus del Ébola para propagarse. Por lo anterior la OMS hizo todo lo posible a nivel regional e internacional para intentar prevenir su expansión a otras fronteras. Asimismo, se recomendó no viajar salvo casos de extrema necesidad a las zonas de África Occidental más azotadas por este brote.

Además la OMS precisó otros aspectos que dificultan la detección temprana de los casos, su aislamiento y la identificación y seguimiento de contactos, aspectos fundamentales para el control de la enfermedad del Ébola y que incluyeron:

- La naturaleza multifocal de los brotes.
- La detección de casos en áreas urbanas.
- Las creencias y prácticas culturales en las comunidades afectadas que favorecen la propagación del virus.

- Afectación de personal médico y paramédico tratante por inadecuadas medidas de prevención.
- La existencia de cadenas aún no identificadas.

El 8 de agosto de 2014 la Directora General de la OMS Margaret Chan declaró, posteriormente a la sesión del Comité de Emergencias, el Brote de Ébola en África Occidental como una **“Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional”** y recomendó en los países con transmisión efectuar exámenes a la salida de aeropuertos, puertos marítimos y cruces fronterizos de toda persona con síntomas febriles que puedan asociarse al virus del Ébola (25).

En los últimos días de septiembre de 2014, se detectó el primer paciente infectado por Ébola en EE.UU., que viajó a Dallas (Texas) tras haberse contagiado en Liberia y pasar los controles aeroportuarios.

En los últimos días del mes de octubre de 2014 la única enferma por Ébola en España, la auxiliar de enfermería Teresa Romero, superó la infección. Ella el 6 de octubre se convirtió en la primera persona diagnosticada por Ébola fuera de África. La auxiliar de enfermería, de 44 años, había formado parte del equipo que trató al misionero español Manuel García Viejo, repatriado desde Liberia ya infectado con el virus y que falleció el pasado 25 de septiembre en España. Desde el ingreso de Teresa Romero internada en el Hospital Carlos III había causado una fuerte polémica en España, donde las autoridades sanitarias fueron acusadas de haber incumplido los protocolos de seguridad en la repatriación de los religiosos. El Consejo General de Enfermería denunció que en el país se vulneraron varias normas en la elaboración de los protocolos y señaló que nunca se podrá saber cuál de los muchos factores de riesgo fue la causa de contagio de la paciente Teresa Romero.

En Nueva York el 23 de Octubre de 2014, el Dr. Craig Spencer fue confirmado con diagnóstico por enfermedad del Ébola quien acababa de regresar de Guinea Conakry, donde trabajaba con Médicos Sin Fronteras. El caso de Nueva York es el cuarto diagnosticado en el país. El primero afectó al ciudadano liberiano Thomas Duncan, quien murió el 8 de octubre en Dallas (Texas), días después de llegar a esa ciudad para una visita familiar. Dos enfermeras que habían tratado a Duncan en el hospital se infectaron con Ébola superaron la enfermedad.

Más de 20.000 casos confirmados, probables y sospechosos de la enfermedad del virus del Ébola han sido reportados y aproximadamente 6.000 muertes se han presentado hasta el final del mes de diciembre de 2014 en los seis países afectados (Guinea, Liberia, Malí, Sierra Leona, España, y los Estados Unidos de América) y dos países anteriormente afectados (Nigeria y Senegal) según la OMS (44).

Durante cada uno de estos accidentes epidemiológicos, la mayoría de los casos reportados han sido en hospitales, todos funcionando en condiciones precarias, como suele suceder en los países en desarrollo, donde la carencia de recursos humanos y materiales hace que sean reutilizadas agujas y jeringas, con la consecuente dispersión de enfermedades. A pesar de estas carencias, las epidemias han sido rápidamente controladas, gracias a que organismos internacionales como la OMS y centros de investigación de los gobiernos de países desarrollados han contribuido con equipos especializados para la investigación, los cuales están entrenados para el manejo de los enfermos contagiosos, además de adoptar medidas de cuarentena para evitar que se extienda la enfermedad.

En estos brotes se ha podido comprobar que la transmisión del virus ocurre de persona a persona, por exposición a la sangre y excretas dentro o fuera de los hospitales y por agujas contaminadas. La transmisión se da a través de un contacto personal cercano, entre un individuo infectado (o los fluidos corporales de éste) y una persona sana; se incluye también como mecanismo de transmisión, el contacto sexual. La presencia del virus en el vómito y la diarrea con sangre suele ser el medio de infección en muchos enfermos; por tal motivo los enfermos deben estar bajo estricta vigilancia y correcta manipulación de las excreciones donde se encuentra el virus.

NIVELES DE RIESGO BIOLÓGICO DE LOS VIRUS

La expresión **RIESGO BIOLÓGICO** (Biohazard en inglés) indica la posibilidad de sufrir injurias derivadas del manejo de materiales biológicos, entre los que los microorganismos ocupan un importante espacio.

El símbolo asociado al Riesgo Biológico se utiliza generalmente como advertencia en puertas, recipientes, etc., de modo que las personas potencialmente expuestas lo sepan para tomar precauciones.

El **Centro de Control y la Prevención de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos (CDC)** clasifican los microorganismos (bacterias, hongos, rickettsias, parásitos, virus y priones) dentro de **4 NIVELES DE RIESGO BIOLÓGICO**, siendo I de riesgo mínimo y IV de riesgo máximo.

- **Nivel de riesgo I:** Riesgo individual y comunitario escaso o nulo. Comprende a microorganismos que tienen pocas posibilidades de provocar enfermedades en humano y en animales. Ejemplos de virus: virus que no infectan al humano como el de la Hepatitis canina, algunas cepas virales vacunales.
- **Nivel de riesgo II:** Riesgo individual moderado, riesgo comunitario bajo. Comprende a agentes patógenos que pueden provocar enfermedades en humanos o en animales, pero que tienen pocas probabilidades de entrañar un riesgo grave para el personal del laboratorio, la comunidad, los animales o el medio ambiente. La exposición en el laboratorio puede provocar una infección, pero aplicando medidas eficaces de tratamiento y prevención, el riesgo de propagación es limitado. Ejemplos de virus: Poxvirus bovino, Parvovirus, Vesículo virus, Herpes virus equino y canino, Virus Influenza (no aviar), Retrovirus, virus con virulencia modificada.
- **Nivel de riesgo III:** Riesgo individual elevado, riesgo comunitario moderado. Comprende a agentes patógenos que pueden provocar enfermedades graves en humanos o en animales, con bajo riesgo de propagarse en la comunidad. Se aplica al diagnóstico, investigación y producción con agentes que pueden causar una enfermedad grave o potencialmente letal, principalmente como resultado de la exposición a aerosoles. Puede disponerse o no de medidas eficaces de tratamiento y prevención. Ejemplos de virus: la mayoría de los virus zoonóticos, como Herpesvirus simiano, Virus de la Enfermedad de Newcastle, Virus de la Fiebre Amarilla, Virus del Dengue, Virus de la Encefalitis de San Luis, Virus de la Encefalitis Equina Venezolana, del Este y del Oeste, Virus del Nilo Occidental, SARS, Virus de la Rabia, Virus de la Fiebre Aftosa.
- **Nivel de riesgo IV:** Riesgo individual y comunitario elevado. Comprende a agentes patógenos que pueden provocar enfermedades graves en las personas o en animales, con alto riesgo de propagarse en la comunidad. No suele disponerse de medidas eficaces de tratamiento y prevención. Ejemplos de virus: algunos virus zoonóticos y de fiebres hemorrágicas como el Virus Ebola, Virus Hendra, Virus Nipah, Virus Junín, Hantavirus.

La asignación convencional de niveles de riesgo biológico a los microorganismos tiene como finalidad fundamental proponer requerimientos claros de contención para cada uno de ellos. En consecuencia, también se definen **4 NIVELES DE BIOSEGURIDAD**. El término **BIOSEGURIDAD** (o Seguridad Biológica) se define como el conjunto de métodos tendientes a minimizar el riesgo asociado a la manipulación de los microorganismos, mediante la protección de operadores, personas del entorno, animales y el medio ambiente. La bioseguridad involucra técnicas de laboratorio, equipos de seguridad y diseño de instalaciones, con características de infraestructura, facilidades y prácticas específicas (43).

Es importante tener en cuenta que el nivel de bioseguridad en el cual se manipula un microorganismo puede variar según el tipo de actividad que se desarrolle con él, **ver tabla 1**. Además, la evaluación del riesgo y los niveles de bioseguridad recomendados presuponen una población de individuos inmunocompetentes. Las personas que poseen su sistema inmune alterado como pacientes embarazadas, inmunosuprimidos debido a enfermedades o tratamiento corren mayor riesgo al estar expuestos a agentes infecciosos (41, 42, 43).

CLASIFICACIÓN DE LOS VIRUS POR SU VIRULENCIA

Por su patogenicidad y virulencia, el Ébola se clasifica como “agente biológico patógeno nivel

4” (bioseguridad nivel 4), según el Centro para el Control de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos de América (EE.UU). Otros virus clasificados en este mismo nivel son los Hantavirus que causan un síndrome pulmonar en los seres humanos y virus causantes de encefalitis como el virus Hendra y el de Verano-Rusia. Ejemplos de bioseguridad nivel 3 son: las bacterias causantes de ántrax y los priones que causan enfermedades degenerativas del cerebro. De bioseguridad nivel 2 son los virus del VIH-SIDA y de las hepatitis A, B y C. El Nivel 1 de bioseguridad se establece para organismos que no causan enfermedades altamente letales y son de escasa patogenicidad (8).

SUPERVIVENCIA AMBIENTAL DEL VIRUS DEL ÉBOLA

El virus es sensible a la deshidratación y a la luz solar, pero puede sobrevivir unos días en materiales líquidos o secos (superficies, objetos, ropa, etc.) y en cadáveres infectados.

La capacidad infectiva se mantiene a temperatura ambiente o a 4°C durante varios días, e indefinidamente a temperatura de -70°C. La infectividad se puede preservar mediante liofilización. El virus del Ébola no presenta formas de resistencia (3).

Tabla 1. Niveles de Bioseguridad.

Nivel de Bioseguridad	Prácticas y Técnicas	Equipos de Seguridad	Instalaciones
1	Prácticas microbiológicas estándar.	Ninguno. Contención primaria dada por la aplicación de buenas prácticas de laboratorio.	Básicas
2	Nivel 1 más ropa de protección y recontaminación de desechos infecciosos	Uso de equipos de protección para contrarrestar aerosoles; mecanismos y procedimientos de contención física.	Básicas
3	Nivel 2 más ropa especial de laboratorio y acceso limitado.	Uso de indumentaria de protección para contrarrestar aerosoles y gabinetes de seguridad biológica tipo II	De contención
4	Nivel 3 más entrada a través de sala de cambio de ropa, ducha al salir, recontaminación de todos los desechos a la salida del laboratorio.	Todas las actividades en equipos de contención máxima: gabinetes de seguridad biológicas tipo II y/o III del operador y del ambiente.	De máxima contención

LA RESPUESTA INMUNE ANTE EL ÉBOLA

A pesar de que este virus es altamente contagioso no se ha comprobado que se transmita por vía aérea, como los virus de la gripa, la viruela y del sarampión. Aunque aún no se dispone de una vacuna ni algún medicamento para tratar a los enfermos de Ébola, investigadores del Instituto Nacional de Salud de los EE.UU, en Maryland han desarrollado una vacuna que protege de dosis letales de este virus a monos macacos (9).

Para el desarrollo de esta vacuna se utilizó una nueva estrategia. Los macacos se inmunizaron con el ADN que codifica las proteínas del virus; la respuesta inmune a estas proteínas fue reforzada mediante un virus vector atenuado (un adenovirus causante de catarro común) el que, por ingeniería genética se expresa con las proteínas del Ébola. Esta inmunización da lugar a una respuesta celular y humoral. Los cuatro macacos vacunados en este experimento sobrevivieron a la inyección de la cepa más virulenta del virus: la cepa Zaire. Los monos inmunizados tuvieron una eficiente respuesta inmune y eliminaron el virus en dos semanas. La vacuna también protegió a los monos contra otras dos de las cepas de este virus debido a que el ADN usado como inmunógeno también codifica para proteínas de esas cepas. Sin embargo, hay mucho que conocer de esta vacuna antes de que se acepte para ser empleada en humanos (10).

Al igual que con la patología, mucha más información está disponible en la respuesta inmune en los primates no humanos infectados por filovirus que a partir de estudios de casos humanos. La mayoría de los hallazgos han sido obtenidos a partir de macacos infectados con el Zaire Ébolavirus, pero por el breve curso de la infección uniformemente fatal los datos se limitan a la caracterización de la respuesta inmune innata. Por el contrario, los seres humanos muestran una variedad en los resultados, que parecen estar relacionados con los patrones de la respuesta inmune innata y la respuesta inmune adaptativa (29).

Estudios de infecciones con el virus Ébola en humanos sugieren que los pacientes que sobreviven, pueden desarrollar respuestas antígeno específico al virus. Aunque algunos estudios han demostrado que la supervivencia se asocia con la aparición de anticuerpos

IgG específicos durante la segunda semana de la enfermedad, un reciente informe sobre el brote con el virus Ébola Sudán en Uganda sugiere que esto no siempre es verdad; por lo tanto, la respuesta mediada por células podría también jugar un papel importante en la protección (29, 30).

Muestras obtenidas durante varios brotes de Zaire Ébolavirus en Gabón también sugirió que la supervivencia está asociada con la respuesta de citoquinas proinflamatorias en el torrente sanguíneo que se produce en los pacientes fatalmente infectados. Las personas que mueren de fiebre hemorrágica de Ébola, tienden a mostrar un aumento de las concentraciones de citoquinas proinflamatorias en el torrente sanguíneo hacia el final del curso de la enfermedad, comúnmente en asociación con alta concentraciones de citocinas anti-inflamatorias, tales como interleucina 10 (IL-10) (29, 31).

Como se señaló anteriormente, los datos limitados de los brotes de Gabón sugieren que algunas personas que estaban en estrecho contacto con los pacientes, pero no llegaron a enfermar, fueron capaces de movilizar citoquinas proinflamatorias pronto después de la exposición al virus y han desarrollado anticuerpos anti-IgG contra el Ébolavirus. Screening de muestras de sangre de estas personas sugieren la presencia de material genético viral, pero ningún virus infeccioso. Otros datos de brotes futuros se requerirán para confirmar estos hallazgos (29, 32).

Esta evidencia preliminar de una gama de respuestas humanas a la infección por filovirus es consistente con estudios de otras enfermedades en la que las respuestas inmunes innatas determinada genéticamente parecen desempeñar un papel importante en la evolución de la enfermedad (29).

En el caso de la infección meningocócica, por ejemplo, además de la endotoxina de las muestras de sangre de familiares fatalmente infectadas, producen una alta proporción de interleucina 10 al factor de necrosis tumoral alfa (FNT alfa). Mientras que las muestras de los supervivientes o sus familiares cercanos mostraron lo contrario. Del mismo modo, estudios del shock séptico han demostrado que un aumento de la proporción de IL-10 y FNT alfa está asociado con una enfermedad fatal, y un patrón similar también se ha relacionado con un resultado adverso en otras enfermedades infecciosas (29, 33).

PATOGÉNESIS DE LOS FILOVIRUS

La patogénesis de las infecciones por filovirus es compleja e implica la activación del sistema fagocítico mononuclear con la liberación de citoquinas proinflamatorias, quimiocinas y factores de crecimiento, disfunción endotelial, alteraciones del sistema inmune innato y adaptativo; daño del endotelio y de órganos de manera directa a partir de la replicación viral no restringida y coagulopatía. Aunque nuestra comprensión de la patogénesis de las infecciones por filovirus ha aumentado rápidamente en los últimos años, muchas preguntas siguen sin respuesta (38).

Han sido publicados numerosos informes utilizando modelos animales y estudios *in vitro* para explorar la patogénesis de filovirus. Estos han hecho significativo avances en la comprensión de los filovirus. Por otra parte, los estudios en humanos han sido relativamente pocos debido a:

- Preocupaciones de bioseguridad.
- Aparición de la enfermedad en zonas remotas con poca infraestructura moderna.
- Sincronización esporádica e imprevisible de los brotes.
- Vigilancia pobre para los filovirus.

Por otra parte, los esfuerzos para explicar la patogenia de la fiebre hemorrágica por Ébola y Marburg deben considerar una multitud de factores, incluyendo datos clínico-patológicos y epidemiológicos (38).

Los filovirus (Marburgvirus y Ebolavirus), causan epidemias de Fiebre hemorrágica con altas tasas de mortalidad. Esta enfermedad tiene un mecanismo complejo patogénico que le permite al virus suprimir la respuesta de la inmunidad innata y adaptativa, infectando y matando de esta manera a una amplia variedad de tipos de células, y por ende provocando una fuerte respuesta inflamatoria y coagulación intravascular diseminada, con lo cual se produce un síndrome que se asemeja al shock séptico. Aproximadamente un 10 a 30% de los pacientes pueden sobrevivir a la enfermedad mediante la movilización de la respuesta inmune adaptativa (29).

Los otros filovirus que han causado enfermedad humana, Sudán Ebolavirus, Ebolavirus Costa de Marfil, y Marburgvirus, producen una enfermedad similar pero con una letalidad más baja. Las variaciones en los resultados durante una epidemia podría deberse en parte a diferencias genéticamente determinadas

en la respuesta inmune innata al virus. Recientes estudios en primates no humanos han demostrado que el bloqueo de ciertas respuestas del huésped, tales como la cascada de la coagulación, puede dar lugar a una replicación viral reducida y mejoría de la supervivencia (29).

La hipótesis actual acerca de la patogénesis por infección de los filovirus incluye la entrada viral, las células dianas tempranas, la inmunopatología, disfunción de la célula endotelial y coagulopatía.

Entrada del filovirus

Los Filovirus son capaces de infectar y replicarse en una amplia gama de tejidos y células. Los Filovirus ingresan al huésped a través de las superficies lesionadas de las mucosas y piel, o por inyección accidental. La entrada de los Filovirus implica tres fases distintas: la unión a las células, endocitosis y la fusión. Hay múltiples propuestas como mecanismos de entrada en la célula, las cuales incluyen: la endocitosis mediada por clatrina, macropinocitosis, y la unión al receptor facilitado por la glicoproteína. Varias moléculas celulares se han propuesto para ser receptores o mediadores celulares para la entrada del virus, incluyendo lectinas de tipo C, los receptores tirosina quinasa, y más recientemente el de Niemann-Pick C1 (38, 54). Una amplia gama de tipos de células, incluyendo hepatocitos y de las células de la corteza y medula adrenal se han encontrado para ser permisivas a la infección por los Filovirus (38, 55).

La interacción del filovirus con diferentes proteínas celulares puede explicar el tropismo amplio visto en la infección por filovirus. El tropismo por los órganos también se puede mejorar mediante el acceso directo de las partículas virales a las células del sistema fagocítico mononuclear sin la necesidad de penetrar las barreras celulares o de los tejidos (56).

Los primeros objetivos: los macrófagos y las células dendríticas

Los macrófagos, células de Kupffer y las células dendríticas se han identificado como los principales objetivos tempranos y sostenidos en la infección por el virus del Ébola y Marburg. Además, los monocitos, los macrófagos y las células dendríticas se cree que son responsables de la propagación del virus desde el sitio inicial de la infección a los ganglios linfáticos regionales vía linfática y al hígado y bazo vía sanguínea. Posteriormente el virus del Ébola infecta los tejidos,

macrófagos, incluyendo las células de Kupffer, células dendríticas y células reticulares fibroblásticas (57).

Inmunopatología

El daño a los tejidos visto por examen histológico puede ser interpretado como evidencia morfológica del virus y la capacidad de subvertir tanto la respuesta inmune innata y adaptativa. A pesar de tener una carga viral elevada y lesiones necróticas en casos fatales por filovirus, sólo una mínima inflamación se observa en los tejidos y órganos infectados, lo que indica una respuesta inmune mal regulada. A la microscopía electrónica, inmunohistoquímica y estudios de hibridación in situ también han mostrado una fuerte asociación de la necrosis del parénquima de órganos y la presencia de abundantes partículas de virus, antígenos y ácidos nucleicos con mínima inflamación (58).

El Virus de Marburg y Ebola utilizan varios mecanismos para evadir la detección y debilitar la respuesta inmune innata. Las proteínas estructurales VP24 y VP35 son esenciales para el virus del Ébola para evadir la inmunidad innata del huésped e inhibir la respuesta del interferón de tipo I. El virus de Marburg también disminuye la respuesta celular del huésped al interferón. El mecanismo parece ser dependiente de la proteína estructural VP40 (38, 59).

Varios estudios han demostrado que en los casos de infección severa, hay una liberación masiva de mediadores proinflamatorios y sustancias vasoactivas, que promueve la inflamación y la coagulación, llevando al sistema inmunológico a que no pueda efectivamente prevenir la diseminación sistémica del virus. La asociación entre el aumento de citoquinas proinflamatorias y el aumento de las tasas de mortalidad se ha observado en los estudios en humanos. Los monocitos y macrófagos liberan numerosas citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-15 e IL-16), quimiocinas y factores de crecimiento (MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1, M-CSF, MIF, IP-10, GRO- α y eotaxina) (38).

El FNT alfa y las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno también se cree que están involucrados. Un estudio reciente señaló que el perfil de la respuesta inflamatoria en los pacientes pediátricos que sobrevivieron es diferente del perfil de los que murieron. Casos pediátricos fatales tendían a tener niveles más bajos de RANTES y mayores niveles de IL-10. Las células dendríticas segregan interleucinas y citocinas, que proporcionan un vínculo crítico entre la respuesta inmune innata y adaptativa, también actúan

como células presentadoras de antígeno e inician la respuesta inmune adaptativa a través de la activación de la célula T (38).

A pesar de que los linfocitos no son blancos de la infección, las células asesinas naturales (NK) y linfocitos T son sometidas a la apoptosis de manera temprana en el curso de la enfermedad. El agotamiento de células NK y linfocitos T puede ser visto histológicamente en los ganglios linfáticos y bazo, alterando de esta manera la respuesta inmune. Los macrófagos y las células dendríticas infectadas muestran un aumento de la expresión de FNT, Fas y ligando Fas, ligando inductor de apoptosis relacionado con FNT (TRAIL) y el óxido nítrico (NO), que han sido implicados en la inducción de la apoptosis de los linfocitos del huésped. Un estudio observó disminución de los linfocitos T circulantes CD4 + y CD8 + el cual se asoció con un aumento en Fas en los linfocitos T, sugiriendo que la apoptosis está mediada por un mecanismo de Fas-FasL (38, 60).

Disfunción endotelial

El análisis de la ultraestructura de los casos fatales muestra numerosas inclusiones y partículas virales dentro de las células endoteliales. Aunque la inmunotinción con anticuerpos del virus del Ébola se observa en las células endoteliales y endocardio, estas células a menudo se mantienen intactas y muestran signos mínimos de lesión. Las células endoteliales cardíacas, junto con las células endoteliales sistémicas con inmunotinción e inclusiones vista por microscopía electrónica sugieren su participación en la hemorragia, desequilibrio hidroelectrolítico y la insuficiencia cardiovascular. Un estudio mostró que las células endoteliales en primates no humanos no son los primeros objetivos de la infección por el virus del Ébola (38).

Sin embargo, abundantes partículas virales del virus del Ébola han sido detectadas en el endotelio de casos fatales y pueden estar relacionados con elevados títulos virales y severidad de los síntomas vistos en estos casos. Varios estudios sugieren que el deterioro endotelial es causado por un mecanismo inmune indirecto. El Óxido Nítrico, la prostaciclina, interferones, interleucinas y quimiocinas pueden modificar el tono vascular y la permeabilidad. La trombosis y la inflamación pueden contribuir a la patogénesis del choque hipotensivo y coagulopatía visto en las infecciones por filovirus (38,61).

Coagulopatía

El estado coagulopático visto en enfermedad hemorrágica por los filovirus es multifactorial y parece ser causada por una combinación de la activación del sistema fagocítico mononuclear, agregación y consumo de plaquetas, activación de la cascada de coagulación, deficiencia de los factores de coagulación debido al daño en el hígado y endotelio. Los niveles elevados de citoquinas proinflamatorias, en particular IL-6, activan la cascada de coagulación (38,45).

La replicación viral extensa también causa apoptosis/necrosis hepática, lo que deteriora aún más la síntesis de factores de coagulación. También se han observado disminución en los niveles de proteína C, proteína S y fibrinógeno (38, 46).

La activación aberrante de ambas vías fibrinogénicas y fibrinolíticas conduce a coagulación intravascular diseminada (CID). Los marcadores de la fibrinólisis, como el dímero D, son detectables en el primer (1) día en los primates no humanos infectados por el virus del Ébola (38).

PERIODO DE INCUBACIÓN

El período de incubación de la enfermedad del Ébola varía de 2 a 21 días, con un promedio de 8 a 10 días. Tras la introducción del virus Ébola en la población humana, a través de la transmisión humano-animal, la transmisión persona a persona mediante el contacto directo con fluidos y/o secreciones corporales de las personas infectadas se considera como el principal modo de transmisión. La transmisión también puede ocurrir a través de contacto indirecto con el medio ambiente y fómites contaminados con fluidos corporales (por ejemplo, agujas). No se ha documentado transmisión por aerosoles durante los brotes anteriores de la enfermedad del Ébola. No existe riesgo de transmisión durante el período de incubación (3,4).

EPIDEMIOLOGÍA

Los Filovirus producen enfermedades zoonóticas las cuales se transmiten a través del contacto directo con animales infectados vivos o muertos. El medio principal de transmisión en los seres humanos es el contacto con la sangre, secreciones o fluidos corporales de un

ser humano infectado, primate no humano o animal huésped reservorio. Los seres humanos pueden transmitir los virus tan pronto como el paciente esté febril y siguen siendo infecciosos durante las últimas etapas de la enfermedad así como después de muerto, por ejemplo durante el lavado ritual del cuerpo. Infecciones humanas raras se han documentado asociada con la exposición accidental en el laboratorio o durante la realización de una necropsia (38).

Varios estudios han tratado de identificar el reservorio natural de los filovirus. Los datos epidemiológicos de numerosos brotes del virus Ébola, en combinación con los análisis moleculares y virológicos, sugieren que los murciélagos que se alimentan de fruta, como el *Hypsignathus monstrosus*, *Epomops franqueti*, *Rousettus aegyptiacus* y *Myonycteris torquata* es probable que sean reservorios de estos virus. Por otro lado, el *Rousettus aegyptiacus*, el cual es un murciélago que se alimenta de fruta y que pertenece a la familia *Pteropodidae*, ha sido definitivamente identificado como el reservorio natural del virus de Marburg (48).

En varios casos, la evidencia epidemiológica sugiere un vínculo entre los murciélagos y la infección por el virus de Marburg, el cual sucedió en un ingeniero francés que se infectó por el virus de Marburg después de visitar cuevas con grandes poblaciones de murciélagos en Kenia en 1980 y 4 mineros en Uganda en el año 2007 que probablemente adquirieron el virus de Marburg a través de la exposición a los murciélagos o las secreciones de murciélagos en una mina. Sin embargo, muchas preguntas con respecto al mecanismo por el cual los murciélagos arrojan y transmiten los virus siguen sin respuesta (38).

Desde el descubrimiento del virus de Marburg en 1967, se han documentado 11 brotes del virus Marburg y desde el descubrimiento del virus del Ébola en 1976, se han presentado 24 brotes de Ebola, confirmados por el aislamiento del virus o por métodos moleculares y biológicos (38, 47).

La enfermedad del Ébola, antes conocida como fiebre hemorrágica del Ébola (FHVE), es una enfermedad aguda, grave, con una letalidad en humanos del 50% al 90% (3).

La fiebre hemorrágica del Ébola o comúnmente llamada Ébola, es una enfermedad causada por el virus del mismo nombre, detectado por vez primera en 1976 en Sudán y República Democrática del Congo (antes Zaire), en una aldea que está situada cerca del río Ébola, dándole el nombre al virus (1), **ver figura 10**.



Figura 10. Panorámica del río Ébola en 1976.

La enfermedad que produce es parecida a la de otros virus que causan fiebres hemorrágicas, como el virus del dengue, el de la fiebre amarilla y el Marburg; pero el Ébola es aún más letal. La fiebre hemorrágica es clasificada entre las “*enfermedades emergentes*”; muchas de las cuales proceden de un microorganismo, original que muta y se hace patógeno en otras especies animales o el hombre (11).

Hay evidencias de que este virus no es letal para algunos roedores, murciélagos y otros pequeños mamíferos de África Central. Su dispersión entre los humanos fue probablemente fortuita, ya que el contacto entre los hospederos mamíferos y los humanos ha sido por tiempo más prolongado; se piensa que la deforestación de selvas y bosques del Centro de África contribuyó a su dispersión, donde seguramente vive el reservorio natural de este virus para emerger de manera intermitente infectando monos y humanos (12).

Cabe mencionar que la fuente de infección natural de este virus ha sido buscada en numerosos especímenes de animales capturados en las áreas donde han ocurrido brotes (13, 21). Los monos, como los humanos son susceptibles a la infección y es probable que los primeros sean la fuente de infección para el hombre; se piensa que se puede contraer el virus cuando se manipulan monos u otros animales infectados en donde estas personas pueden contagiarse al estar en contacto con la sangre de los animales; el virus es capaz de penetrar por pequeñas

heridas de la piel (14, 21). Desde 1992 ha habido una considerable disminución en la población de monos (chimpancés y gorilas) en África Central, y se piensa que la mortandad ha sido ocasionada por este virus. Basan su opinión en el hallazgo de este virus en algunos cadáveres de monos (15, 21). Tal parece que la caza de monos y el virus Ébola, amenazan con extinguir los simios.

Brotos esporádicos de infección por Marburgvirus y Ébolavirus presumiblemente se han producido en el centro de África desde hace milenios, pero los agentes no fueron reconocidos por la comunidad científica hasta finales del siglo XX. El Marburgvirus fue identificado en 1967 como el agente causante de los brotes repentinos de severa enfermedad febril entre los trabajadores de Alemania y Yugoslavia en una planta de vacunas, los cuales estaban procesando tejidos de monos importado de Uganda como ya se mencionó anteriormente. Después de ese tiempo, sólo esporádicos casos de la enfermedad producida por el Marburgvirus fueron identificados en África hasta 1998, cuando un gran brote fue reconocido en la extracción de oro en Durba área cerca de la frontera oriental de la Democrática República de Congo. La tasa de letalidad fue mucho mayor en esta epidemia que en el brote europeo. En contraste con brotes del virus Ébola, que parece haber sido causado por una sola introducción del virus en una comunidad, la mayoría de los casos estudiados en la epidemia Durba aparentemente se debió a varias introducciones de diferentes cepas virales (29).



Figura 11. *Hypsignathus monstrosus* (murciélago frugívoro).

Huésped natural del virus del Ébola

Se considera que los murciélagos frugívoros, en particular *Hypsignathus monstrosus* (**ver figura 11**), *Epomops franqueti* y *Myonycteris torquata*, son posiblemente los huéspedes naturales del virus del Ébola en África. Por ello, la distribución geográfica de los Ebolavirus puede coincidir con la de dichos murciélagos.

El virus del Ébola en animales

Aunque los primates no humanos han sido una fuente de infección para las personas, se cree que no son el reservorio del virus, sino huéspedes accidentales, como los seres humanos. Desde 1994 se han registrado brotes de enfermedad del Ébola causada por las especies *Zaire Ébolavirus* (EBOV) y *Bosque Tai Ébolavirus* (TAFV) en chimpancés y gorilas.

El virus RESTV ha causado brotes de la enfermedad del Ébola grave en macacos cangrejeros (*Macaca fascicularis*) criados en Filipinas, y también se ha detectado en monos importados de Filipinas a los

Estados Unidos en 1989, 1990 y 1996, y a Italia en 1992.

Desde 2008, el virus RESTV se ha detectado en varios brotes epidémicos de una enfermedad mortal en cerdos en Filipinas y China. También se han notificado casos de infección asintomática en cerdos, pero las inoculaciones experimentales han revelado que este virus no causa enfermedad en el cerdo (22).

Transmisión

Los murciélagos que viven en África son el reservorio de la enfermedad y pueden transmitir el virus a otros animales como primates y antílopes, que al ser cazados contagian al ser humano al ponerse en contacto con la sangre del animal, al comérselo o a través de heridas pequeñas en la piel.

Posteriormente, el virus se propaga entre los humanos de persona a persona, al tocar órganos, sangre, secreciones o líquidos corporales de personas enfermas o por contacto con elementos, como cubiertos y objetos personales. Las personas afectadas son contagiosas durante todo el tiempo que dura la enfermedad. La enfermedad no se transmite por el aire, como por ejemplo al toser o hablar.

En los países afectados se ha facilitado su transmisión debido a ritos funerarios en los cuales los cadáveres de las personas fallecidas son lavados y manipulados por sus convivientes (1).

La transmisión en zonas endémicas se produce por contacto estrecho con órganos, sangre, secreciones u otros líquidos corporales de animales infectados muertos o enfermos, así como por la ingesta de alimentos contaminados como leche, sangre o carne cruda de animales infectados (zoonosis).

La transmisión de persona a persona se produce por contacto directo de las mucosas o de la piel lesionada con órganos, secreciones u otros líquidos o excreciones corporales de personas infectadas (vivas o muertas) como sangre, orina, heces, saliva, leche materna, exudado genital, vómitos y probablemente, sudor. Otras formas de transmisión son por contacto con materiales contaminados (superficies, objetos o ropa contaminada), así como por cortes o pinchazos con instrumentos, equipos u objetos cortopunzantes contaminados con sangre u otros fluidos corporales procedentes de personas infectadas. También puede darse la transmisión por contacto sexual. Las personas infectadas son contagiosas mientras que el virus permanezca en la sangre y las secreciones.

Los pacientes asintomáticos no transmiten la infección, tampoco se ha documentado transmisión secundaria por contactos ocasionales en transportes públicos o por otros contactos ocasionales no próximos a partir de pacientes febriles sin otros síntomas. La posibilidad de transmisión está relacionado con la viremia y con la aparición de los primeros síntomas, aumentando el riesgo a medida que progresa la enfermedad, por lo que el mayor riesgo de contagio es en la fase final de la enfermedad.

Los filovirus se han detectado en sangre, fluidos corporales, líquido seminal, exudado genital y orina meses después de la recuperación clínica y se ha descrito su transmisión tardía (Marburg hasta 92 días, Ebola hasta 101 días), por lo que los pacientes convalecientes de una fiebre hemorrágica por filovirus deben evitar relaciones sexuales durante 3 meses tras la recuperación clínica. Los hombres pueden seguir transmitiendo el virus por el semen hasta siete semanas después de la recuperación clínica.

El mayor riesgo de infección se ha observado entre el personal de laboratorio y sanitario por inoculación accidental o contaminación de la piel o mucosas no intactas con sangre o fluidos corporales infectados (3).

La transmisión de la enfermedad en los centros de

asistencia sanitaria ha estado asociada frecuentemente con las epidemias de fiebre hemorrágica por Ébola en África. Si aparecieran casos de la enfermedad, deberá tenerse cuidado de evitar su propagación dentro de los centros de asistencia sanitaria. Los pacientes deberán ser aislados de todo contacto con las personas no protegidas y los trabajadores hospitalarios deberán utilizar ropa de protección tal como máscaras, guantes, trajes especiales y anteojos. El objetivo de estas técnicas es evitar que las personas entren en contacto con la sangre o secreciones de algún paciente. Si un paciente con fiebre hemorrágica por Ébola muere, es igualmente importante que se evite todo contacto directo con el cuerpo.

La infección del personal sanitario al tratar a pacientes con el virus del Ébola ha sido frecuente cuando ha habido contacto estrecho y no se han observado estrictamente las precauciones para el control de la infección.

Posteriormente, el virus se propaga en la comunidad mediante la transmisión de persona a persona, por contacto directo (a través de las membranas mucosas o de soluciones de continuidad de la piel) con órganos, sangre, secreciones, u otros líquidos corporales de personas infectadas, o por contacto indirecto con materiales contaminados por dichos líquidos.

El virus Ébola sigue atrayendo la atención del mundo por ser altamente letal, da lugar a un sangrado profuso hasta ocasionar la muerte en la mayoría de los enfermos, sin cura alguna. Como todos los virus se replica en las células de los tejidos corporales, con excepción de los tejidos óseo y muscular; es muy virulento, pues se difunde rápidamente destruyendo las células, como si las partículas virales fuesen una masa digestiva. Su replicación continúa hasta el estadio final de la enfermedad donde una gota de sangre puede contener hasta 100 millones de partículas virales (6).

La muerte del enfermo acontece en días o pocas semanas después de la infección. Hay cuatro subtipos de virus Ébola que se distinguen por tener algunas diferencias y por su virulencia poseen distintos grados de letalidad (7).

El virus del Ebola se introduce en la población humana por contacto estrecho con órganos, sangre, secreciones u otros líquidos corporales de animales infectados. En África se han documentado casos de infección asociados a la manipulación de chimpancés, gorilas, murciélagos frugívoros, monos, antílopes y puercoespines infectados que se habían encontrado muertos o enfermos en la selva.

Las ceremonias de inhumación en las cuales los integrantes del cortejo fúnebre tienen contacto directo con el cadáver también pueden ser causa de transmisión.

Entre los trabajadores que han tenido contacto con monos o cerdos infectados por el RESTV se han registrado varios casos de infección asintomática. Por tanto, parece que esta especie tiene menor capacidad que otras de provocar enfermedad en el ser humano.

Sin embargo, los datos recopilados al respecto solo se refieren a varones adultos sanos, y sería prematuro extrapolarlos a todos los grupos de población, como los pacientes inmunodeprimidos o con trastornos médicos subyacentes, las embarazadas o los niños. Son necesarios más estudios sobre el RESTV antes de que se puedan sacar conclusiones definitivas sobre su patogenicidad y virulencia en el ser humano (22).

FACTORES DE RIESGO

En los países de África Occidental con presencia de la enfermedad, el riesgo de infección se concentra en (1):

- El personal sanitario.
- Los familiares u otras personas que hayan estado en contacto estrecho con personas infectadas.
- Los integrantes del cortejo fúnebre y personal de las funerarias que hayan tenido contacto directo con el cuerpo del difunto como parte de las ceremonias de inhumación.
- Personas que hayan tenido contacto con la sangre de mamíferos tales como primates no humanos.
- En Colombia, donde no hay presencia del virus, el mayor riesgo lo pueden tener las personas que

viajen a los países con brote, quienes deberán hacer uso de las precauciones ya mencionadas.

RIESGO DE INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL ÉBOLA Y CÓMO EVITARLA

- El riesgo de infección por el virus del Ébola es extremadamente bajo, incluso si vive en zonas afectadas o ha viajado a ellas, siempre que no haya estado expuesto a líquidos corporales de una persona o un animal infectado, ya estén vivos o muertos.
- El contacto con líquidos corporales incluye el contacto sexual sin protección con los pacientes durante las siete semanas siguientes a su mejoría clínica.
- El contacto fortuito en lugares públicos con personas que aparentemente no están enfermas no transmite la enfermedad. Los afectados no transmiten el virus antes de mostrar síntomas.
- No puede contraer el virus del Ébola por manipular dinero o alimentos, ni por bañarse en una piscina. Los mosquitos no transmiten el virus del Ébola.
- El virus del Ébola no es muy estable y es sensible a la desinfección. Se elimina fácilmente con jabón, lejía, luz solar o con la sequedad. Con el lavado de la ropa en la lavadora se destruye el virus.
- El virus del Ébola sobrevive durante poco tiempo en superficies que están al sol o que se han secado.

El riesgo de infectarse con el virus Ébola de acuerdo con el tipo de contacto que se realice se resume en la siguiente tabla, en el que se ponen algunos ejemplos, **ver tabla 2** (67).

Tabla 2. Riesgo de infección con el virus del Ébola

NIVEL DE RIESGO	TIPO DE CONTACTO
Muy Bajo	Contacto casual con un paciente febril, contacto casual con individuos en cuidados ambulatorios o sometidos a autocuidados. Ejemplos: compartir una sala de estar o transporte público, tareas de recepcionista, etc.
Bajo	Contacto estrecho con un paciente febril, contacto estrecho con individuos sometidos a cuidados ambulatorios, contacto estrecho con individuos sometidos a autocuidados; individuos que realizan toma de muestras para el diagnóstico; individuos que realizan mediciones de la temperatura corporal o presión arterial.
Moderado	Estrecho contacto utilizando equipos de protección personal, con pacientes que tosen o vomitan, tienen hemorragias nasales o diarreas.
Alto	Contacto percutáneo, punción con agujas, exposición de mucosas a sangre contaminada con el virus, fluidos corporales, tejidos o muestras de laboratorio de pacientes gravemente enfermos y positivos.

ENFERMEDAD POR EL VIRUS DEL ÉBOLA EN TRABAJADORES DE SALUD

Un total de 521 trabajadores de la salud se sabe que fueron infectados con el virus del Ébola hasta el final del 27 de octubre de 2014, de los cuales 272 murieron, ver **tabla 3**.

Tabla 3. Enfermedad por el virus del Ébola en trabajadores de salud.

País	Casos	Muertes
Guinea	80	43
Liberia	299	123
Nigeria	11	5
Sierra Leona	127	101
España	1	0
Estados Unidos	3	0
Total	521	272

La OMS está llevando a cabo amplias investigaciones para determinar la causa de la infección en cada caso. Los primeros indicios apuntan a que una proporción sustancial de las infecciones se produjo fuera del contexto del tratamiento y la atención del Ébola. La prevención de la infección y garantía de calidad en el control están en marcha en cada unidad de tratamiento de Ébola en los tres países de intensa de transmisión. Al mismo tiempo, los esfuerzos exhaustivos están en curso para asegurar un amplio suministro de equipo de protección personal óptimo a todos los centros de tratamiento de Ébola, junto con la provisión de capacitación y directrices pertinentes para garantizar que todos los trabajadores sanitarios estén expuestos al nivel mínimo posible de riesgo (44).

BÚSQUEDA DE CONTACTOS

Se define como contacto a toda persona que haya tenido contacto con el virus Ébola en los 21 días anteriores a la aparición de los síntomas, en al menos una de las siguientes formas:

- Haber dormido en la misma casa.
- Haber tenido contacto físico directo con el paciente vivo o muerto durante la enfermedad.

- Haber tenido contacto físico directo con el paciente muerto en el funeral.
- Haber tenido contacto con sangre o fluidos corporales durante la enfermedad.
- Haber tocado la vestimenta o ropa de cama.
- Haber sido amamantado por el paciente (bebé).

Cuando se identifiquen individuos con clínica compatible con Enfermedad del Ébola y antecedentes epidemiológicos o viajeros fallecidos sin causa aparente con historia clínica compatible con Enfermedad del Ébola y antecedente epidemiológicos, se deberá proceder a la identificación y monitoreo de contactos aun cuando el diagnóstico confirmatorio esté pendiente. El monitoreo de contactos deberá realizarse por 21 días después de la última exposición conocida al virus Ébola.

Si el paciente con enfermedad compatible con Enfermedad del Ébola desarrolló síntomas en el avión, habrá de realizarse el contacto según el protocolo de Evaluación de Riesgo para enfermedades transmitidas en transporte aéreo (RAGIDA2, por sus siglas en inglés), el cual indica que se deberá realizar el seguimiento de contactos a todos aquellos pasajeros sentados en un asiento adyacente al paciente en todas las direcciones incluyendo al lado, delante, detrás, y también los asientos al otro lado del pasillo, así como a la tripulación a bordo. Si la limpieza de la aeronave es realizada por personal sin protección, también deberá considerarse como contacto. Los contactos deberán ser evaluados en el área designada dentro del aeropuerto, de acuerdo al plan de contingencia del aeropuerto.

Cuando entre los contactos se encuentren viajeros internacionales en tránsito, las autoridades nacionales deberán determinar la manera más aceptable y menos disruptiva para darles seguimiento. Si los viajeros considerados contactos continúan el viaje, se deberá informar a las autoridades del país receptor sobre la llegada de estos viajeros a los que habrá que hacer monitoreo por 21 días. La información a las autoridades del país al que se dirige el viajero puede realizarse directamente o bien a través de la OPS/OMS (4).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de los pacientes infectados por filovirus es inespecífica y difícil de distinguir de otras enfermedades endémicas, como el de la fiebre

de Lassa, la malaria, el cólera o la fiebre tifoidea. Los pacientes también pueden desarrollar de manera simultánea infecciones con otros patógenos, con lo que se complica aún más el diagnóstico (49).

El período de incubación asintomático del filovirus es de 2-21 días. La enfermedad se manifiesta repentinamente con síntomas como la gripe no específicos, incluyendo escalofríos, fiebre, mialgia y malestar general. Esto es seguido por letargia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, diarrea, tos, dolor de cabeza e hipotensión. Manifestaciones hemorrágicas varían en gravedad y se observan en el 30-50% de los pacientes. Estos incluyen una erupción maculopapular y sangrado de la mucosa, especialmente en el tracto gastrointestinal y genitourinario (38, 53).

En las formas graves y fatales, la muerte se produce entre 6 y 16 días después de la aparición de los síntomas como resultado de un choque hipotensivo y la insuficiencia de múltiples órganos, incluyendo el daño hepático y la insuficiencia renal (38, 50). Característicamente se observa en los casos fatales de la enfermedad una alta carga viral en la sangre, un marcado aumento de los neutrófilos en sangre, con una caída en el recuento de los linfocitos y plaquetas lo mismo que una coagulopatía (38, 51).

El virus Ebola y virus Marburg son detectables en la sangre sólo después de la aparición de los síntomas, más durante el estado febril. El antígeno viral y ácido nucleico se pueden detectar en sangre desde el 3 día hasta 7-16 días después de la aparición de los síntomas. Los anticuerpos IgM pueden aparecer tempranamente, 2 días después de la aparición de los síntomas y desaparecen entre 30 y 168 días después de la infección. Los anticuerpos IgG específicos pueden desarrollarse entre los 6 y 18 días después de la aparición de los síntomas y persisten durante un máximo de 3-5 años (38, 52).

Los signos y síntomas de la enfermedad del Ébola no son los mismos para todos los pacientes. Los síntomas de la enfermedad se caracterizan por la aparición súbita de fiebre superior a 38°C, dolor muscular, debilidad, escalofríos, cefalea y dolor de garganta, entre otros. Puede evolucionar con síntomas tales como dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, falla renal y hepática, exantema eritematoso maculopapular, síntomas neurológicos, disnea, aumento de la permeabilidad vascular (p.e. inyección conjuntival, edema) y hemorragias leves (p.e. petequias, epistaxis, sangrado de encías), o hemorragias graves

(p.e. hemorragias gastrointestinales). La muerte puede sobrevenir por shock hipovolémico o falla multiorgánico(4).

Algunas de las principales características de la fiebre hemorrágica causada por filovirus, incluyendo la coagulación intravascular diseminada, la disfunción vascular y el choque, también se observan en otras infecciones virales graves, como la fiebre hemorrágica del dengue y las infecciones bacterianas que causan shock séptico. En este último caso, estas características de la enfermedad ahora se sabe que no es causada directamente por las bacterias invasoras, sino que se produce indirectamente, a través de la liberación de macrófagos y las relacionadas con citocinas, quimiocinas y otros mediadores en respuesta a productos bacterianos, particularmente los lipopolisacáridos (29, 34).

La permeabilidad vascular y el aumento de la hipotensión característica de la fiebre hemorrágica causada por filovirus se cree que es secundaria a la infección viral de las células endoteliales, y en el caso de la infección por virus Ébola, se han atribuido a la glicoproteína soluble viral. Sin embargo, los mecanismos subyacentes de la alteración de la función vascular son de hecho similares al del shock séptico. Macrófagos humanos infectados con Zaire-Ébolavirus liberan mediadores tales como el óxido nítrico el cual causa pérdida del tono del músculo liso vascular, y los macrófagos infectados, ya sea con Ébolavirus o Marburgvirus liberan grandes cantidades de citoquinas, especialmente FNT alfa, que causa aumento de la permeabilidad endotelial (29, 35).

La coagulación intravascular diseminada que caracteriza tanto la fiebre hemorrágica causada por filovirus y el shock séptico se origina en la expresión de la superficie celular del factor tisular por los macrófagos. En la sepsis causada por bacterias Gram-negativas, la producción de factor tisular se induce a través de la acción de FNT alfa y otras citocinas proinflamatorias, a través de la vía factor nuclear kappa Beta (NF-kB). Del mismo modo la activación también puede ocurrir en la infección por filovirus, a través de la presencia de citoquinas circulatorias, pero además, Geisbert y sus colegas han demostrado que los macrófagos infectados por el virus generan un factor tisular en sus membranas celulares, liberando grandes cantidades de micropartículas de la membrana que llevan el factor tisular al plasma de los primates infectados no humanos. Los macrófagos son los principales objetivos de los filovirus, este hallazgo sugiere que los signos de coagulopatía deben estar presentes desde el inicio de

la infección. Marcadores de fibrinólisis como el dímero D, son detectables en el primer día en los primates no humanos infectados por el Zaire-Ébolavirus (29, 36).

El reciente éxito en la mitigación de la enfermedad en los animales a través de un tratamiento con un inhibidor recombinante del factor VIIa y factor tisular ha proporcionado evidencia adicional de las similitudes entre fiebre hemorrágica causadas por filovirus y el shock séptico. Un tercio de los animales tratados sobrevivieron, y en los otros, el tiempo de su muerte se alargó considerablemente (29, 37).

La interferencia con la activación de la coagulación no sólo reduce las manifestaciones de coagulopatía, también dio lugar a una disminución significativa en la producción de las citocinas proinflamatorias como la interleucina 6 y MCP-1, lo mismo que las concentraciones pico de los virus circulantes, 100 veces menor en los sobrevivientes, que en los animales no tratados. Estos resultados son consistentes de que la coagulación y la inflamación no son procesos separados, y que son componentes de una red compleja de respuestas a la infección. Ellos también muestran que, como en el caso de shock séptico, las respuestas del huésped a la infección pueden ser causadas por el filovirus, permitiendo el desarrollo de la enfermedad letal. Los hallazgos de que una reducción en la respuesta temprana de las citocinas proinflamatorias fue asociado con unos mejores resultados en pacientes con infección por el virus Ébola, sugieren que una solución pronta y enérgica de la respuesta proinflamatoria es protectora (29).

Los investigadores no entienden por qué algunas personas pueden recuperarse de la enfermedad del Ébola y otras no. Sin embargo, se sabe que los pacientes que mueren usualmente no han desarrollado al momento de la muerte una respuesta inmunológica significativa al virus (3).

DIAGNÓSTICO

Antes de establecer un diagnóstico de la enfermedad del Ébola hay que descartar el paludismo, la fiebre tifoidea, la Shigellosis, el cólera, la leptospirosis, la peste, las rickettsiosis, la fiebre recurrente, la meningitis, la hepatitis y otras fiebres hemorrágicas víricas. El médico primero debe descartar, mediante exámenes clínicos y de laboratorio, la presencia de éstas; de acuerdo a los resultados de las pruebas, especialmente si son negativas, deben verificarse los antecedentes de posible contacto con el virus, tales como viajes a zonas afectadas y contacto con personas

enfermas por Ébola. De acuerdo a la sintomatología clínica, se procede a realizar pruebas de laboratorio especializadas, bien sea para la detección del virus o de los anticuerpos contra este (1).

Las infecciones por el virus del Ebola solo pueden diagnosticarse definitivamente mediante distintas pruebas de laboratorio, a saber (4):

- Prueba de inmunoadsorción enzimática (ELISA).
- Pruebas de detección de antígenos.
- Prueba de seroneutralización.
- Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR).
- Aislamiento del virus mediante cultivo celular.

Los anticuerpos IgM pueden aparecer 2 días antes de iniciado los síntomas y desaparecer después de 3 a 6 meses. Los anticuerpos específicos IgG pueden aparecer entre el día 6 y 18 después del inicio de los síntomas y persistir por varios años. El RT-PCR detecta los virus generalmente entre 3 y 10 días después del inicio de los síntomas, **ver figura 12** (38).

Las muestras de los pacientes suponen un enorme peligro biológico, y las pruebas tienen que realizarse en condiciones de máxima bioseguridad.

Una vez se identifique un individuo con enfermedad compatible con enfermedad del Ébola, se deberá tomar muestra (sangre total y/o suero) para el diagnóstico. La muestra deberá ser tomada por personal de salud entrenado, extremando las medidas de bioseguridad, y con equipo de protección adicional (guantes, mascarillas, protectores oculares preferiblemente con visor anti-empañante, delantal o mandil impermeable y en lo posible desechable). Esta muestra idealmente deberá ser tomada en el hospital designado para el manejo de casos compatibles con enfermedad del Ébola y enviada al laboratorio nacional de referencia (4).

El tratamiento del paciente se inicia en forma empírica hasta tanto se reciba una confirmación definitiva.

Se destaca que la confirmación de infección por virus Ébola solo puede ser realizada en pacientes que ya han desarrollado síntomas. La confirmación por laboratorio no es posible durante el periodo de incubación.

Cuando se trate de un paciente fallecido con historia clínica y epidemiológica compatible con la enfermedad del Ébola, se sugiere tomar un hisopado oral. En estas situaciones, la autopsia está contraindicada (4).

Los hallazgos de laboratorio clínico incluyen leucopenia, trombocitopenia y enzimas hepáticas elevadas.

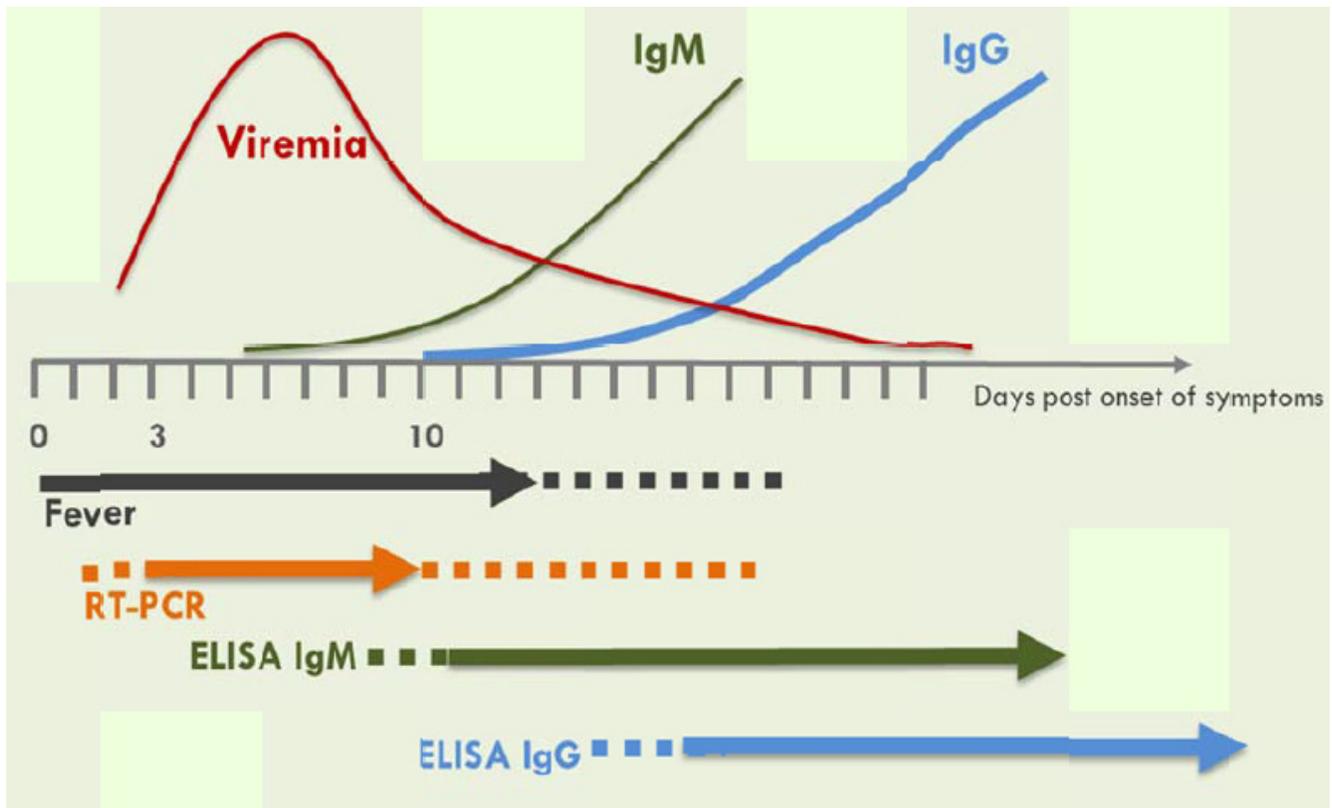


Figura 12. Diagnóstico por laboratorio de la Fiebre hemorrágica por filovirus.

TRATAMIENTO

Ante cualquiera de los síntomas que lo lleve a sospechar la enfermedad del Ébola se debe consultar de inmediato al establecimiento de salud más cercano. Asimismo, inmediatamente después de haber estado en una zona afectada por la enfermedad, y/o haya tenido contacto directo con una persona infectada, o con probabilidad de serlo.

La enfermedad del Ébola es una enfermedad grave, con una tasa de letalidad de hasta un 90% como se mencionó anteriormente. No existe un tratamiento específico aprobado que haya demostrado eficacia en el tratamiento de la enfermedad del Ébola, aunque se están evaluando nuevos tratamientos farmacológicos. Tampoco existe en la actualidad vacuna con licencia disponible para el uso en seres humanos o animales (4).

En la publicación del *New England Journal of Medicine* del 25 de Octubre de 2014 se menciona el caso de un paciente con enfermedad del Ébola complicada que requirió de UCI y cuyo manejo fue exitoso. El paciente contrajo la Enfermedad del virus del Ébola en Sierra Leona y fue trasladado a un centro de aislamiento

en Hamburgo, Alemania, para el tratamiento. Durante el curso de la enfermedad, tuvo numerosas complicaciones, incluyendo septicemia, insuficiencia respiratoria y la encefalopatía. El tratamiento de soporte intensivo consistió en la reposición de grandes cantidades de líquidos (aproximadamente 10 litros por día en el primeras 72 horas), terapia con antibióticos de amplio espectro y soporte ventilatorio. Las medidas anteriores resultaron en plena recuperación sin el uso de terapias experimentales. Este caso muestra los retos en el manejo de la Enfermedad del virus del Ébola y sugiere que la Enfermedad del virus del Ébola incluso severa puede ser tratada eficazmente con la rutina de cuidados intensivos (26).

Para el manejo de la enfermedad del Ébola se ha recomendado:

- Todo paciente con fiebre hemorrágica por Ébola debe ser hospitalizado y aislado, y en casos graves en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (1).
- Los pacientes con frecuencia están deshidratados y requieren rehidratación oral con soluciones que contengan electrolitos o por vía intravenosa cuando no tolera la vía oral. Cuando se logra corregir la deshidratación el riesgo de morir disminuye.

- Se deberá limitar los procedimientos invasivos tanto en casos confirmados de enfermedad del Ébola, como en pacientes bajo investigación por enfermedad del Ébola (4).
- Monitoreo de sus signos vitales especialmente la presión sanguínea.
- Administrar oxígeno si hay compromiso respiratorio con venturi o soporte con ventilación mecánica si las condiciones del paciente lo amerita.
- Ordenar antibióticos de manera correcta en caso de presentar infección agregada.

Existe un grupo de pacientes que sobreviven a la infección por el virus del Ébola, sin embargo, no se sabe por qué sobreviven.

Esto puede explicarse en parte debido a que en una población, la variabilidad genética es enorme y cada individuo responde de manera diferente a las infecciones (polimorfismo genético).

Lo mismo sucede con los sobrevivientes de esta enfermedad que logran recuperarse totalmente y ni siquiera son portadores persistentes del virus en su sangre; cuando éstos sobreviven no representan ningún peligro de contagio para la comunidad (18).

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Efectos en la maternidad

Las mujeres embarazadas suelen abortar y presentan abundante sangrado (3).

Efectos en lactancia

Dado que el virus se transmite a través del amamantamiento, se recomienda que no lacten las mujeres sintomáticas bajo investigación por enfermedad del Ébola o casos confirmados de enfermedad del Ébola. El virus se ha aislado de la leche materna de una paciente convaleciente 15 días después de la aparición de la enfermedad (3).

Actividades sexuales

Dado que el virus del Ébola pueden transmitirse por el semen hasta por siete semanas después de la recuperación del paciente, las autoridades de salud deberán recomendar a los hombres convalecientes

que se abstengan de actividades sexuales durante 3 meses tras la recuperación clínica o que utilicen preservativos (4).

Criterios para suspensión del aislamiento paciente

La duración de las precauciones de aislamiento del paciente deberán ser determinadas caso a caso, una vez que desaparezcan los síntomas y considerando la información de laboratorio (4).

Manejo de los casos por los servicios de salud

Reconociendo que los pacientes con sintomatología compatible con enfermedad del Ébola pueden ser detectados en diferentes niveles de atención del sistema de salud o en los puntos de entrada, en los que deberán ser manejados aplicando las precauciones estándares para el control de infecciones, se recomienda lo siguiente:

El paciente debe ser transferido y manejado en un establecimiento de salud designado el cual debe cumplir con las siguientes características:

- Condiciones para el aislamiento por contacto (**ver figura 13**).
- Provisión adecuada de equipos de protección personal.
- Personal de salud capacitado en prevención y control de infecciones.

Idealmente, se deberá mantener a los pacientes en habitaciones individuales; en caso de que esto no sea posible, se deberá colocar a los pacientes por cohortes, aislando por separado a aquellos en los que se haya confirmado la enfermedad del Ébola, de aquellos aún bajo investigación por enfermedad del Ébola (28).

El país deberá contar con un número de establecimientos de salud designados, que sea compatible con su administración geográfica y administrativa. En el caso que el país no cuente actualmente con hospitales designados para el aislamiento de pacientes que presentan síntomas compatibles con enfermedad del Ébola, se sugiere considerar utilizar aquellos servicios que ya fueron identificados para aislamiento de pacientes durante



Figura 13. Médicos sin fronteras llevando a un niño a aislamiento por sospecha de enfermedad del Ébola.

la pandemia por influenza y/o aquellos utilizados para aislamiento de pacientes con tuberculosis multirresistente.

Cuando se detecte un paciente con síntomas compatibles con enfermedad del Ébola en un avión o en las instalaciones aeroportuarias, se deberá evaluar por el personal de salud según el plan de contingencia del aeropuerto y luego transferirlo al hospital designado (4).

Traslado del paciente

El traslado del paciente con síntomas compatibles con enfermedad del Ébola al hospital designado deberá

ser realizado por profesional de salud capacitado y en un vehículo adecuado para el traslado de pacientes. En el vehículo solo deberá viajar el personal esencial para el cuidado del paciente.

Uso de equipo de protección personal durante el traslado:

- El personal de cuidado directo de paciente deberá utilizar guantes, batas impermeables, mascarillas quirúrgicas, protectores oculares (preferiblemente con visor anti-empañante) y zapatos cerrados, **ver figura 14**.
- El conductor no necesita utilizar equipo de protección personal a menos que este previsto un posible contacto directo con el paciente.



Figura 14. Protección personal durante el traslado de un paciente con Ébola.

Limpeza del vehículo utilizado para el traslado

Después de que el vehículo haya sido utilizado para el traslado deberá ser limpiado y posteriormente desinfectado con solución de hipoclorito al 0.05%. Los profesionales que realizan la limpieza deberán utilizar equipo de protección personal como guantes, batas impermeables, mascarillas quirúrgicas, protectores oculares preferiblemente con visor anti-empañante y zapatos cerrados (4).

HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS DEL PACIENTE QUE FALLECE POR ENFERMEDAD DEL ÉBOLA

Los hallazgos histopatológicos más característicos son vistos en el hígado, sin embargo estos hallazgos se superponen con muchas otras enfermedades hemorrágicas virales y no virales. La necesidad de distinguir infecciones por filovirus de otras fiebres hemorrágicas, especialmente en las zonas endémicas donde existen múltiples agentes virales hemorrágicos, es de suma importancia (38).

A pesar de que más de 3.000 casos fatales con infección documentada por filovirus han sido reconocidos en los últimos 40 años, las autopsias y biopsias postmortem han sido realizadas en un muy pequeño número de estos pacientes. Este número relativamente pequeño puede ser parcialmente atribuido a filovirus patógenos de la categoría A, los cuales tienen el potencial para ser transmitidos a los seres humanos que realizan las autopsias y necropsias. La transmisión puede ocurrir por inoculación percutánea (es decir, la lesión) y por la salpicación de las mucosas sin protección. En contraste, la transmisión por vía aerosol de los filovirus es muy controvertida; un estudio reciente en un laboratorio BSL-4 no encontró evidencia de transmisión por aerosol entre los primates no humanos (38, 39).

La fiebre hemorrágica de Marburg y la fiebre hemorrágica del Ébola deben ser consideradas en pacientes con los síntomas clínicos y antecedentes recientes a una zona endémica, particularmente durante la enfermedad o epidemia estacional. La sospecha clínica de infección por filovirus se basa en la historia clínica y síntomas de presentación los cuales pueden ser apoyados por histopatología mediante el uso de inmunohistoquímica (38, 40).

Resultados macroscópicos de las autopsias incluyen petequias o equimosis de la piel o de las mucosas y la hemorragia de los órganos internos. Sin embargo, estas características patológicas se ven en muchas otras enfermedades y plantean un amplio diagnóstico diferencial, que incluye rickettsias, bacterias, otros virus e incluso causas no infecciosas de la hemorragia. El diagnóstico más definitivo es posible por medio de pruebas de laboratorio, tales como PCR, ensayo inmunoenzimático ligado a la captura de enzimas (ELISA), el aislamiento del virus, IgM e IgG, histopatología, inmunohistoquímica y microscopía electrónica (38, 41).

En general, las características histopatológicas generales son similares en el virus de Marburg y las Infecciones por el virus de Ébola, observándose necrosis en muchos órganos, como el hígado, el bazo, riñón, gonadas, tracto gastrointestinal y endocardio.

Hígado

El hígado tiene los rasgos histopatológicos característicos de la mayoría de las infecciones por filovirus. La necrosis de hepatocitos oscila entre focal a generalizada, a menudo con un mínimo de inflamación. También se ha observado leve esteatosis e hiperplasia moderada de las células de Kupffer. En la enfermedad por el virus del Ébola, los espacios porta por lo general exhiben una amplia cariorrexis e infiltrados de células inflamatorias tipo mononucleares, **ver figura 15**.

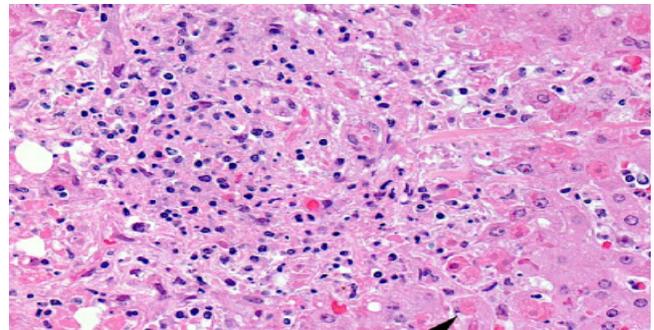


Figura 15. Hallazgos histopatológico en el hígado en un caso fatal de infección por virus del Ébola. Microfotografía a bajo aumento que muestra necrosis hepatocelular, dilatación y congestión sinusoidal. Note numerosas inclusiones intracitoplasmáticas eosinofílicas (flecha).

Los hepatocitos pueden mostrar característicamente eosinófilos intracelulares y virus filamentosos u oval, que se encuentran predominantemente en las zonas periportal y áreas circundantes de la necrosis (38).

Pulmón

El examen micróscopico de los pulmones de los casos de Ébola fatales muestra congestión focal, edema intraalveolar y hemorragia sin causar una inflamación apreciable (38), **ver figura 16**.

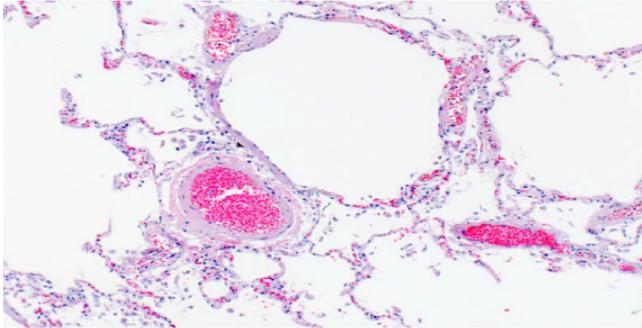


Figura 16. Hallazgos histopatológico en el pulmón en un caso fatal de infección por virus del Ébola. Imagen de baja potencia de pulmón muestra la congestión y la ausencia de infiltrado celular inflamatorio significativo.

La tinción inmunohistoquímica muestra antígenos virales en los macrófagos alveolares, células endoteliales, fibroblastos, células intersticiales y otros. A través de una cuidadosa revisión se puede observar inclusiones virales en los macrófagos intra-alveolares (38).

Bazo y los Ganglios Linfáticos

En la infección por el virus Ébola se observa depleción linfoide generalizada asociado con restos necróticos y apoptosis en el bazo y los ganglios linfáticos. La inmunotinción viral se ve a lo largo del bazo y consiste en células fagocíticas del sistema mononuclear, células dendríticas y fibroblastos, **ver figura 17** (38).

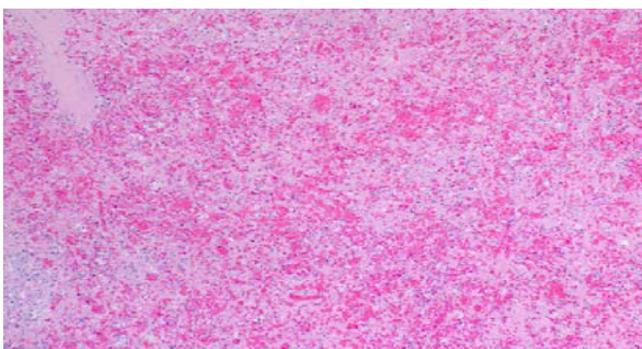


Figura 17. Hallazgos histopatológico en el bazo y ganglios linfáticos. Caso de infección por virus del Ébola con depleción linfoide generalizada grave y congestión.

Riñón

Los riñones muestran frecuentemente evidencia de necrosis tubular aguda con inflamación no significativa. Detritus apoptóticos son vistos con frecuencia en las áreas de tinción intersticial, **ver figura 18**. Estos hallazgos se correlacionan con estudios donde encontraron evidencia de virus en la orina por PCR (38).

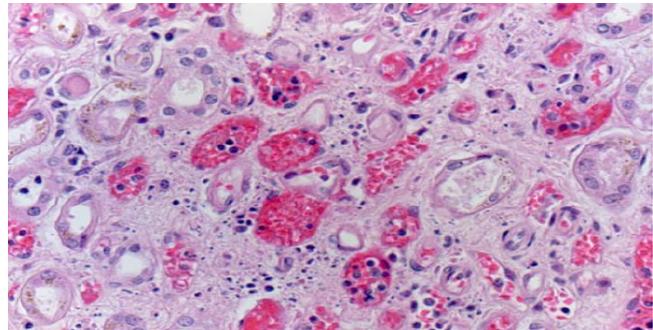


Figura 18. Hallazgos histopatológico en el riñón. Microfotografía mostrando congestión vascular y detritus cariorrético en un caso fatal de infección por virus del Ébola.

Médula ósea

Los cambios morfológicos en la médula ósea en la fiebre hemorrágica por Ébola son inespecíficos. Los hallazgos incluyen una médula ósea normocelular con necrosis focal.

En los casos de infección por el virus del Ébola, abundantes inclusiones en las células mononucleares, así como antígenos extracelulares se puede observar mediante el uso de la inmunohistoquímica.

El número de megacariocitos normal y la ausencia de inmunotinción en megacariocitos, apoyan la conclusión de que la trombocitopenia observada en estas infecciones no es debido a la reducción en la producción de las plaquetas, **ver figura 19** (38).

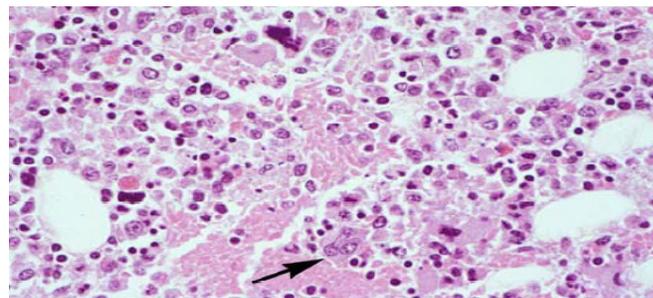


Figura 19. Hallazgos histopatológicos de la médula ósea en una infección por virus del Ébola. Médula ósea normocelular con megacariocito sin hallazgos especiales.

Tracto Gastrointestinal

En los casos de fiebre hemorrágica por Ébola, el tracto gastrointestinal muestra infiltración mononuclear focal leve en la lámina propia.

Mediante el uso de inmunohistoquímica, antígenos virales pueden ser vistos dentro de las células mononucleares de la lámina propia de la mucosa gástrica, intestino delgado y colon.

Estos hallazgos se correlacionan con la transmisión de humano a humano, ver **figura 20** (38).

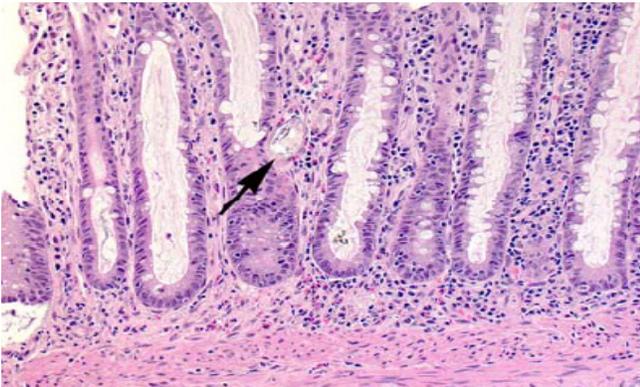


Figura 20. Hallazgos histopatológicos en el tracto gastrointestinal. Microfotografía mostrando infiltrado inflamatorio leve en la lámina propia del intestino delgado.

Testículos

No se observó inflamación significativa en el tejido testicular de un caso de infección por el virus del Ébola. La tinción inmunohistoquímica de antígenos virales fue observada focalmente dentro de los túbulos seminíferos, ampliamente en el endotelio, y en los coágulos de fibrina de los vasos sanguíneos. Los coágulos de fibrina asociados con los antígenos de Ébola en el testículo y otros tejidos apoyan la conclusión de que la trombocitopenia es probablemente un resultado del consumo de plaquetas.

La microscopía electrónica mostró numerosas partículas del virus Ébola en las células intersticiales, endotelio y monocitos. El virus del Ébola fue detectado después de la aparición de la enfermedad en el semen hasta 82 días después y con el virus de Marburg hasta 13 semanas después. Estos hallazgos, junto con la transmisión sexual reportada en el último estudio indican que estos virus se transmiten sexualmente. La presencia de antígenos virales en los túbulos seminíferos apoya la posibilidad de transmisión sexual del filovirus, ver **figura 21** (38).

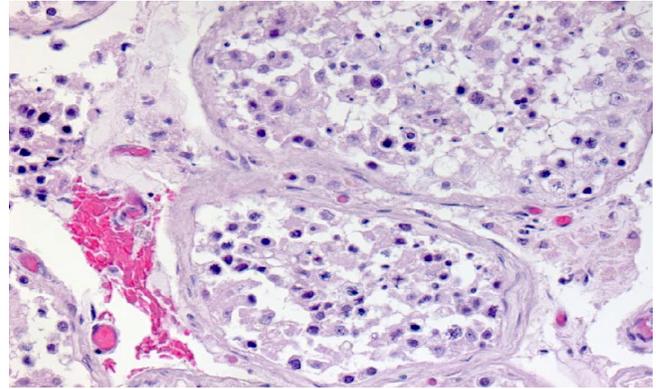


Figura 21. Características histopatológicas e inmunohistoquímicas en el testículo de un caso fatal de Infección por el virus de Ébola. Microfotografía mostrando congestión intersticial y túbulos seminíferos sin cambios histológicos significativos.

Corazón y el Sistema Nervioso Central

Daño morfológico miocárdico en los casos de autopsia en infección por el virus del Ébola y MARV no es significativo. La inmunohistoquímica muestra abundante antígenos extracelulares endocárdico y endotelio, ver **figura 22**.

El examen histológico del SNC en fiebre hemorrágica por Ébola nunca se ha realizado, y está limitada a la fiebre hemorrágica por el virus Marburg, con sólo dos casos reportados en la literatura.

Los pacientes fueron descritos con encefalitis subaguda; histológicamente, el cerebro mostró panencefalitis con nódulos gliales y una leve infiltración linfocítica perivascular (38).

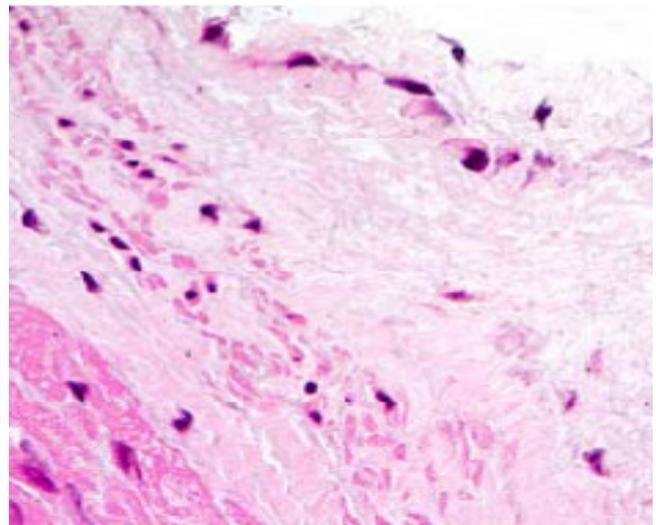


Figura 22. Hallazgos histopatológicos en el corazón. Endocardio con histopatología no significativa.

Piel

En las fiebres hemorrágicas por los virus del Ébola y virus de Marburg, signos de diátesis hemorrágicas son vistos comúnmente en la piel y las membranas de las mucosas. No se observa ictericia en estos pacientes. Las manifestaciones cutáneas suelen aparecer 4-5 días después de la aparición de los síntomas iniciales.

Los cambios histopatológicos en el tejido de la piel son mínimos y consisten principalmente en diversos grados de edema dérmico, hemorragia focal, así como la inflamación de las células endoteliales y necrosis. Los trombos de fibrina son raros y la necrosis vascular está ausente. La inmunohistoquímica revela abundantes antígenos en células dendríticas de la epidermis, células endoteliales, fibroblastos y tejido conectivo.

Los antígenos virales pueden ser también detectados en el epitelio de glándulas sudoríparas y sebáceas. Mediante el uso de microscopía electrónica, inclusiones víricas y partículas virales se pueden ver dentro de las células endoteliales y el tejido conectivo, **ver figura 23** (38).

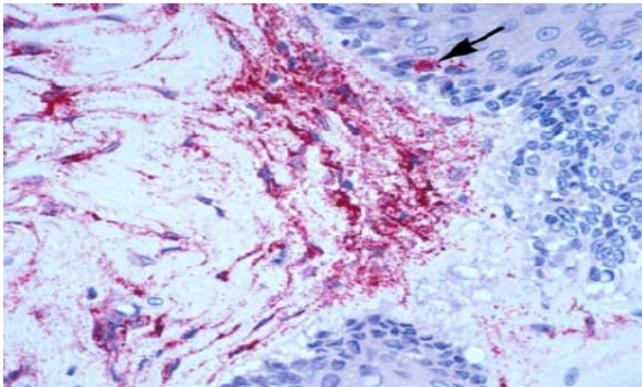


Figura 23. Hallazgos histopatológicos en la piel. Cantidades extensas de antígenos del virus del Ébola son vistos principalmente dentro de los fibroblastos en la dermis. Note la rara inmunotinción de una célula dendrítica en el epitelio de la superficie (flecha).

EL ÉBOLA COMO ARMA BIOLÓGICA

El virus Ébola es uno más de los agentes que potencialmente pueden ser usados en acciones de bioterrorismo. Esto obedece a su gran virulencia y a la particularidad de diseminarse rápidamente mediante el contacto de persona a persona. A esto hay que agregar, las limitadas posibilidades para su prevención y tratamiento (19).

Este virus podría ser usado para generar miedo o pánico en la población, por lo que la información correcta y oportuna es la mejor defensa para prevenir que la población se sobresalte ante una amenaza. El Centro para el Control de Enfermedades (CDC) actualizó recientemente la lista de agentes infecciosos que pueden ser usados en actos de guerra biológica o terrorismo, éstos incluyen: el de la viruela, el ántrax, la peste y los virus causantes de fiebres hemorrágicas, como el Ébola; este último seguirá siendo una amenaza devastadora para la humanidad, hasta en tanto no mute a una forma menos virulenta, o cuando el hombre sea capaz de desarrollar una inmunidad genética o adquirida mediante un inmunógeno.

En el último decenio del siglo pasado, la fiebre hemorrágica por Ébola se encontró, por primera vez, en cuatro países distintos. El conocimiento de sus particularidades epidemiológicas, los aspectos clínicos de esta enfermedad, las pruebas de laboratorio para su diagnóstico precoz y las medidas de control de los brotes han mejorado en forma significativa como resultado de la experiencia obtenida en los brotes ocurridos en África. La respuesta internacional ante los brotes de esta enfermedad puede servir de modelo para el control de otras enfermedades transmisibles (62).

MEDIDAS DE PREVENCIÓN

La vía principal de transmisión persona a persona de la enfermedad del Ébola es a través del contacto directo o indirecto con fluidos corporales y hemáticos. La transmisión a los trabajadores de salud ha ocurrido cuando no se han implementado adecuadamente las medidas de prevención y control de infecciones (4).

Por las razones anteriores la principal forma de prevenirlo es evitar el contacto con la sangre y secreciones tanto de las personas que han sido diagnosticadas con el virus, como de primates no humanos procedentes de África y que presenten sintomatología.

En las zonas de África Occidental en donde ahora está la enfermedad, las personas que entran en contacto con enfermos deben utilizar guantes, tapabocas, petos que las aislen totalmente del contacto con el virus, y se está incentivando el evitar los rituales funerarios en los cuales se entra en contacto con las secreciones y sangre de las personas fallecidas (1).

Entre las medidas preventivas se tiene (3):

- Control sanitario de animales, sacrificio en condiciones seguras de los animales infectados e incineración de los cadáveres.

- Evitar el contacto con animales y humanos infectados o sus cadáveres o con materiales contaminados, si no se puede evitar el contacto, reducir al mínimo imprescindible el número de trabajadores expuestos y mantener un registro del personal que entra en contacto. Además, seguir unas adecuadas prácticas de higiene como el lavado de manos con agua y jabón al comenzar y finalizar la jornada laboral, después de quitarse el guante y tras el contacto con elementos contaminados; evitar la exposición de heridas abiertas, cubriéndolas con apósitos estériles e impermeables. Utilizar los equipos de protección personal y retirada de los mismos de forma adecuada.
- Evitar procedimientos que generen polvo o aerosoles.
- El personal de medios de transporte público seguirá las recomendaciones de las autoridades sanitarias.
- Notificación de los casos en investigación y de los casos confirmados a los Servicios de Salud Pública.
- Para la manipulación y el transporte de pacientes o muestras se seguirá el procedimiento que establezcan las autoridades sanitarias.
- En el ámbito sanitario se deberán adoptar las precauciones estándar, las precauciones de transmisión por contacto, por gota y aérea para el manejo de los pacientes en investigación y confirmados mientras dure los síntomas de la enfermedad. También cumplir con lo establecido para la prevención de lesiones causadas por instrumentos cortantes y punzantes en el sector sanitario y hospitalario. Además, se deben seguir los procedimientos que establezcan las autoridades sanitarias competentes (3).

Precaución estándar

No siempre es posible identificar de forma precoz casos de la enfermedad del Ébola, porque los síntomas iniciales pueden ser no específicos. Por esta razón, es importante que los trabajadores de salud apliquen las precauciones estándar de manera consistente con todos los pacientes sin tener en cuenta su diagnóstico y en todo momento durante su práctica de trabajo. Estas precauciones estándar incluyen:

- Lavado de manos.
- Manipulación segura de instrumentos cortopunzantes.
- Uso de equipo de protección personal de acuerdo al riesgo.
- Limpiar y desinfectar derrames de secreciones, medio ambiente y los equipos de seguridad reutilizables.

Precauciones en el contacto directo con el paciente

- Restringir el número de personal dedicado al cuidado del paciente.
- Limitar el número de visitas.
- Mantener un libro de registro tanto del personal a cargo del cuidado del paciente como de las visitas.
- Uso de equipo de protección personal tanto por parte del personal de salud como las visitas.
- Lavado de manos.
- Uso de mascarillas quirúrgicas, protectores oculares preferiblemente con visor anti-empañante, delantal impermeable, guantes y zapatos cerrados, antes del ingreso a la habitación del paciente.
- Retirar el equipo de protección personal antes de salir del área de aislamiento. Se deberá tener especial cuidado en el momento de remover el equipo de protección personal para evitar contacto con los ojos y las mucosas.
- Designar personal dedicado a la supervisión del uso correcto del equipo de protección personal tanto en el personal de salud como en las visitas.
- En general, se recomienda utilizar equipo de protección personal desechables. Cuando no sea posible obtener, o no se cuente con equipos desechables, los siguientes ítems pueden ser reutilizados después de proceder con su desinfección:
 - Protectores oculares: deberán ser lavados previamente con agua y jabón y posteriormente desinfectados con alcohol al 70%.
 - Delantales o batas impermeables que no pueden ser enviadas a la lavandería del hospital deberán ser desinfectados con hipoclorito al 0.05%, **ver figura 24**.



Figura 24. Desinfección de batas impermeables.

Limpieza del ambiente hospitalario y del hogar con pacientes sintomáticos compatibles con la enfermedad del Ébola

- Utilizar guantes, batas y zapatos cerrados para la limpieza y desinfección de superficies con sangre y/o fluidos corporales.

En el hogar:

- Si un paciente desarrolla síntomas en el hogar antes de ser aislado, deberá desinfectarse el hogar.
- La vestimenta del paciente y de la cama deberá ser incinerada.

Desinfección del ambiente:

- Limpiar las superficies con sangre u otros fluidos corporales con agua y detergente antes de proceder a la desinfección.
- La desinfección se deberá realizar con solución de hipoclorito al 0.05%.

En el hospital:

- Tanto la ropa de cama como la vestimenta del paciente deberán ser colocadas en una bolsa antes de su lavado y encaminada por canales separados a la lavandería del hospital donde habrá personal debidamente protegido.
- Se desaconseja el lavado a mano de esta ropa.

Manejo de residuos en el ámbito hospitalario:

- Los objetos cortopunzantes deben ser desechados en contenedor resistente a punción. Estas cajas deben ser desechadas cuando alcance el 75% de su capacidad.

- Todos los residuos sólidos no cortopunzantes debe ser desechados en bolsas plásticas apropiadas para desecho de residuos hospitalarios.
- Todos los residuos sólidos y cortopunzantes de pacientes bajo investigación y confirmados para enfermedad del Ébola deben ser incinerados.

Disposición segura de cadáveres:

- El cadáver deberá mantenerse íntegro y se deberá limitar su manipulación.
- Reconociendo la existencia de rituales y prácticas funerarias profundamente arraigadas en diferentes contextos culturales y religiosos, es crucial asegurar la eliminación segura de los cadáveres para limitar la propagación del virus del Ébola. El cadáver no deberá ser embalsamado. El mismo deberá ser desinfectado con solución de hipoclorito al 0.5%, colocado en bolsas mortuorias resistentes a la filtración de líquidos, las cuales deberán ser debidamente cerradas y colocadas en un féretro cerrado antes de ser sepultado.

- El personal para el manejo y disposición de cadáveres deberá ser designado, equipado, entrenado y supervisado por las autoridades nacionales de salud pública a fin de que realicen el manejo de cadáveres bajo condiciones de bioseguridad. Durante la manipulación y disposición del cadáver, el personal deberá utilizar el equipo de protección personal en todo momento, el cual incluye guantes, capucha, overol, batas impermeables, mascarillas quirúrgicas, protectores oculares preferiblemente con visor anti-empañante y zapatos cerrados, **ver figura 25 (4)**.

Control del virus del Ébola de Reston en animales domésticos

No hay ninguna vacuna para animales contra el *Reston Ébolavirus* (RESTV). Se considera que la limpieza y desinfección regulares con hipoclorito sódico u otros detergentes de las granjas de cerdos y monos son eficaces para inactivar el virus. Si se sospecha que se ha producido un brote, los locales deben ponerse en cuarentena inmediatamente.



Figura 25. Manejo de cadáver con Ébola bajo condiciones de bioseguridad.

Para reducir el riesgo de transmisión al ser humano puede ser necesario sacrificar a los animales infectados, supervisando estrechamente la inhumación o incineración de los cadáveres. La restricción o prohibición del movimiento de animales de las granjas infectadas a otras zonas puede reducir la propagación de la enfermedad.

Como las infecciones humanas han estado precedidas de brotes por RESTV en cerdos y monos, el establecimiento de un sistema activo de vigilancia de la sanidad animal para detectar casos nuevos es esencial con el fin de alertar de forma temprana a las autoridades veterinarias y de salud pública (22).

DESINFECTANTES (3)

Las sustancias con las cuales se han logrado inactivar el virus son:

- Hipoclorito sódico al 2% (dilución 1:100, lejía).
- Disolventes lipídicos.
- Ácido peracético al 5%.
- Alcohol metílico.
- Éter.
- Glutaraldehído al 2%.
- Propiolactona.
- Desoxicolato sódico.
- Formaldehído y paraformaldehído.
- Ácido acético al 3% (pH 2,5).
- Algunos detergentes.

SEGURIDAD EN EL PERSONAL SANITARIO (3)

Las recomendaciones para el personal de salud que está involucrado en el manejo de pacientes con enfermedad del Ébola son:

- Protección de las manos: doble guante de protección.
- Protección ocular: pantalla facial o gafas de montura integral, **ver figura 26**.
- Protección respiratoria: mascarilla autofiltrante FFP2 (**ver figura 27**) o filtro P2, preferiblemente mascarilla autofiltrante FFP3 o filtro P3 en procedimientos que generen bioaerosoles (p.e. aspiración del tracto respiratorio, intubación o broncoscopia).

- Ropa de protección frente agentes biológicos de cuerpo completo o parcial (bata desechable impermeable de manga larga que cubra la ropa de calle hasta los pies o equivalente).
- Calzado de trabajo categoría II (impermeable o cobertura equivalente), **ver figura 28**.



Figura 26. Protección ocular.



Figura 27. Mascarilla autofiltrante FFP2 que debe ser utilizado cuando se atiende paciente con Ébola.



Figura 28. Calzado de trabajo categoría II (impermeable).

- Las personas que trabajan en laboratorio de contención 4 con cabina de seguridad biológica clase II deberán llevar trajes especiales de una sola pieza, a presión positiva y suministro de aire filtrado por filtro absoluto, **ver figura 29**.



Figura 29. Cabina de seguridad biológica.

SEGURIDAD EN EL LABORATORIO

Quienes trabajan en el laboratorio también corren riesgo. Las muestras tomadas para el diagnóstico de personas o animales con infección presunta o confirmada por el virus del Ebola deben ser manipuladas por personal especializado y procesarse en laboratorios adecuadamente equipados. Los principales riesgos en el laboratorio son:

- La inoculación accidental con material cortante o punzante.
- La exposición respiratoria a aerosoles infecciosos y gotas.
- El contacto directo con la piel lesionada o las membranas mucosas.

Los especímenes o muestras infecciosas son sangre, suero, orina, secreciones respiratorias y de la garganta, el semen y los órganos u homogeneizados de las muestras procedentes de humanos o animales infectados o sus cadáveres (22).

Las muestras clínicas se deben procesar en una cabina de seguridad biológica clase II utilizando prácticas de nivel de bioseguridad 3. Se requieren las prácticas y la contención de un nivel 4 de bioseguridad cuando se realiza el aislamiento y cultivo del virus y cuando se manipulen animales inoculados. Todas las actividades con material infeccioso deben llevarse a cabo en una cabina de seguridad biológica clase II en combinación

con un traje de presión positiva, o dentro de una cabina de seguridad biológica de clase III, **ver figura 29**. La centrifugación de materiales infectados debe llevarse a cabo en recipientes cerrados colocados en cubetas de seguridad sellados, o en rotores que se descarguen en una cabina de seguridad biológica.

La integridad de los trajes de presión positiva debe ser revisada de forma rutinaria para detectar fugas. El uso de agujas, jeringas y otros objetos afilados debe ser estrictamente limitado. Las heridas abiertas, cortes, rasguños y rozaduras se deben cubrir con apósitos impermeables. Del laboratorio no debe salir nada sin descontaminar (3).

RECOMENDACIONES GENERALES DE LA OMS EN LOS VIAJES A LAS ZONAS AFECTADAS

El riesgo de infección para los viajeros es ínfimo mientras no tenga contacto directo, puesto que la transmisión de persona a persona se deriva del contacto directo con los líquidos o secreciones corporales de un paciente infectado y no por hablar o por toser. Las recomendaciones generales para los viajeros a zonas afectadas por la enfermedad del Ébola son:

- Los viajeros deben evitar todo contacto con pacientes infectados.
- El personal de salud que viaje a las zonas afectadas debe acatar rigurosamente las orientaciones sobre el control de la infección recomendadas por la OMS.
- Las personas que hayan estado en zonas con casos recientemente notificados deben conocer los síntomas de la infección y solicitar atención médica al primer signo de la enfermedad.
- Se aconseja a los médicos que atiendan a viajeros que hayan regresado de zonas afectadas y que presenten síntomas compatibles con la enfermedad por el virus del Ébola, lo reporten de inmediato a la autoridad sanitaria (1).

Información para los viajeros

A la luz de la evolución del brote y de las recomendaciones internacionales publicadas, las autoridades nacionales, deberán informar y asesorar a los viajeros que deseen dirigirse hacia los países con

transmisión documentada del virus Ébola, sobre la oportunidad de realizar el viaje, las características de la enfermedad y vías de transmisión y las medidas de protección personal (4).

RIESGO DE INFECCIÓN EN COLOMBIA

El riesgo es bajo, la probabilidad de que en Colombia se presenten casos importados, está asociada al ingreso de personas infectadas provenientes de los países con transmisión, y que puedan eventualmente desarrollar la enfermedad en el país; por ello, los servicios de salud, y en especial, los hospitales nacionales y los localizados en áreas de alto flujo turístico, deberán tomar las medidas de protección para la atención de casos compatibles por el riesgo de transmisión de persona a persona.

El riesgo de infección para viajeros es muy bajo ya que las infecciones en humanos se producen por el contacto directo con fluidos corporales y secreciones de pacientes infectados, sobre todo en hospitales (transmisión nosocomial) y por procedimientos poco seguros como son el uso de material médico contaminado (jeringuillas, agujas) o por la exposición sin protección a los fluidos corporales contaminados.

En Suramérica y en concreto Colombia, teniendo en cuenta la forma de transmisión de la enfermedad y la escasa relación con el país, el riesgo de aparición de casos importados se considera muy bajo. Sin embargo, no se puede descartar la llegada de algún caso, por lo que los profesionales de salud pública y los clínicos deben estar alerta cuando vean a pacientes con síntomas clínicos compatibles procedentes de zonas donde está teniendo lugar el brote. Existe también la posibilidad de que personal sanitario de origen español desplazado a los distritos afectados tuviera una exposición de riesgo y/o desarrollara síntomas clínicos compatibles y fuera trasladado a nuestro país (20).

En Colombia el Ministerio de Salud y Protección Social ha establecido los siguientes parámetros y conductas en caso de enfermedad Ébola importado.

Para el desarrollo de las actividades de vigilancia epidemiológica se tendrán en cuenta lo siguiente:

DEFINICIONES:

Definición de caso: personas que cumplan con cuadro clínico y nexo epidemiológico compatible con Enfermedad por el Virus del Ébola (EVE). Los casos deben clasificarse en sospechosos o confirmados, así:

- **Caso sospechoso:** cualquier persona viva con fiebre de más de 38 °C en adultos y mayor de 37,5 °C en niños entre 0 y 12 años, o persona con muerte de origen desconocido y que en los últimos 21 días haya:
 - Tenido contacto con persona sospechosa o confirmada de presentar EVE ó
 - Residido o viajado a sitio donde la transmisión de EVE es activa ó
 - Manipulado directamente murciélagos o primates no humanos procedentes de zonas con transmisión activa del virus.
- *Caso confirmado:* casos sospechosos con pruebas de laboratorio diagnósticas confirmatorias para infección por el virus del Ébola, procesadas en los laboratorios de los Centros de Referencia designados por la OMS para Colombia.

Definición de contactos: aquella persona viva que cumple con al menos uno de los siguientes criterios:

- Exposición percutánea o de membranas mucosas a sangre o fluidos de un paciente con EVE, incluyendo líquido seminal, sin Elementos de Protección Personal (EPP) adecuados.
- Procesamiento de sangre o fluidos corporales de un paciente confirmado con EVE sin EPP apropiado o precauciones estándares de bioseguridad.
- Haber tocado la vestimenta o ropa de cama de un paciente con EVE, sin EPP adecuados.
- Haber sido amamantado por un paciente con EVE.
- Contacto físico directo con un paciente o un cadáver sospechoso o confirmado de EVE sin EPP.
- Persona quien ha convivido con un paciente sospechoso o confirmado de EVE.
- Otro contacto cercano con pacientes con EVE en los centros de salud o la comunidad (contacto cercano se define como: estar aproximadamente a 1 metro de un paciente con EVE o dentro de la habitación del paciente por un período prolongado de tiempo (por ejemplo, personal de salud, los miembros del hogar).

Exposición desconocida: persona quien estuvo en un país con transmisión del virus del Ébola en los últimos 21 días y que no cumple con ninguno de los criterios anteriores.

INVESTIGACIÓN DE CASOS DE EVE EN COLOMBIA

El único criterio para considerar el inicio de una investigación de un caso de EVE es el cumplimiento estricto de su definición. Es importante no olvidar la integralidad de la historia clínica y la importancia de los antecedentes para la detección de casos. Si se detecta algún caso con sospecha clínica y nexos epidemiológico, se debe activar de inmediato el plan de contingencia específico de la institución prestadora de servicios.

La investigación se desarrolla teniendo en cuenta las siguientes actividades:

1) Notificación inmediata del caso: esta debe realizarse paralelamente al Centro Nacional de Enlace (CNE) a través del siguiente correo electrónico: cne@minsalud.gov.co (teléfono 3213946552) y al Equipo de Respuesta Inmediata (ERI) del Instituto Nacional de Salud al correo electrónico: eri@ins.gov.co, ante la sospecha de un posible caso de EVE. La notificación debe efectuarse en la ficha de datos básicos bajo el Código 607.

2) Manejo del caso intrahospitalario: cuando se sospeche EVE se debe activar el plan de contingencia específico que incluya: activación de alertas y alarmas, cadena de llamadas, activación de los protocolos de atención o control de transmisión por EVE, activación del Comité Hospitalario de Emergencias, verificación de capacidades de respuesta en servicios esenciales como hospitalización, unidades de cuidados intensivos (UCI), laboratorio clínico, entre otros. El área de salud ocupacional informará a la ARL respectiva y verificará la estricta aplicación de medidas de bioseguridad del personal sanitario. El Comité de Control de Infecciones se encargará de la seguridad de los pacientes. En la atención de un caso sospechoso de EVE se debe asegurar en todo momento el correcto uso de elementos de protección personal.

Si el caso sospechoso llega a una IPS se deberá notificar al CRUE, para su posterior remisión a los centros definidos en la red de servicios del departamento o distrito para su atención.

3) Recolección de información para la investigación de caso: con el propósito de orientar la investigación y el seguimiento a casos y contactos, se utilizará la encuesta que se adjunta (ver Anexo 1).

La citada encuesta será diligenciada por el personal tratante de la institución seleccionada como de referencia para EVE, con el fin de disminuir el número

de nuevos contactos con el paciente. La encuesta diligenciada se remitirá de manera inmediata al Centro Nacional de Enlace del Ministerio de Salud y Protección Social a través del siguiente correo electrónico: cne@minsalud.gov.co y al Instituto Nacional de Salud, correo electrónico: eri@ins.gov.co.

Manejo intrahospitalario del paciente

En Colombia se atenderán los casos y contactos en las IPS designadas, y por tanto, estas deben contar con el personal capacitado para el manejo de casos de EVE en condiciones de bioseguridad.

Otras recomendaciones:

Se requiere fortalecer y aplicar las siguientes indicaciones al atender contactos y casos, independientemente de los signos y síntomas con que se presenten:

- Todo contacto y caso que desarrolle síntomas compatibles con EVE, debe ser trasladado al área de aislamiento en la IPS designada, en habitaciones de aislamiento individual, idealmente que cuenten con presión negativa, lo cual es un indicador indirecto de la capacidad instalada de estas instituciones.
- Restringir el ingreso de personal no esencial a las áreas de atención de pacientes con fiebre hemorrágica.
- Contar con un sistema de registro tanto del personal a cargo del cuidado del paciente como de las visitas efectuadas.
- El aislamiento requerido para este evento es estándar y contacto, en aquellos casos de realizar procedimientos que generen aerosoles, se utilizará aislamiento aéreo (Mascarilla N95).

Uso de Equipos de Protección Personal por el personal de salud y de visitantes.

- Retirar el EPP antes de salir del área de aislamiento.
- Realizar frecuente lavado de manos.
- Designar personal dedicado a la supervisión del uso correcto del EPP.
- Asignar personal exclusivo, clínico y no clínico, a las áreas de atención de pacientes con fiebre hemorrágica.

- Exigir que, antes de entrar en las habitaciones o áreas de aislamiento de pacientes, todos los visitantes y trabajadores de salud usen rigurosamente equipo de protección personal y se higienicen las manos según protocolo de lavado de manos.
- Asegurar la limpieza regular y rigurosa del entorno, la descontaminación de superficies y equipos, y el manejo de la ropa de cama sucia y los desechos hospitalarios.
- Garantizar el procesamiento seguro de las muestras de laboratorio de los pacientes con fiebre hemorrágica presunta o confirmada.
- Seguir las recomendaciones de la OMS sobre:
 - Ubicación de los pacientes, asignación de personal y visitantes.
 - Limpieza del entorno y manejo de la ropa de cama.
 - Higiene de las manos, equipo de protección personal y otras precauciones.
 - Inyección segura y manejo de objetos punzocortantes.
 - Limpieza del entorno y manejo de la ropa de cama.
 - Manejo de desechos y residuos hospitalarios.

En general, todas las instituciones prestadoras de servicios de salud deben acatar mínimo lo determinado en el Manual de Inscripción de Prestadores de Habilitación de Servicios de Salud de la Resolución 2003 de 2014, en lo relacionado con la detección, prevención y reducción de riesgos de infección establecido en el Estándar de Procesos Prioritarios para TODOS LOS SERVICIOS (páginas 30 y 31). Esta información está disponible en: http://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%202003%20de%202014.pdf.

Se debe contar con procedimientos, guías o manuales que orienten la medición, análisis y acciones de mejora para educar al personal asistencial y visitantes en la aplicación de precauciones de aislamiento estándar, normas de bioseguridad en los servicios, con especificaciones de elementos y barreras de protección, según cada uno de los servicios y el riesgo identificado; uso y reúso de dispositivos médicos, manejo y gestión integral de los residuos generados en la atención de salud y otras actividades; asepsia y antisepsia en relación con planta física, equipo de salud, paciente, instrumental y equipos.

La IPS que atienda contactos y casos de EVE debe cumplir con lo determinado en la Resolución 4445 de 1996 en relación con la ubicación temporal de cadáveres y cumplir con las condiciones y requerimientos de protección personal.

TRASLADO DE CASOS A LAS IPS DESIGNADAS

Se utilizarán los siguientes medios de transporte para el traslado de casos de EVE así:

Terrestre

- Los casos sospechosos o confirmados que lleguen a los aeropuertos internacionales serán trasladados bajo la coordinación de los CRUE a la IPS designada con las medidas de bioseguridad para el manejo de estos casos.
- Se recomienda trasladar al paciente en una camilla con aislamiento portátil y en las ambulancias definidas para este fin.
- Para garantizar la seguridad y el libre tránsito de la ambulancia, se recomienda el acompañamiento de un vehículo de la fuerza pública.

Aéreo

El MSPS en coordinación con el Centro Nacional de Recuperación de Personal de la Fuerza Aérea Colombiana, definirán las acciones correspondientes para el traslado aéreo de casos.

RECOLECCIÓN DE LA MUESTRA

- La muestra será recolectada durante el proceso de atención de los casos sospechosos de EVE en las IPS designadas por la DTS para el manejo de estos casos, una vez el individuo se encuentre aislado.
- Los tubos para la recolección deben ser plásticos y con sistema al vacío; una vez recolectada la muestra con todos los elementos y medidas de protección requeridas, se debe sostener el tubo que contiene la muestra con un paño absorbente impregnado de hipoclorito de sodio al 0,5% para eliminar cualquier remanente de sangre.
- El volumen de las muestras a enviar no debe superar los 50 ml, por eso la recomendación es remitir dos tubos con muestra.

- Es importante recordar que la desinfección de los elementos utilizados durante el proceso se debe realizar con solución de hipoclorito al 0.5%.
- Cuando se trate de un paciente fallecido sospechoso de EVE, la autopsia está contraindicada y solo se sugiere tomar un hisopado oral.
- Por la virulencia del patógeno no se deben almacenar muestras o contra muestras procedentes de casos sospechosos en las IPS y/o laboratorios departamentales.

AISLAMIENTO ESTÁNDAR

No siempre es posible identificar de forma precoz casos de EVE, porque los síntomas iniciales pueden ser no específicos. Por esta razón, es importante que los trabajadores de salud apliquen las precauciones estándar de manera consistente con todos los pacientes – sin tener en cuenta su diagnóstico – y en todo momento durante su práctica de trabajo. Estas precauciones estándares incluyen:

- Lavado de manos.
- Manipulación segura de instrumentos punzo-cortantes.
- Uso de elementos de protección personal (EPP) de acuerdo al riesgo.
- Limpiar y desinfectar derrames de secreciones, medio ambiente y los equipos de seguridad reutilizables.
- Aislamiento de contacto directo con el paciente
- Restringir el número de personal dedicado al cuidado del paciente.
- Limitar el número de visitas.
- Mantener un libro de registro tanto del personal a cargo del cuidado del paciente como de las visitas.
- Uso de EPP tanto por parte del personal de salud como las visitas.
- Lavado de manos.
- Uso de mascarillas quirúrgicas, protectores oculares-preferiblemente con visor anti-empañante, delantal impermeable, guantes y zapatos cerrados, antes del ingreso a la habitación del paciente.
- Retirar el EPP antes de salir del área de aislamiento.

Se deberá tener especial cuidado en el momento de remover el EPP para evitar contacto con los ojos y las mucosas.

- Designar personal dedicado a la supervisión del uso correcto del EPP tanto en el personal de salud como en las visitas.
- En general, se recomienda utilizar EPP desechables. Cuando no sea posible obtener, o no se cuente con equipos desechables, los siguientes ítems pueden ser reutilizados después de proceder con su desinfección:
 - Protectores oculares: deberán ser lavados previamente con agua y jabón y posteriormente desinfectados con alcohol al 70%.
 - Delantales o batas impermeables que no pueden ser enviadas a la lavandería del hospital deberán ser desinfectados con hipoclorito al 0.05%.

Manejo de cadáveres

Cuando se trate de un paciente fallecido que cumple con criterios de caso de EVE, se sugiere tomar muestra de hisopado oral para realizar la confirmación post-mortem del caso. En estas situaciones la autopsia está contraindicada.

Recomendaciones:

- El cadáver deberá mantenerse íntegro y se deberá limitar su manipulación por parte de personal que no tenga los elementos de protección personal necesarios. Durante la manipulación y disposición del cadáver, el personal deberá utilizar el EPP en todo momento, el cual incluye guantes, capucha, overol, batas impermeables, mascarillas quirúrgicas, protectores oculares con visor anti-empañante y zapatos cerrados.
- El cadáver no deberá ser embalsamado ni realizarse ningún tratamiento adicional.
- Deberá ser desinfectado con solución de hipoclorito al 0.5%, colocado en bolsas mortuorias resistentes a la filtración de líquidos, las cuales deberán ser debidamente cerradas y colocadas en un féretro cerrado antes de ser sepultado.
- Se recomienda la incineración en los casos que

se pueda realizar con las normas de bioseguridad adecuadas.

- Durante la manipulación y disposición del cadáver, el personal deberá utilizar el EPP en todo momento, el cual incluye guantes, capucha, overol, batas impermeables, mascarillas quirúrgicas, protectores oculares (preferiblemente con visor anti-empañante) y zapatos cerrados.
- El personal para el manejo y disposición de cadáveres deberá ser supervisado por las autoridades sanitarias.
- En el caso de muertes domiciliarias, es importante capacitar a los funcionarios encargados de realizar las actas de inspección de cadáver en relación a la indagación de antecedentes de viaje recientes para casos que fallecen por muerte sin causa aparente.
- En caso de que se establezca que un fallecido cumple los criterios de caso para EVE, debe activarse el plan de contingencia específico para el manejo de cadáveres con muerte sospechosa de EVE, que inicia con la notificación del caso al Centro Nacional de Enlace y al INS. Dicho plan de contingencia debe ser formulado por el Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses, con el acompañamiento del Ministerio de Salud y Protección Social y el INS. Las Direcciones Territoriales de Salud y las Seccionales de Medicina Legal adoptarán dichos planes de contingencia, cuyo propósito principal será evitar la transmisión del evento. (xx)

VACUNA CONTRA EL ÉBOLA

La primera vacuna contra el Ébola se podría disponer en el 2015. En el mes de noviembre de 2014 comenzaron en Suiza los ensayos clínicos con humanos de dos vacunas candidatas contra el virus Ébola, que en su último brote en África occidental ha afectado a más de 20.000 personas y causado la muerte en por lo menos la mitad de ellas.

Si bien la noticia fue bien recibida, expertos de todo el mundo no dejan de preguntarse por qué apenas ahora, si la fiebre del Ébola se conoce desde hace cuarenta años y las dos vacunas se empezaron a desarrollar hace tres lustros.

Se trata de la **NIAID/GSK**, desarrollada por la farmacéutica Glaxo Smith Kline y que ya está siendo probada con voluntarios en Estados Unidos, Reino Unido y Mali. La otra vacuna es la **VSV-EBOV**, producida en Canadá, cuyo gobierno donó un importante lote del producto a la OMS de Ginebra.

Las voces más optimistas, entre las que están los productores de las vacunas, esperan que a mediados de marzo del 2015 se conozcan los resultados de los ensayos. De ser favorables, el mundo contará con la primera vacuna contra el Ébola.

En su edición del 7 de octubre de 2014, la prestigiosa revista *The New England Journal of Medicine* planteó en su editorial que la vacuna contra este mal era una **“urgente prioridad internacional”**, haciendo eco al comité de expertos de la OMS.

En dicha reunión, cerca de 70 científicos, algunos de ellos provenientes de los países afectados por el virus, llamaron la atención ante la “indolencia original de los países desarrollados” frente al tema, cuyo potencial de afectación terminó acelerando, finalmente, la búsqueda de una vacuna.

En ese sentido, François Audet, Director del Observatorio Canadiense de Crisis y Ayuda Humanitaria, ha señalado que como el virus venía afectando solo al continente africano, no se avanzó en este sentido. “No tenemos vacuna porque los países de la comunidad internacional no habían sido afectados”.

Expertos de la Asociación Americana de Epidemiología coinciden con este análisis y señalan que “si la crisis generada por el virus hubiera comenzado en un sitio distinto a África, hace rato se habría logrado fabricar una vacuna o un remedio contra el Ébola”.

La misma Margaret Chan, Directora de la OMS (**ver figura 30**), afirmó durante el discurso de apertura del Comité Regional para el Pacífico Occidental en Manila (Filipinas), que no se había invertido lo suficiente para buscarle una cura a esta enfermedad y que la OMS había denunciado el problema.

“Nunca había visto afirmó Chan una enfermedad infecciosa que contribuyera tan fuertemente al fracaso de los Estados y pusiera de relieve las desigualdades sociales y económicas. Los ricos tienen la mejor atención y a los pobres se les deja morir”, **ver figura 31**.



Figura 30. Dra. Margaret Chan, Directora de la OMS.



Figura 31. Manejo de paciente con enfermedad del Ébola en Liberia y Estados Unidos.

RESUMEN

- El virus del Ebola causa en el ser humano la enfermedad homónima antes conocida como fiebre hemorrágica del Ebola.
- Los brotes de enfermedad por el virus del Ebola tienen una tasa de letalidad que puede llegar al 90%.
- Los brotes de la enfermedad del Ébola se producen principalmente en aldeas remotas de África central y occidental, cerca de la selva tropical.
- El virus es transmitido al ser humano por animales salvajes y se propaga en las poblaciones por transmisión de persona a persona.
- Se considera que los huéspedes naturales del virus son los murciélagos frugívoros de la familia *Pteropodidae*.
- No hay tratamiento específico, ni vacuna para las personas ni los animales en la actualidad, sin embargo actualmente se está trabajando en dos vacunas: **NIAID/GSK**, desarrollada por la farmacéutica GlaxoSmithKline y la **VSV-EBOV**, producida en Canadá, que pueden estar listas para el 2015.

BIBLIOGRAFÍA

1. ABC de la enfermedad del Ébola. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Julio 2014:1-3.
2. Ledermann W. Ébola: Corta y reciente historia de un joven virus. Rev Chil Infect Edición aniversario 2003; 113-114.
3. Ministerio del Empleo y Seguridad Social de España. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. 21 de Agosto de 2014:1-6.
4. Organización Mundial de la Salud. Organización Panamericana de la Salud. Enfermedad por el virus del Ébola, implicaciones de la introducción en las Américas. Corrección 13 de agosto del 2014:1-15.
5. Public Health England. Information on Ebola. June 2014:1-3.
6. Peters CJ, Sánchez A, Feldmann H, Rollin P, Nichol S, Ksaizek TG. Filo viruses as emerging pathogens. Semin Virol 1994; 5:147-154.
7. Georges-Courbot MC, Sanchez A, Lu CY et al. Isolation and phylogenetic characterization of Ebola viruses causing different out breaks in Gabon. Emerg Infect Dis 1997; 3: 59-62.
8. Peters J. Biosafety and emerging infections: Key issues in the prevention and control of viral hemorrhagic fevers clearancespecial pathogens branch/division of viral and rickettsial diseases national center for infectious diseases/centers for disease control and prevention. Proceedings of the 4th National Symposium on Biosafety 1600 Clifton Road Atlanta, GA 30333.
9. Sullivan NJ, Sanchez A, Rollin PE, Yang ZY, Nabel GJ. Development of a preventive vaccine for Ebola virus infection in primates. Nature 2000; 408: 605-609.
10. Sullivan NJ, Geisbert TW, Geisbert JB, Xu L, Yang ZY, Roederer M, Koup RA, Jahrling PB, Nabel GJ. Accelerated vaccination for Ebola virus haemorrhagic fever in non-human primates. Nature 2003; 424: 681-684.
11. Kittigul L, Suankeow K, Sujirarat D, Yoksan S. Dengue hemorrhagic fever: knowledge, attitude and practice in Ang Thong Province, Thailand. Southeast Asian J Trop Med public Health 2003; 34(2): 385-392.
12. Fisher-Hoch SP, Brammer TL, Trappier SG et al. Pathogenic potential of filoviruses: role of geographic origin of primate host and virus strain. J Infect Dis 1992; 166: 753-763.
13. Meissner F, Maruyama T, Frensch M, Hessel AJ, Rodriguez LL, Geisbert TW, Jahrling PB, Burton DR, Parren PW. Detection of antibodies against the four subtypes of Ebola virus in sera from any species using a novel antibody-phage indicator assay. Virology 2002; 300(2): 236-243.
14. Ludwig B, Kraus FB, Allwinn R, Doerr HW, Preiser W. Viral zoonoses-a threat under control? Intervirology 2003; 46(2):71-78.
15. Kaiser J. Conservation biology: Ebola, hunting push ape populations to the brink. Science 2003; 300: 232.
16. Georges AJ, Leroy EM, Renaut AA, Benissan CT, Nabis RJ, Ngoc MT et al. Ebola hemorrhagic fever outbreaks in Gabon, 1994-1997: epidemiologic and health control issues. J Infect Dis 1999; 179 Suppl 1: S65-75.
17. World Health Organization. Outbreak of Ebola haemorrhagic fever, Uganda, August 2000-January

2001. *Wkly Epidemiol Rec* 2001; 76: 41-46. <http://www.who.int/wer/pdf/2001/wer7606.pdf>
18. Mupere E, Kaducu OF, Yoti Z. Ebola haemorrhagic fever among hospitalized children and adolescents in northern Uganda: epidemiologic and clinical observations. *Afr Health Sci* 2001;1(2): 60-65.
 19. Bronze MS, Greenfield RA. Therapeutic options for diseases due to potential viral agents of bioterrorism. *Curr Opin Investig Drugs* 2003; 4(2): 172-178.
 20. Ministerio de Sanidad. Servicios Sociales e Igualdad de España. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Brote de fiebre hemorrágica por el virus de Ébola en varios distritos de Guinea (Conakry) 7 de abril de 2014:1-3.
 21. Manjarrez Hernández A, Gavilanes Parra S, Vega Franco L. *Rev Mex Pediatr* 2003; 70(6): 299-302.
 22. Organización Mundial de la Salud. Enfermedad del Ébola: Nota descriptiva n°103 Abril de 2014.
 23. Peters C. J. Fiebre Hemorrágica por los virus Marburg y Ébola. En: Mandell G, Bennett J, Dolin R. *Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica*. Editorial Panamericana Médica. Quinta Edición 2.000. Pp. 2218-2221.
 24. Leroy E. M., Gonzalez J-P, Baize S. Ebola and Marburg haemorrhagic fever viruses: major scientific advances, but a relatively minor public health threat for Africa. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 964-976.
 25. WHO Ebola Response Team. Ebola Virus Disease in West Africa - The First 9 Months of the Epidemic and Forward Projections. *N Engl J Med* 2014;371(16):1481-1495.
 26. 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;25 de October:1-5.
 27. Feldmann H. Ebola - A Growing Threat? *N Engl J Med* 2014; 371(15):1375-1378.
 28. Wolz A. Face to Face with Ebola - An Emergency Care Center in Sierra Leone. *N Engl J Med* 2014;371(2):1081-1083.
 29. Mahanty S, Bray M. Pathogenesis of filoviral haemorrhagic fevers. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:487-98.
 30. Baize S, Leroy EM, Georges-Courbot MC, et al. Defective humoral responses and extensive intravascular apoptosis are associated with fatal outcome in Ebola virus-infected patients. *Nat Med* 1999; 5:423-26.
 31. Baize S, Leroy EM, Georges AJ, et al. Inflammatory responses in Ebola virus-infected patients. *Clin Exp Immunol* 2002; 128: 163-68.
 32. Leroy EM, Baize S, Debre P, Lansoud-Soukate J, Mavoungou E. Early immune responses accompanying human asymptomatic Ebola infections. *Clin Exp Immunol* 2001; 124:453-60.
 33. Van Dissel JT, van Langevelde P, Westendorp RG, Kwappenberg K, Frolich M. Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet* 1998; 351:950-53.
 34. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348:138-50.
 35. Stroher U, West E, Bugany H, Klenk HD, Schnittler HJ, Feldmann H. Infection and activation of monocytes by Marburg and Ebola viruses. *J Virol* 2001; 75:11025-33.
 36. Osterud B. Tissue factor expression by monocytes: regulation and pathophysiological roles. *Blood CoagulFibrinolysis* 1998; 9(suppl 1): S9-14.
 37. Geisbert TW, Hensley LE, Jahrling PB, et al. Treatment of Ebola virus infection with a recombinant inhibitor of factor VIIa/tissue factor: a study in rhesus monkeys. *Lancet* 2003; 362:1953-58.
 38. Zaki SR. Tissue and cellular tropism, pathology and pathogenesis of Ebola and Marburg Viruses. 2014:1-75.
 39. Zaki SR, Shieh WJ, Greer PW, et al. A novel immunohistochemical assay for the detection of Ebola virus in skin: implications for diagnosis, spread, and surveillance of Ebola hemorrhagic fever. *Commission de Lutte contre les Epidémies à Kikwit. J Infect Dis* 1999; 179:36-47.
 40. Zaki SR, Paddock CD. *Viral Diseases. In Pulmonary Pathology, (1st edn), Zander DS, Farver CF (eds). Churchill Livingstone Elsevier, 2008; 245-286.*
 41. Towner JS, Rollin PE, Bausch DG, et al. Rapid diagnosis of Ebola hemorrhagic fever by reverse transcription-PCR in an outbreak setting and assessment of patient viral load as a predictor of outcome. *J Virol* 2004; 78:4330-4341.
 41. Manual de Bioseguridad para Laboratorios. Organización Mundial de la Salud (OMS). 3ª ed., 1993.

42. Niveles de riesgo y condiciones de bioseguridad en el laboratorio clínico. Manual de la Asociación Argentina de Microbiología, coordinado por Ana María Casimiro. 1ª ed., Buenos Aires, 2005.
43. Dolcini G. Niveles de riesgo biológico de los virus Área de Virología – FCV-UNCPBA2009:1-4.
44. World Health Organization. Ebola Response Roadmap Situation Report. 29 October 2014:1-10.
45. Leroy EM, Baize S, Volchkov VE, et al. Human asymptomatic Ebola infection and strong inflammatory response. *Lancet* 2000; 355: 2210-2215.
46. Ebihara H, Rockx B, Marzi A, et al. Host response dynamics following lethal infection of rhesus macaques with Zaire ebolavirus. *J Infect Dis* 2011; 204: S991-999.
47. Brauburger K, Hume AJ, Mühlberger E, et al. Forty-five years of Marburg virus research. *Viruses* 2012; 4: 1878-1927.
48. Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, et al. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. *Nature* 2005; 438: 575-576.
49. Bagcchi S. Ebola haemorrhagic fever in West Africa. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 375.
50. Dixon MG, Schafer IJ; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ebola viral disease outbreak-West Africa, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63: 548-551.
51. Bwaka MA, Bonnet MJ, Calain P, et al. Ebola hemorrhagic fever in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: clinical observations in 103 patients. *J Infect Dis* 1999; 179:S1-7.
52. Rowe AK, Bertolli J, Khan AS, et al. Clinical, virologic, and immunologic follow-up of convalescent Ebola haemorrhagic fever patients and their household contacts, Kikwit, Democratic Republic of the Congo. *J Infect Dis* 1999; 179: 28–35.
53. Ligon BL. Outbreak of Marburg hemorrhagic fever in Angola: a review of the history of the disease and its biological aspects. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16: 219-224.
54. Takada A, Kawaoka Y. The pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever. *Trends Microbiol* 2001;9: 506-511.
55. Hensley LE, Alves DA, Geisbert JB, et al. Pathogenesis of Marburg Hemorrhagic fever in cynomolgus macaques. *J Infect Dis* 2011; 204: S1021–1031.
56. Fritz EA, Geisbert JB, Geisbert TW, et al. Cellular immune response to Marburg virus infection in cynomolgus macaques. *Viral Immunol* 2008; 21: 355-363.
57. Schnittler HJ, Feldmann H. Marburg and Ebola hemorrhagic fevers: does the primary course of infection depend on the accessibility of organ-specific macrophages? *Clin Infect Dis* 1998; 27:404-406.
58. Geisbert TW, Jaax NK. Marburg hemorrhagic fever: report of a case studied by immunohistochemistry and electron microscopy. *Ultrastruct Pathol* 1998; 22: 3-17.
59. Basler CF, Amarasinghe GK. Evasion of interferon responses by Ebola and Marburg viruses. *J Interferon Cytokine Res* 2009; 29: 511-520.
60. Wauquier N, Becquart P, Padilla C, et al. Human fatal zaire ebola virus infection is associated with an aberrant innate immunity and with massive lymphocyte apoptosis. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4: e837.
61. Hensley LE, Geisbert TW. The contribution of the endothelium to the development of coagulation disorders that characterize Ebola hemorrhagic fever in primates. *Thromb Haemost* 2005; 94: 254-261.
62. Lozano A. Bioterrorismo. Manual Práctico de Toxicología en Medicina Crítica. Primera Edición 2015. Editorial HUN. Pp. 486-508.
63. <http://intrinsicoyespectorante.blogspot.com.es/2014/07/el-joven-cientifico-que-descubrio-el.html>.
64. Organización Mundial de la Salud. Enfermedad por el virus del Ebola. Nota descriptiva n.º103. Abril de 2014.
65. <http://internacional.elpais.com/internacional/2014/10/15/actualidad/1413389502656484.html>.
66. http://es.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9dicos_Sin_Fronteras.
67. <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-el-instituto/fd-comunicacion/fd-noticias/NOTA-INFORMATIVA-riesgos-ebola.pdf>.
68. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos para la preparación y respuesta ante la eventual introducción de casos de enfermedad por el virus del Ébola (EVE) en Colombia. Octubre de 2014.