



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**Virus Ébola: patógeno emergente y futuro
tratamiento de la enfermedad**

Autor: María Moreno Rodríguez

Fecha: 13 de junio de 2019

Tutor: Concepción Pintado García

RESUMEN

El virus Ébola es un patógeno emergente que pertenece a la familia *Filoviridae* y al género *Ebolavirus* en el que encontramos seis especies, siendo *Sudan ebolavirus* y *Zaire ebolavirus* las dos especies causantes de los brotes. Es un virus filamentoso, envuelto, de simetría helicoidal y posee un genoma de RNA monocatenario negativo. Es el agente etiológico de la enfermedad por el virus Ébola (EVE), descubierta en 1976 en Zaire, actual República Democrática del Congo, en una aldea cercana al río Ébola, que dio nombre al virus. La enfermedad es endémica en el continente africano donde se han producido diversos brotes, siendo el de 2014-2016 el más significativo hasta el momento, por la magnitud que alcanzó. La EVE es una zoonosis que afecta ocasionalmente a humanos y sus hospedadores naturales son los murciélagos de la fruta, que la transmiten directamente al hombre o a otros animales salvajes como antílopes, monos o simios, que posteriormente son transmitidos al hombre. Los brotes se originan por la diseminación del virus persona-persona, ya sea por contacto directo con fluidos u órganos de un enfermo, por vía sexual o durante la gestación. La enfermedad generalmente comienza con una sintomatología inespecífica y evoluciona rápidamente, con síntomas gastrointestinales, que pueden derivar en complicaciones hemorrágicas y neurológicas. Su letalidad es muy elevada pero su transmisibilidad es bastante baja, por lo que se puede interrumpir la transmisión con medidas de control muy básicas. En cuanto al tratamiento, aún no existen fármacos aprobados para esta enfermedad, pero se están investigando nuevas moléculas, a la vez que se trabaja por demostrar la eficacia y seguridad frente al virus que poseen otras ya existentes. A su vez, también se están desarrollando diversas vacunas para prevenir los brotes de la enfermedad, y se espera que para la próxima década ya se hayan aprobado varias.

ABSTRACT

The Ebola virus is an emerging pathogen that belongs to the family *Filoviridae* and the genus *Ebolavirus* in which we find six species, being *Sudan ebolavirus* and *Zaire ebolavirus* the two species that cause outbreaks. It is a filamentous enveloped virus with helical symmetry and it has a negative single-stranded RNA genome. It is the etiological agent of the Ebola virus disease (EVD), discovered in 1976 in Zaire, now Democratic Republic of the Congo, in a village near the Ebola River, which gave its name to the virus. The disease is endemic in the African continent, where several outbreaks have occurred, with the 2014-2016 outbreak being the most significant so far, due to the magnitude it reached. EVD is a zoonotic disease that occasionally affects humans and its natural hosts of the virus are the fruit bats; they are able to transmit it directly to humans or to other wild animals like antelopes, monkeys or apes, which then transmit the disease to humans. Outbreaks occur through human-to-human transmission, either by direct contact with secretions or organs from infected humans, through sexual transmission or during pregnancy. The disease usually begins with non-specific symptoms, and rapidly evolves with gastrointestinal symptoms. Eventually it can lead to neurological and hemorrhagic complications. EVD has an elevated lethality rate, but its transmissibility is quite low, so transmission can be avoided by using the most basic control measures. In terms of treatment of the EVD, there are no approved drugs yet but new molecules are being studied for this purpose. Also, existing drugs are being tested in order to demonstrate their efficacy and security against the disease. Likewise, in order to avoid the outbreaks, several vaccines are being developed, and it is expected that some of them will be approved over the next decade.

INTRODUCCIÓN

El virus Ébola es un patógeno emergente que pertenece al género *Ebolavirus*, englobado en la familia *Filoviridae* junto a otros dos géneros: *Marburgvirus* y *Cuevavirus*^[1]. El nombre de esta familia proviene del Latín *filum*, que significa hilo o filamento, reflejando así la morfología que presentan estos virus vistos al microscopio electrónico^[2].

Dentro del género *Ebolavirus* encontramos seis especies distintas: *Täi Forest ebolavirus* (TAFV), previamente conocido como “*Côte d’Ivoire ebolavirus*”, *Reston ebolavirus* (RESTV), *Sudan ebolavirus* (SUDV), *Bundibugyo ebolavirus* (BDBV), *Zaire ebolavirus* (EBOV), y la recientemente descubierta, *Bombali ebolavirus* (BOMV), detectada únicamente en murciélagos y aún se desconoce si posee la capacidad de afectar a humanos o a otras especies animales^[3,4]. Del TAFV sólo se conoce un caso de infección no mortal en humanos, aunque dadas las tasas de mortalidad de esta especie de Ébola en chimpancés, debería ser considerado potencialmente patógeno para el hombre. Por último el RESTV fue descubierto en Filipinas, y puede infectar a humanos pero sin llegar a causar enfermedad ni muerte cuando se trata de adultos sanos, aunque no se posee información sobre otros grupos de población más susceptibles, como embarazadas, niños o inmunodeprimidos; por ello la OMS decidió considerar al RESTV como potencialmente patógeno para humanos^[5].

En cuanto a su estructura, el virus Ébola posee un genoma RNA monocatenario (ssRNA) negativo, es envuelto, filamentosos y de simetría helicoidal, con una longitud media de 1200 nm y un diámetro de aproximadamente 80 nm. En el centro de la partícula se encuentra la nucleocápside, formada por el RNA enrollado alrededor de las proteínas del virus y, a su vez, rodeando a la nucleocápside, se encuentra una envuelta lipoprotéica que proviene de las células del hospedador al que infecta^[6,7].

El RNA contiene una secuencia de siete genes (Figura 1) que se disponen siguiendo un patrón específico: nucleoproteína (NP), cofactores de la polimerasa (VP35 y VP40), glicoproteína (GP), activadores de la transcripción (VP30 y VP24) y la RNA polimerasa RNA dependiente (RdRp o proteína-L), sin la cual el RNA del virus no podría transcribirse a mRNA^[8,9].



Figura 1. Organización del genoma del virus Ébola de 3'a 5' representando las siete proteínas estructurales^[9].

La replicación del genoma y la transcripción del mRNA se ha podido estudiar gracias a técnicas como los sistemas de microgenomas, que permiten manejar el virus bajo condiciones de bioseguridad de nivel 1 ó 2. Dicha técnica consiste en crear un genoma del virus en miniatura en el que los genes que causan la virulencia son eliminados y sustituidos por un gen reportero, como el de la luciferasa, que es expresado en células de mamífero. Esto supone un gran avance a nivel técnico, ya que el manejo de virus Ébola con capacidad infecciosa está restringido al nivel 4 de bioseguridad por el peligro que conlleva^[10].

El proceso de infección vírica (Figura 2), comienza con la adhesión entre el peplómero de la GP, es decir, la parte de la glicoproteína que sobresale de la envuelta del virión, y su diana, situada en la célula hospedadora TIM-1, también conocida como HAVCR1. A continuación, el virus penetra en el interior de la célula mediante un proceso de endocitosis por medio de macropinosomas y al acidificarse el endosoma, se favorece la eliminación del cap de glicanos de la glicoproteína GP_{1,2} por las catepsinas del hospedador, permitiendo así la interacción entre GP y la proteína Niemann-Pick C1 (NPC1); este proceso desemboca en la fusión de la membrana del virus con la del endosoma de la célula^[9,11].

Se cree que el virus Ébola puede inducir esta macropinocitosis gracias a la gran cantidad de fosfatidilserina, un fosfolípido que normalmente se encuentra en la cara interna de la bicapa lipídica celular, pero cuando se produce la apoptosis, se transloca a la cara externa actuando como señal para que las células fagocíticas reconozcan estos cuerpos apoptóticos y los internalicen para su posterior eliminación mediante macropinosomas. El virus Ébola es reconocido por las células fagocíticas como un cuerpo apoptótico, incorporándose rápidamente a su interior y evitando los factores de inmunidad, tanto celular como humoral.

Este mecanismo no es el único por el cual el virus evita este proceso ya que, gracias a su estructura filamentosa, es capaz de doblarse creando una especie de bolsillos que impiden la interacción de los anticuerpos con su receptor en la superficie vírica. Este receptor también se encuentra protegido por el cap de glicanos de la GP, siendo otro impedimento para que sea reconocido e interactúe con los anticuerpos del hospedador. Además, la glicoproteína también presenta dominios altamente glicosilados que impiden el correcto acceso de los anticuerpos a sus posibles epítopos, impidiendo el proceso de neutralización [12].

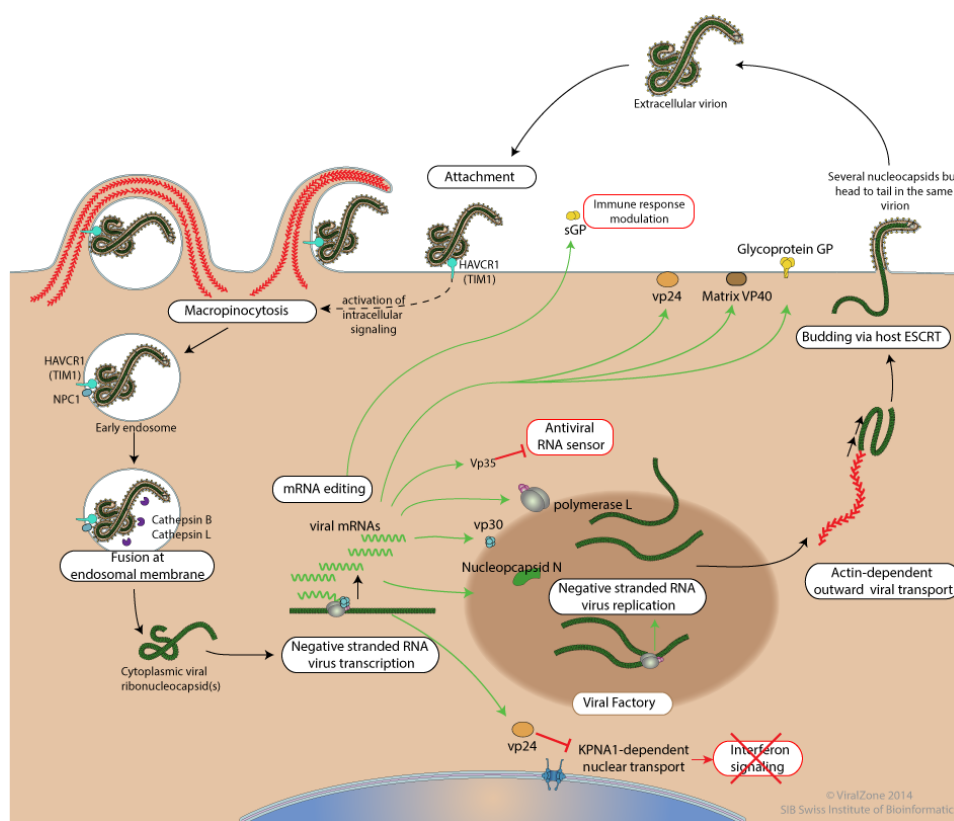


Figura 2. Fases de la replicación citoplasmática del virus Ébola. *Image available from ViralZone: <https://viralzone.expasy.org/5016>.*

Tras su incorporación al interior celular, la cápside del virus se elimina gracias a diversos factores como la actividad GTPasa, la acidificación del endosoma, la presencia de varios marcadores endosomales y el uso de canales iónicos de calcio. El genoma se libera al citoplasma y comienza así la transcripción de las proteínas víricas. El ssRNA de polaridad negativa del virus Ébola necesita de su propia polimerasa, la proteína-L, así como de la nucleoproteína y de los cofactores VP30 y VP35 para poder formar mRNAs monocistrónicos poliadenilados, utilizando posteriormente la maquinaria celular para llevar a cabo su traducción, y formar las proteínas tanto estructurales como no estructurales [9,11].

El cuarto gen empezando por el extremo 3' del genoma del virus codifica tres proteínas. La primera es la glicoproteína de superficie (GP) que, mediante la enzima furina se escinde en dos

subunidades, GP₁ y GP₂, que se combinan formando heterodímeros y luego se agrupan en forma de trímeros, constituyendo las espículas de la superficie del virión (peplómeros) siendo responsables de la fusión de membranas y de la fijación del virus. Esta glicoproteína es el principal factor de patogenicidad y, al ser la única proteína de superficie, constituye una potencial diana de cara al tratamiento de esta enfermedad. Por otro lado, las otras dos proteínas que se sintetizan a partir de este gen son la glicoproteína secretada soluble (ssGP) y la glicoproteína secretada (sGP), siendo esta última la más abundante de las tres, y se ha visto que es capaz de llevar a cabo subversión antigénica al actuar como barrera entre la proteína GP del virus y los anticuerpos anti-GP12 del hospedador, evitando el contacto entre ambos; de manera que podría constituir una diana importante para el desarrollo de vacunas^[7,8,9,13,14].

El genoma del virus codifica para seis proteínas más: una nucleoproteína (NP) cuya función es encapsidar el genoma, la RNA polimerasa RNA dependiente (proteína-L) y las proteínas del virión VP30 y VP35. Estas cuatro proteínas forman parte del complejo ribonucleoprotéico responsable de la replicación y transcripción del genoma vírico y también son las que constituyen la nucleocápside. Las proteínas restantes, VP24 y VP40, que son proteínas de membrana, se sitúan entre la cápside y la envuelta^[7,10,13] (Figura 3).

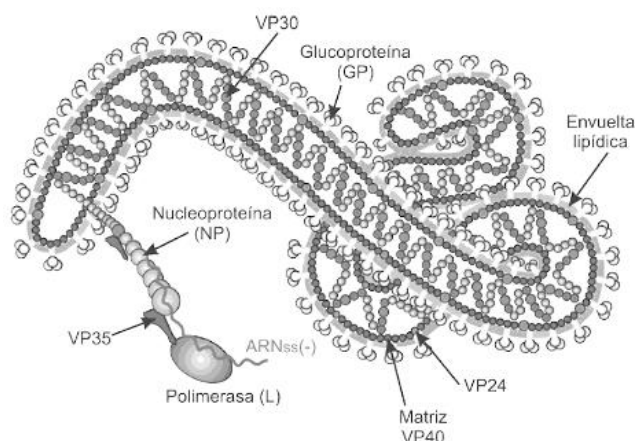


Figura 3. Estructura de un virión del Ébola. © ViralZone, Swiss Institute of Bioinformatics, 2010

La proteína VP24 suprime la producción de interferón (IFN), obstaculizando así la respuesta inmune del individuo y asegura que la nucleocápside se ensamble adecuadamente. La proteína VP35 es la responsable de la letalidad del virus^[13].

Una vez terminada la transcripción vírica, y cuando los niveles de proteínas sintetizadas son suficientes, el genoma se puede replicar. La señal que desencadena la replicación es la fosforilación de la proteína VP30, de manera que se escinde del complejo que formaba con la VP35 y la proteína-L, permitiendo que comience este proceso, usando el ssRNA de polaridad negativa como molde y, a partir de él, se genera un ssRNA de polaridad positiva por medio de la RNA replicasa vírica^[9,12]. Este nuevo ssRNA sirve a su vez como molde para poder sintetizar el nuevo genoma, el cual es rápidamente encapsidado. La recién formada nucleocápside, junto con las proteínas de la envuelta, se asocian a la membrana de la célula hospedadora.

El último paso de este proceso consiste en la destrucción de la célula hospedadora, habiéndose liberado previamente las nuevas partículas víricas al exterior celular, de manera que éstas ya son capaces de infectar otra célula y comenzar de nuevo este ciclo^[9].

La proteína VP40 es la principal responsable de la salida de los viriones formados en el interior de la célula, pero también existen factores endógenos del hospedador que favorecen este proceso como la actina y miosina, canales iónicos de calcio, la proteína Nedd4, la E3 ubiquitina ligasa ITCH, el supresor de la señalización de citoquinas 3 (SOCS3) o el gen 101 de

susceptibilidad a tumores (Tsg101), entre otros. Por otro lado, ciertos factores del hospedador inhiben este proceso, tales como la teterina, el gen 15 estimulado por interferón (ISG15) y la proteína co-chaperona Bag3^[11]. La teterina es un factor celular tipo 1 inducido por interferón, que produce un anclaje entre la célula huésped y el virus e impide la salida de los viriones al exterior celular. No obstante, el virus presenta varios mecanismos que le permiten antagonizar la acción de la teterina por medio de la glicoproteína, interfiriendo en la integridad de dicho factor o mediante un impedimento estérico evitando que la teterina actúe como anclaje entre la membrana vírica y la de la célula hospedadora^[12].

El virus Ébola causa la denominada enfermedad por el virus Ébola (EVE) anteriormente conocida como fiebre hemorrágica del Ébola, y es una de las enfermedades infecciosas más mortales que existen, con una letalidad cercana al 90% cuando es provocada por la especie Zaire, reduciéndose al 60% en la causada por la especie Sudan, y al 40% en el caso de Bundibugyo. Fue descubierta en el año 1976 en Bélgica, concretamente en el Instituto de Medicina Tropical de Amberes, a partir de una muestra de sangre procedente de Yambuku, aldea de Zaire (actual República Democrática del Congo) que pertenecía a un paciente de 42 años con una sintomatología similar a la que se produciría por una fiebre hemorrágica. Éste constituyó el primer brote registrado de la enfermedad causada por el virus, y se le dio el nombre Ébola por la cercanía de la aldea donde se produjo el caso índice, al río Ébola. La palabra Ébola deriva de una mala traducción al francés del nombre que los indígenas dieron al río: “*Legbala*”, que significa agua blanca^[4,6,9].

El virus Ébola es endémico del continente africano, exceptuando la especie Reston, que sólo se ha detectado en Filipinas, aunque se han producido casos en otros países fuera de África^[9].

OBJETIVOS

El principal objetivo de este trabajo consiste en esclarecer los aspectos más relevantes acerca del virus Ébola y todo lo relacionado con este patógeno emergente productor de epidemias, ya que se trata de un microorganismo muy mediático pero realmente poco conocido en profundidad, de manera que cualquier persona interesada en el tema pueda tener acceso a información actualizada y contrastada.

También se trata de recalcar la importancia que supone encontrar tratamiento y vacunas para el control de esta enfermedad, por el riesgo global para la salud, de forma que en este trabajo se recoge toda la información actualizada acerca de las vacunas y tratamientos, disponibles y en investigación, que existen para tratar la enfermedad por el virus Ébola.

En definitiva, por medio de este trabajo se pretende dar difusión a este patógeno y a la enfermedad que produce, desmitificarlo, y concienciar a la sociedad acerca de las consecuencias y problemática que plantea.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo se basa en una revisión bibliográfica llevada a cabo mediante varias bases de datos como *Multidisciplinary Digital Publishing Institute* (MDPI), *World Health Organization* (WHO) y *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). También he consultado libros que tratan sobre el virus Ébola, así como diversos artículos procedentes de PubMed, ScienceDirect y Scholar Google.

Las palabras clave que he utilizado a la hora de realizar la búsqueda son Ébola, virus, disease, treatment y outbreaks.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

➤ ENFERMEDAD

La enfermedad por el virus Ébola (EVE) es considerada una zoonosis que, ocasionalmente, afecta a humanos y animales como simios, monos, antílopes, puercoespines, algunos roedores y cerdos. En cuanto a los animales domésticos, estudios serológicos demuestran que el virus Ébola ha sido detectado en perros y gatos que habitan en áreas donde se han producido brotes de la enfermedad, sin embargo, no existen registros sobre el papel de estos animales como transmisores de la enfermedad a humanos u otros animales. Aunque todavía no se sabe con total certeza, se cree que los hospedadores naturales del virus Ébola son varias especies de murciélagos, concretamente los pertenecientes a la familia *Pteropodidae* (*Hypsignathus monstrosus*, *Epomops franqueti* y *Myonycteris torquata*)^[4,5,12].

Esta teoría se ha visto reforzada gracias a un estudio, durante el que se descubrió la nueva especie *Bombali ebolavirus*, donde se analizaron muestras procedentes de diferentes animales considerados posibles hospedadores del virus Ébola en Sierra Leona. Las únicas muestras en las que se halló el virus fueron las procedentes de murciélagos, siendo la primera vez que se conseguía recuperar el genoma completo del virus a partir de estos animales. Este hecho proporciona una fuerte evidencia de que los murciélagos constituyen el hospedador natural del virus Ébola^[15]. En lo que refiere a la existencia de vectores, no se conoce ninguno, aunque se ha comprobado que el virus es capaz de sobrevivir en los mosquitos pertenecientes a los géneros *Culex* y *Aede*^[6].

La transmisión al ser humano se produce al manipular animales muertos o heridos que están infectados por el virus y también, por contacto directo o indirecto con los murciélagos o, incluso, por el consumo de la carne de los animales infectados^[12]. No obstante, los brotes se generan debido a la transmisión secundaria de persona a persona, por contacto directo entre algún fluido u órgano procedente de una persona infectada con las mucosas o la piel dañada de otro individuo (Figura 4). También se ha visto que la enfermedad se puede transmitir mediante agujas o jeringas contaminadas con el virus^[16].

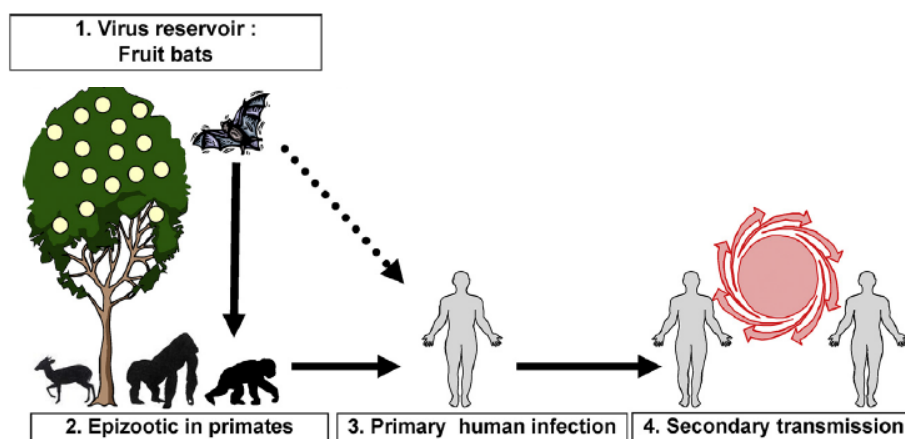


Figura 4. Hipótesis de la transmisión del Ébola entre animales y humanos^[3].

La transmisión por vía sexual ha sido otra de las vías de contagio sugeridas, y un estudio llevado a cabo en Sierra Leona ha dado a conocer que el RNA del virus Ébola sigue siendo detectable en semen y, ocasionalmente, en fluido vaginal, mediante técnicas de RT-PCR después de transcurridos siete a nueve meses tras el inicio de la enfermedad. La recomendación es abstenerse de las prácticas sexuales o, al menos, utilizar protección, durante seis meses para

minimizar el riesgo al máximo, o hasta que el test de la RT-PCR en semen dé negativo en dos pruebas, con un intervalo de una semana entre ambas^[17]. Teniendo en cuenta todos estos datos, aunque los casos provocados por transmisión sexual que han sido documentados son pocos, al persistir el virus durante tanto tiempo en las secreciones genitales, es muy probable que esta ruta de infección sea más común de lo que se estima.

El microorganismo también es detectable en sangre, heces, lágrimas, sudor, leche materna, orina y piel durante la fase aguda de la enfermedad, y en semen y leche materna durante la fase de convalecencia. Algunas de estas zonas del cuerpo se consideran “inmunológicamente privilegiadas”, ya que en ellas el virus permanece indetectable, aunque ya no existan virus en el resto del organismo. A pesar de que se ha detectado con frecuencia el virus en saliva, éste se inactiva rápidamente por las enzimas salivales, explicando este hecho el contraste entre la alta tasa de detección mediante la RT-PCR y la escasez de aislamiento en cultivos del virus a partir de este tipo de muestras^[6].

En lo que refiere a la persistencia del virus en nuestro organismo, cabe destacar que las gónadas no son el único lugar susceptible, ya que se han descrito dos casos en los que se detectó el virus tanto en el líquido cefalorraquídeo como en el humor vítreo. Los individuos habían sido tratados con inmunoterapia durante la fase aguda de la infección, lo que plantea la preocupación de que este tipo de terapias aumenten la posibilidad de persistencia en estas localizaciones y, por tanto, la posible recrudescencia de la infección^[18].

Las tradiciones culturales del pueblo africano también cobran importancia en el proceso de transmisión de la enfermedad, puesto que durante los rituales de enterramiento, los familiares entran en contacto con el cadáver, lavándolo, tocándolo y besándolo. Por esta causa, durante la aparición de brotes de la enfermedad se deberá proceder a la inmediata incineración de los cadáveres para interrumpir esta vía de transmisión^[13,19].

Diversos estudios han demostrado que la probabilidad de transmisión de la enfermedad mediante fomites es pequeña, si no nula. Sin embargo, en el ámbito hospitalario objetos como batas, guantes, mascarillas, sábanas, cualquier material que haya estado en contacto con fluidos procedentes del enfermo, así como los diferentes utensilios usados para su exploración han de ser manejados con cuidado y desechados en cuanto sea posible^[18,19]. Como el virus Ébola es un patógeno de nivel 4 de bioseguridad, requiere de medidas especiales de contención y protección, especialmente para los trabajadores sanitarios, sobre todo si tenemos en cuenta su capacidad de supervivencia durante horas en superficies secas y durante días en los fluidos corporales. Para la esterilización de los objetos contaminados por el virus, se puede recurrir a la irradiación con rayos gamma, calentamiento a 60°C durante 60 minutos o cocción durante 5 minutos, ya que estas técnicas consiguen inactivar al virus de manera eficaz. El hipoclorito sódico y otros desinfectantes también son eficaces contra el virus, que no se inactiva con la congelación ni la refrigeración^[4,16].

A pesar de la escasa transmisión que generan los fomites, se ha planteado la posibilidad de que los teléfonos móviles constituyan un posible vector de la enfermedad. Estos son capaces de albergar microorganismos infecciosos y durante los últimos 10 años ha aumentado el número de teléfonos móviles existentes en África incluso en áreas rurales y aldeas remotas. En esas zonas sólo se dispone de una o dos horas de electricidad al día gracias a un generador localizado en una zona común, que permite recargar la batería. Muchas personas se reúnen en ese punto de la aldea al mismo tiempo, entrando en contacto con los dispositivos de unos y de otros, lo cual podría provocar la transmisión de la infección a través de estos modernos vectores^[20].

En cuanto a la transmisibilidad de la enfermedad por el virus Ébola, el contagio sólo puede tener lugar una vez aparecen los síntomas, no antes, y hasta que el microorganismo deja de ser detectable en los diferentes fluidos corporales, siendo los últimos días de la enfermedad el

periodo de mayor riesgo. El número básico de reproducción (RO) o índice de contagiosidad de una enfermedad infecciosa, es muy inferior para la EVE comparándolo con el de otras enfermedades como el sarampión, la viruela o la difteria. Este hecho indica que, aunque la letalidad asociada al virus Ébola es elevada, su transmisibilidad es relativamente baja, por lo que se puede evitar el contagio usando las medidas de control más básicas^[6].

Una vez dentro de nuestro organismo, el virus Ébola posee la capacidad de infectar a una gran variedad de células incluyendo los leucocitos, fibroblastos y células epiteliales, así como hepatocitos y células córticoadrenales. Normalmente las primeras en ser infectadas son las células dendríticas y los macrófagos, sirviendo así de vehículo para que el virus se disemine, sin embargo, estas células no son inmunes a los efectos destructivos del virus y acaban siendo eliminadas. Posteriormente, el virus alcanza los nódulos linfáticos, el bazo, y otras localizaciones, provocando la diseminación de la infección y el deterioro de los tejidos y órganos a los que infecta.

Desafortunadamente, nuestro organismo desencadena una defensa caótica frente al virus por medio de la expresión y secreción de citoquinas proinflamatorias producidas por los macrófagos infectados y las células necróticas. Estos compuestos generan toxicidad celular y acaban causando la muerte de más células sanas que el propio virus, resultando así en un extenso daño tisular y en la inducción del síndrome inflamatorio sistémico, que cursa con síntomas como fiebre, taquicardia, taquipnea e hipotensión, y que rápidamente pueden derivar en acidosis metabólica, insuficiencia renal, inflamación hepática, isquemia, hipoxemia y depresión del sistema nervioso central. Por otro lado, las altas concentraciones de las citoquinas en sangre producen vasodilatación, acumulación de sangre en los vasos, y la salida de fluido a los tejidos, causando así una bajada de presión que puede ser mortal y a un fallo multiorgánico, debido al compromiso de la perfusión de los tejidos^[13,18].

Otro mecanismo de defensa que pone en marcha nuestro organismo es el vómito, que contribuye a que el paciente sufra una gran pérdida de fluidos. Los vómitos dificultan la rehidratación por vía oral y el estrés psicológico del paciente provoca que pierda el apetito. Esto, junto con el efecto causado por la presencia de las citoquinas, contribuye a la crítica disminución de la presión sanguínea.

La enfermedad por el virus Ébola ha sido llamada fiebre hemorrágica del Ébola, y esto se debe a que otro de los efectos que causa el virus en nuestro organismo es un sangrado abundante por las distintos orificios corporales y a nivel interno, debido a que la sangre pierde la capacidad de coagular. La coagulación se lleva a cabo gracias, entre otros factores, a las plaquetas, pero cuando se produce la liberación de citoquinas desde los macrófagos infectados por el virus, estos mediadores desencadenan la producción de factores tisulares que, junto con las citoquinas, provocan una activación falsa de la cascada de coagulación, que a largo plazo, conducen a un consumo excesivo de plaquetas y otras sustancias implicadas en el proceso de coagulación, por lo que el organismo se vuelve incapaz de realizar dicho proceso, resultando así en un sangrado excesivo y hemorragias descontroladas. Todos estos acontecimientos se conocen como coagulación intravascular diseminada^[13].

La enfermedad por el virus Ébola presenta un periodo de incubación cuya duración varía entre 1 y 21 días, según la ruta de transmisión y la carga vírica del inóculo. Durante ese lapso de tiempo la enfermedad no puede ser transmitida ya que la posibilidad de contagio aparece con el inicio de los primeros síntomas. El desarrollo de la enfermedad se divide en tres fases. La primera de ellas dura varios días y consiste en la aparición de síntomas como fiebre o dolor muscular que, al ser poco específicos, inducen a la confusión de esta enfermedad con muchas otras que también cursan con dichas manifestaciones. La segunda fase generalmente consiste en la aparición de síntomas gastrointestinales, especialmente vómitos y diarrea, que conducen

a la deshidratación del paciente ya que pueden llegar a perder entre 5 y 10 litros de fluidos al día. La tercera y última fase suele comenzar durante la segunda semana de enfermedad, y cursa con colapso vascular y, en algunos casos, complicaciones hemorrágicas y neurológicas. Tras esto tiene lugar el desenlace de la enfermedad, que conducirá o bien a la curación del paciente, o a su muerte^[18].

Los principales síntomas que pueden aparecer durante el desarrollo de la enfermedad son los siguientes:

- Síntomas inespecíficos: se asemejan a los que aparecen durante una gripe. Los pacientes pueden presentar debilidad, dolor muscular, fiebre con escalofríos, dolor de cabeza... Estos síntomas hacen que la enfermedad sea indistinguible de cualquier otra infección vírica, incluyendo las del sistema respiratorio.
- Exantema: puede aparecer tras la primera semana de la enfermedad, y suele cubrir áreas extensas del cuerpo, incluyendo la cara.
- Manifestaciones gastrointestinales: diarrea acuosa, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Estos síntomas junto con el exantema son indicios de que la infección es más extensa que la que cabría esperar si estuviera causada por un virus respiratorio.
- Manifestaciones hemorrágicas: este tipo de síntomas no siempre tienen lugar, de hecho, durante el brote de 2014-2016 en Sierra Leona, sólo un 20% de los afectados presentaron algún síntoma de este tipo. En fases avanzadas de la enfermedad pueden aparecer hematomas, petequias y hemorragias de la mucosa del tracto gastrointestinal. En estadios terminales de la patología pueden darse grandes hemorragias nasales, rectales y vaginales.
- Mialgia, artralgia y fatiga: pueden derivar de la deshidratación y la uremia asociada al fallo renal agudo.
- Síntomas psicológicos: depresión grave, aislamiento social, pérdida de apetito, pensamientos suicidas e intentos de suicidio son algunas de las manifestaciones derivadas del gran estrés psicológico al que se encuentran sometidos los pacientes infectados por el virus Ébola^[13].

La muerte de los pacientes infectados suele producirse durante la segunda semana de evolución, tras una deplección progresiva del volumen del líquido extracelular debido a la pérdida de fluidos gastrointestinales y la fuga capilar. Esto puede conducir a una sepsis grave que acaba derivando en fallo orgánico sobre todo a nivel del sistema nervioso central^[18].

Por otro lado, también hay que considerar los hallazgos de laboratorio con los que nos podemos encontrar durante el desarrollo de la enfermedad. Para ello se estudian diversos aspectos como el recuento sanguíneo completo, a partir del cual se pueden observar trastornos como anemia de gravedad variable, trombocitopenia, leucopenia y presencia de linfocitos atípicos. En cuanto a la función hepática, en los casos en los que el virus da lugar a necrosis hepática multifocal, se puede observar un aumento de las transaminasas. En el estudio de la función renal, nos podemos encontrar con valores elevados de creatinina y urea en sangre asociados a la deshidratación e hipotensión. También es habitual que se produzcan niveles anormales de electrolitos como hipopotasemia, hipocalcemia e hiponatremia. Por último, en lo que respecta a la coagulación, se produce una prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo parcial de tromboplastina.

Se han identificado una serie de factores pronósticos asociados a la enfermedad por el virus Ébola. Una alta carga viral combinada con un grave deterioro muscular y alteraciones renales, ha demostrado ser un claro indicio de desenlace mortal de la enfermedad. También la presencia de citoquinas proinflamatorias como el interferón o los factores de necrosis tumoral indican que se está produciendo una gran activación de la respuesta inmune y se ha visto asociado a un desenlace mortal en la infección por la especie *Zaire ebolavirus*. Se han observado niveles altos

de la enzima aspartato aminotransferasa, de amilasa, urea y creatinina, junto con bajos niveles de albúmina sérica y calcio, en los casos que desembocan en un desenlace fatal. En cuanto al sexo del paciente, no parece que sea un factor determinante en la evolución de la enfermedad, no observándose diferencia alguna entre hombres y mujeres; sin embargo, el pronóstico de la enfermedad varía según grupos de edad, estableciéndose que los pacientes con una edad inferior a los 35 años presentan mayor tasa de supervivencia^[12,18].

Existen poblaciones especiales como las gestantes y los niños en las que el virus Ébola actúa de manera ligeramente diferente. Teniendo en cuenta que la mayoría de las mujeres víctimas de la EVE se encuentran, en su mayoría, en edad fértil, se han observado varios casos de embarazadas que padecen la enfermedad. Aparentemente es posible que se produzca la transmisión vertical de la infección ya que el virus ha sido detectado en líquido amniótico y tejido placentario de gestantes enfermas, y también está presente en leche materna, por lo cual se desaconseja la lactancia en mujeres infectadas. En cuanto al desenlace de la enfermedad en este sector de la población, se ha visto que en un 90% de los casos se produce la muerte, lo que lleva a conjeturar que la EVE afecta más severamente a este tipo de pacientes.

El número de abortos derivados de la infección es alto y, en el caso de que el embarazo llegase a término y el bebé sobreviviese al parto, todos los niños nacidos de madres con EVE fallecen antes del décimonoveno día de vida. El parto por cesárea no supone ningún tipo de mejora ya que, la transmisión se produce de manera vertical. A su vez, debido al alto riesgo de exposición a fluidos corporales procedentes de las gestantes infectadas durante el parto, las unidades médicas de obstetricia de los hospitales suponen un gran foco de ampliación de la transmisión de la EVE. En cuanto al tratamiento de la enfermedad en este grupo de la población, cabe destacar que no se poseen muchos datos acerca de la eficacia de la vacunación en embarazadas, ya que son excluidas en la mayoría de ensayos clínicos destinados a determinar la eficacia vacunal frente al Ébola^[18,21].

En relación a los niños, se ha observado una menor incidencia de la enfermedad en este grupo poblacional. No se sabe a ciencia cierta la explicación de este hecho, aunque se conjetura que está asociado a que habitualmente se evita que los niños entren en contacto con los muertos y los enfermos, lo cual hace que estén menos expuestos a los focos de infección. La sintomatología no varía entre adultos y niños^[18].

Para diagnosticar la enfermedad, lo primero que se ha de tener en cuenta es si realmente el paciente ha tenido posibilidad de infectarse, por ello debe de presentar síntomas que sugieran que ha podido contraer la EVE y que haya habido una posible exposición durante unos 21 días antes de la aparición de los síntomas. En caso de que se cumplan estos dos requisitos, la persona deberá ser aislada y se informará a las autoridades de este caso sospechoso de EVE. No obstante, por la inespecificidad de los síntomas iniciales de la infección, se ha de descartar que se trate de otras patologías como malaria, meningitis o fiebre tifoidea^[3,4].

La infección se puede confirmar llevando a cabo diversas pruebas. Una de ellas es el cultivo celular, pero no se suele hacer en un primer diagnóstico al ser menos sensible que la PCR y ser necesaria una instalación de nivel 4 de bioseguridad para el manejo del virus. Se utiliza ocasionalmente para confirmar resultados positivos inesperados en el test de la PCR, como por ejemplo en áreas no endémicas. No obstante, ha demostrado ser muy útil a la hora de proporcionar virus para poder secuenciar su genoma^[22].

La prueba más utilizada para el diagnóstico de la EVE, especialmente durante el brote de 2014-2016, fue la RT-PCR, sustituyendo al cultivo celular. Cuando los pacientes acuden al hospital, ya suelen llevar unos 3-6 días con síntomas y la carga viral elevada y detectable mediante la RT-PCR. No obstante, hay casos en los que, a pesar de que se sospecha de la infección, la prueba es negativa, por lo que se deberá repetir durante las siguientes 72 horas para confirmar.

También esta técnica es útil en el diagnóstico postmortem de la enfermedad, utilizando como muestra secreciones bucales del fallecido, y también es de utilidad para detectar si los supervivientes siguen o no siendo transmisores de la enfermedad^[12]. Existe una variante de esta técnica, la RT-LAMP que se lleva a cabo a una temperatura constante y, por tanto, no necesita de termocicladores de tanta precisión como la RT-PCR, por lo que sería una buena alternativa a ésta en países con pocos recursos^[23].

También existen pruebas que permiten detectar los antígenos víricos, pero presentan poca sensibilidad comparados con la PCR. Sin embargo, recientemente se han empezado a desarrollar los tests Point-of-care (POC), que presentan una sensibilidad y especificidad similares a la de la PCR^[22] y facilitan el diagnóstico rápido y precoz de la patología, permitiendo incluso el cribado de pacientes que simplemente presentan fiebre y están infectados por el virus. Un aspecto clave de estos test es la pequeña cantidad de muestra que se necesitan, ya que se pueden realizar sin necesidad de trasladar las muestras a laboratorios especializados, como ocurre en el caso de la PCR, lo cual supone un retraso de dos o más días tanto en la obtención de los resultados como en el tratamiento de los pacientes, siendo esto algo crítico teniendo en cuenta las características de esta patología.

Otras técnicas como la de la amplificación mediante recombinasa y polimerasa (RPA), han sido desarrolladas para poder permitir un diagnóstico más rápido y adecuado en zonas con baja disponibilidad de recursos, como es el caso de África, donde la enfermedad por el virus Ébola es endémica. Esta técnica utiliza tiras de detección de flujo lateral (LFS), una variante del ELISA, como método de detección del virus. La eficacia de esta técnica se ha comprobado mediante un ensayo molecular para la detección de la especie *Zaire ebolavirus*, ya que ésta ha sido la causante de muchos de los brotes que se han producido a lo largo de los años, y ha demostrado ser una prueba simple, rápida, y comparable con el Gold estándar, es decir, la PCR, y que además no requiere de grandes infraestructuras para su realización^[23,24].

Actualmente la OMS recomienda las pruebas de ácidos nucleicos (PAN) automatizadas o semiautomatizadas para el diagnóstico sistemático de la enfermedad, sustituyéndose por aquellas destinadas a la detección de antígenos en zonas en las que no se dispongan de recursos para llevar a cabo las PAN.

En lo referente a las muestras más utilizadas para hacer el diagnóstico, la sangre es la de elección en el caso de pacientes vivos, mientras que las secreciones bucales son la muestra a utilizar en el caso de los cadáveres^[3].

➤ BROTOS

El primer brote reconocido de enfermedad por el virus Ébola fue en 1976 en Zaire, actual República Democrática del Congo, y fue el que dio a conocer la existencia del virus. A partir de entonces y durante 38 años, tuvieron lugar 21 brotes reconocidos, causados en su mayoría por las especies *Zaire ebolavirus* y *Sudan ebolavirus*, tal y como se describe en la Tabla 1. La localización de dichos brotes se vio confinada exclusivamente al continente africano, exceptuando algunos casos en Rusia e Inglaterra debidos a accidentes de laboratorio.

En el año 2014 tuvo lugar el mayor brote conocido hasta la actualidad, y se prolongó hasta el año 2016, cuando la OMS declaró que, tras 42 días sin nuevos casos de infección, el brote había llegado a su fin. El número total de casos confirmados, probables y sospechosos que tuvieron lugar fue de 28.646, de los cuales 10.666 tuvieron lugar en Liberia, 14.122 en Sierra Leona, y 3.804 en Guinea. Hubo un total de 11.323 muertes lo que supone un 47% de letalidad en lo que refiere a los casos confirmados. Sin embargo, estos datos se cree que infraestiman la magnitud real del brote, debido a que las familias, al menos en un principio, tendían a ocultar la

enfermedad para evitar el estigma social que ésta supone en su cultura y, por problemas de logística y barreras culturales, los datos procedían de fuentes indirectas.

FECHA	PAÍS	NºCASOS	NºMUERTES	ESPECIE
1976	Zaire	318	280	<i>Zaire ebolavirus</i>
	Sudán	284	151	<i>Sudan ebolavirus</i>
	Inglaterra (durante trabajo de laboratorio)	1	0	<i>Sudan ebolavirus</i>
1977	Zaire	1	1	<i>Zaire ebolavirus</i>
1979	Sudán del Sur	34	22	<i>Sudan ebolavirus</i>
1994	Gabón	52	31	<i>Zaire ebolavirus</i>
	Costa de marfil	1	0	<i>Täi Forest ebolavirus</i>
1995	República Democrática del Congo	315	250	<i>Zaire ebolavirus</i>
1996	Gabón	37	21	<i>Zaire ebolavirus</i>
	Gabón	60	45	<i>Zaire ebolavirus</i>
	Sudáfrica	2	1	<i>Zaire ebolavirus</i>
	Rusia (durante trabajo de laboratorio)	1	1	<i>Zaire ebolavirus</i>
2000-2001	Uganda	425	224	<i>Sudan ebolavirus</i>
2001-2002	Gabón	65	53	<i>Zaire ebolavirus</i>
	República del Congo	57	43	<i>Zaire ebolavirus</i>
2002-2003	República del Congo	143	128	<i>Zaire ebolavirus</i>
	República del Congo	35	29	<i>Zaire ebolavirus</i>
2004	Sudán del Sur	17	7	<i>Sudan ebolavirus</i>
	Rusia (durante trabajo de laboratorio)	1	1	<i>Zaire ebolavirus</i>
2007	República Democrática del Congo	264	187	<i>Zaire ebolavirus</i>
2007-2008	Uganda	149	37	<i>Bundibugyo ebolavirus</i>
2008-2009	República Democrática del Congo	32	15	<i>Zaire ebolavirus</i>
2011	Uganda	1	1	<i>Sudan ebolavirus</i>
2012	Uganda	11	4	<i>Sudan ebolavirus</i>
	República Democrática del Congo	36	13	<i>Bundibugyo ebolavirus</i>
2012-2013	Uganda	6	3	<i>Sudan ebolavirus</i>
2014	República Democrática del Congo (no relacionado con el masivo brote que ocurrió simultáneamente)	66	49	<i>Zaire ebolavirus</i>

Tabla 1. Brotes de Ébola de 1976 a 2014^[18].

La existencia de numerosos brotes de la enfermedad a lo largo de los años y el hecho de que ninguno alcanzase cifras tan extremas como éste, lleva a pensar en cuáles pudieron ser las causas de un acontecimiento tan desafortunado. Una de las razones por las que el brote no se pudo controlar fue porque los países a los que afectó nunca se habían visto asolados por una epidemia de Ébola. Además ocurrió en tres de las naciones más pobres del planeta, carentes de las infraestructuras necesarias para afrontar esta crisis, a nivel de diagnóstico y de tratamiento, así como en el ámbito de la higiene, la eliminación de residuos y el suministro de vestimenta adecuada para el personal sanitario, sector gravemente afectado con 800 casos, de los que más

de la mitad fallecieron. También la insuficiente mano de obra a nivel hospitalario supuso un importante problema para frenar el desarrollo de este brote a lo que se sumaron ciertos aspectos culturales de los habitantes de las zonas afectadas, como su miedo a acudir a los hospitales por percibirlos como lugares de muerte, hechos que influyeron en un aumento de la mortalidad. En ciertas zonas, el personal sanitario era rechazado y agredido por los habitantes locales, debido a la falta de información y recelo que las medidas de salud pública suscitaban en ellos, lo cual, claramente, supuso otra barrera para el control de la enfermedad. Otra de las tradiciones culturales que favorecieron la expansión del brote fueron los enterramientos. Un análisis llevado a cabo por el Ministerio de Salud de Guinea, concluyó que el 60% de los casos producidos en el país se pudieron deber a este tipo de prácticas, y en Sierra Leona, la cifra asciende hasta el 80%. Algunas de estas costumbres son bañarse con agua en la que el cadáver había estado sumergido, o dormir junto al fallecido.

Este brote, además, provocó algunos casos en Europa y Norteamérica a partir de pacientes infectados en África que fueron trasladados para su recuperación a hospitales europeos (España, Alemania, Reino Unido, Francia, Noruega, Suiza, Holanda e Italia) y de Estados Unidos. En concreto, contrajeron la enfermedad una enfermera en España y dos en Estados Unidos, hecho que hizo saltar las alarmas, ya que el contagio ocurrió a pesar de que usaban vestimenta adecuada cuando atendían a los enfermos; aún se desconoce la causa exacta que desencadenó el contagio. Esto supuso un gran impacto mediático, ya que el virus Ébola, exceptuando la especie Reston, nunca había sobrepasado los límites del continente africano.

En total, catorce personas fueron trasladadas a hospitales europeos, y tres de ellas fallecieron; mientras que otras nueve fueron trasladadas a Estados Unidos, de las cuales dos no sobrevivieron. La tasa de mortalidad fue de 22%, la mitad de la registrada en el continente africano durante el brote. La existencia de mejores recursos económicos y sanitarios en esos países, respecto a los que tenían acceso en África, justifica el menor número de muertes, no existiendo tampoco barreras culturales que compliquen la aplicación de medidas sanitarias^[18].

Tras este brote, surgieron tres más. El primero de ellos se desarrolló en el año 2017 en la República Democrática del Congo con 8 posibles casos, de los que 4 acabaron en muertes. Los otros dos sucedieron en el año 2018 en el mismo país, sin que todavía se haya resuelto el que se inició en agosto del 2018 y a 22 de mayo de este año, ya hay 1877 casos confirmados y 1248 muertes^[3,4].

➤ TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

Aún a día de hoy, la EVE no posee un tratamiento específico instaurado ni aprobado, aunque existen múltiples opciones que se están investigando. La mayoría de estos tratamientos comenzaron a estudiarse mediante ensayos clínicos llevados a cabo durante el brote de 2014-2016, y a pesar de que ninguno consiguió mostrar una eficacia inequívoca, abrieron paso a prometedoras vías de investigación. Así, estos ensayos se fueron implementando, constituyendo un elemento clave en la lucha global por el control de este brote. Sin embargo, esta línea de investigación tan prometedora, se vio frenada debido a la incapacidad para poder llevar a cabo ensayos clínicos en humanos, por la ausencia de brotes de la enfermedad.

En 2014 la OMS publicó una lista de medicamentos potencialmente candidatos para el tratamiento de la EVE, que habían sido recientemente descubiertos o que ya existían, pero con una nueva posible indicación descubierta para el virus Ébola y que tuviesen acción demostrada contra el virus, bien en modelos animales, o *in vitro*. Estos compuestos son análogos de nucleósidos y nucleótidos o inmunomoduladores, entre los que se incluyen hemoderivados procedentes de la sangre de individuos convalecientes de la enfermedad. Aunque estos tratamientos están aún en investigación, y debido a la falta de recursos para poder llevar a cabo

ensayos clínicos con ellos, la OMS ha determinado que pueden ser utilizados en caso de emergencias o como uso compasivo. Sin embargo, en ninguno de estas dos situaciones se puede determinar si poseen una adecuada eficacia y seguridad.

Uno de los fármacos que actualmente se está investigando es el **remdesivir**. Se trata de un análogo de nucleósidos administrado por vía intravenosa y que está demostrando ser altamente eficaz en el tratamiento de la enfermedad en primates en ensayos de fase I, y con un buen perfil de seguridad. Está siendo también evaluado como un posible candidato para bloquear la liberación del virus en el semen de los supervivientes a la enfermedad.

Otro de los tratamientos más prometedores para la EVE es **Zmapp**, combinación de tres anticuerpos monoclonales (mAbs) humanizados recombinantes. No obstante, su eficacia contra la EVE no pudo ser probada en un ensayo clínico controlado y randomizado, ya que no se consiguió alcanzar el tamaño de muestra adecuado, debido a la disminución de la incidencia de la enfermedad una vez superado el brote que ocurrió en 2014-2016. El compuesto presentaba otras limitaciones, como la necesidad conservarse en frío, así como los recursos necesarios para su administración, constituyendo estos dos aspectos una gran desventaja si tenemos en cuenta que su principal zona geográfica de aplicación sería el continente africano. Aún así, las investigaciones en pos de el tratamiento adecuado para la EVE han seguido adelante, y se ha desarrollado un cóctel compuesto por tres anticuerpos monoclonales humanos, el **REGN3470-3471-3479**, que tiene como diana tres epítomos no superpuestos del virus. La gran ventaja de este compuesto, y lo que justifica que siga investigándose y desarrollándose, es que se administraría en una dosis única, lo que mejora la adherencia terapéutica.

Otra de las opciones terapéuticas que se está barajando y estudiando, consiste en una terapia con un único anticuerpo monoclonal, como es el caso de **mAb114**. Su posicionamiento por delante de las otras dos opciones anteriormente mencionadas, se debe a un proceso de fabricación más corto con un menor coste, así como la posibilidad de proporcionar protección cruzada con otras especies del virus.

Estos tres compuestos, Zmapp, REGN3470-3471-3479 y mAb114, junto con el remdesivir son los cuatro tratamientos que serían utilizados en caso de no se pudiera controlar el brote desencadenado en agosto de 2018 en la República Democrática del Congo^[12].

Aparte, fármacos que ya eran conocidos previamente están siendo evaluados como posibles tratamientos frente a la EVE. Algunos de ellos son:

- **Lamivudina** (BCH-189): utilizado junto con la zidovudina en el tratamiento del VIH. Es un análogo de la citosina, inhibe la actividad retrotranscriptasa de la RNA-polimerasa vírica. Fue utilizado en 2014 en el tratamiento de 13 pacientes con EVE que sobrevivieron, y fueron declarados libres de la enfermedad. En 2016, se hizo un estudio con líneas celulares para demostrar la eficacia de la lamivudina junto con la zidovudina para el tratamiento de la EVE y los resultados fueron desalentadores, ya que la lamivudina no consiguió inhibir la transcripción vírica por encima del 30% y, además, dicha actividad no era reproducible. Estudios posteriores demostraron la importancia de usar terapias combinadas con análogos de nucleósidos como la lamivudina, junto con el interferón- β , como inhibidores eficaces del virus Ébola.
- **Favipiravir** (T-705): es un derivado de pirazina carboxamida que fue descrito como inhibidor de la RNA-polimerasa del virus de la gripe. Se cree que su diana en el virus Ébola es el sitio catalítico de su polimerasa, de manera que impide la replicación vírica y, por tanto, la infección. En un estudio *in vivo* sobre la actividad antiviral en la especie *Zaire ebolavirus* (EBOV) en ratones, se inició un tratamiento en el día 6 tras la infección y no se observaron efectos citotóxicos, siendo la protección del 100%.

- **Immucillin A** (BCX4430): se trata de un análogo de la adenosina que fue previamente desarrollado como tratamiento para el virus de la hepatitis C. Aún no se han llevado a cabo estudios exhaustivos con esta molécula, pero su futuro es prometedor.
- **Compuestos FGI** (Functional Genetics Inc.): la compañía FGI ha desarrollado tres compuestos que han resultado mostrar actividad *in vivo* contra el EBOV, y que actualmente se encuentran sujetos al programa IND (*Investigational New Drug*) de la FDA. Estos compuestos son el FGI-103, FGI-104 y FGI-106 y, aunque aún no se ha establecido su mecanismo de acción, el primero de ellos ha demostrado ser capaz de inhibir *in vitro* la replicación del virus en más de un 90%. Aunque estos datos son prometedores, un ensayo *in vivo* para evaluar la toxicidad aguda ha revelado que la ventana terapéutica del fármaco es bastante estrecha, ya que parece ser que debe administrarse antes de las 48 horas tras la infección para que sea efectivo. Las otras dos moléculas han demostrado tener eficacia frente al virus a nivel profiláctico^[9].

Aparte de estos medicamentos dirigidos directamente contra el virus, existen otros destinados a paliar los síntomas producidos por la enfermedad y que se utilizan como tratamiento sintomático.

Uno de los principales problemas provocados por la infección del virus Ébola es la ingente cantidad de líquidos (5-10 litros/día) que los pacientes pierden debido a los vómitos y la diarrea. En estos casos, la vía oral no es una alternativa para reponer líquidos, debiéndose recurrir a la vía intravenosa. Además, se pierden multitud de electrolitos como potasio, calcio, magnesio y sodio, apareciendo complicaciones a nivel cardiovascular y neurológico, por lo que la reposición de líquidos puede ser un tratamiento clave para evitar un fatal desenlace.

Otra de las terapias propuestas para frenar esta pérdida masiva de fluidos, consiste en la administración de fármacos antidiarréicos como la loperamida que, además de inhibir la motilidad intestinal, posee cierto carácter antiinflamatorio que sería beneficioso en el tratamiento de la EVE. El uso de este medicamento puede ser una alternativa a la reposición de líquidos en países que no posean los recursos necesarios para poder llevar a cabo ese tipo de terapias. También se utilizan agentes antieméticos como el ondansetrón, la metoclopramida o el haloperidol para evitar los vómitos y/o náuseas.

Uno de los órganos que se ve afectado de forma indirecta debido a la hipovolemia, es el riñón, y el daño de este órgano constituye uno de los indicadores asociados a mayor mortalidad por la enfermedad. Por ello, es importante llevar a cabo terapias de reemplazo renal, como la hemodiálisis, aunque en países con pocos recursos esto es ciertamente complicado. Aún no se ha descrito el procedimiento óptimo mediante el cual realizar esta técnica, ya que durante el tratamiento con hemodiálisis en Estados Unidos de un paciente infectado con Ébola en Liberia, dos enfermeras se contagiaron de la enfermedad.

Durante la EVE también puede producirse una translocación bacteriana desde el tracto gastrointestinal por lo que los pacientes poseen un mayor riesgo de padecer infecciones concomitantes, y se recomienda administrar antibióticos de alto espectro para evitarlo.

Por último, pueden darse otras complicaciones como hipoxia, que se trataría mediante terapia con oxígeno o dolor, que si es de ligero a moderado, se trataría con paracetamol, pero si es grave, se recurriría a los opiáceos. En caso de encefalitis, encefalopatía, o en caso de que el paciente requiriese ya cuidados paliativos, se recurriría al tratamiento con opiáceos^[12,18].

En relación a la profilaxis de la enfermedad, aunque existen varias vacunas candidatas de las que se han obtenido resultados prometedores en ensayos *in vitro* y en animales, aún no se ha establecido ninguna que posea la eficacia y seguridad necesarias para aprobarla en humanos. La urgencia de una vacuna adecuada no radica únicamente en la prevención de la enfermedad

frente a posibles brotes, sino también porque el virus Ébola se considera una agente de bioterrorismo de categoría A pudiendo ser usado en un ataque bioterrorista. Como las especies *Zaire ebolavirus* y *Sudan ebolavirus* son las que más brotes causan en humanos y con mayor letalidad, han sido considerados las dianas frente a las que desarrollar vacunas^[18].

Se han realizado ensayos de fase I con la **vacuna recombinante rVSV-ZEBOV** que expresa glucoproteínas de la especie Zaire (EboGP), y ha demostrado ser inmunogénica en una única dosis. También se ha llevado a cabo en Guinea un ensayo de fase III con esta misma vacuna, siguiendo un protocolo de vacunación en anillo, es decir, se vacuna tanto a las personas que han establecido contacto directo con un enfermo de EVE, como a los individuos que a su vez establecieron contacto con esas personas. En este estudio se comprobó que la vacuna era muy efectiva, pero aún surgen dudas acerca de su eficacia; este estudio sirvió para determinar que la vacunación en anillo es un proceso viable y útil durante los brotes de EVE^[12]. Esta vacuna se está administrando de manera experimental en la situación epidémica que actualmente se desarrolla en el Congo desde 2018, con una autorización de emergencia^[25].

Para asegurar que la vacuna va a ser realmente efectiva, se debe confirmar previamente que el brote está provocado por el virus Ébola secuenciando sus genes. Aún así, han surgido problemas logísticos como el que las vacunas han de almacenarse a -80°C , lo que no es muy práctico teniendo en cuenta las limitaciones de recursos con las que cuentan en los países africanos. Sin embargo, se pueden transportar a $2-8^{\circ}\text{C}$, comprobando previamente de manera visual la viabilidad de las vacunas.

También se ha llevado a cabo con otra vacuna, la **ChAd3-EBO-Z**, un ensayo de fase I en el que se ha demostrado su inmunogenicidad en dosis única. Además, al combinarla con la Vaccinia Modificada Ankara (MVA) se ha visto que mejora la inmunidad a largo plazo. Adicionalmente, la vacuna **Ad26.ZEBOV** administrada junto con la MVA, ha demostrado ser inmunogénica y segura mediante un ensayo de fase I. Proximamente, se va a proceder a evaluar esta vacuna con y sin MVA y la rVSV-ZEBOV en el ensayo clínico PREVAC en Guinea, Sierra Leona, Liberia y Mali, con el fin de conseguir establecer la seguridad y la inmunogenicidad de las mismas a largo plazo.

En la actualidad, se está procediendo al desarrollo e investigación de nuevas vacunas para prevenir la EVE, de manera que se espera que para la próxima década ya se encuentren aprobadas varias de ellas, cada una con sus ventajas e inconvenientes que las haga más o menos idóneas según la situación^[12].

➤ IMPACTO ECONÓMICO Y SOCIAL

El virus Ébola no se limita únicamente a afectar a la salud de las personas, sino que también supone un gran impacto económico en aquellos países en los que produce brotes, especialmente si se tiene en cuenta que se suelen producir en el continente africano.

Antes del brote de 2014-2016, Liberia y Sierra Leona experimentaban una mejora económica, pero a partir de entonces comenzó el declive. Esta crisis sanitaria supuso una gran pérdida en términos de producción, subidas de precios y bajadas de salarios, empeorando así la vida de los ciudadanos. Muchas personas, por miedo al contagio, dejaron de acudir a sus puestos de trabajo, se cerraron comercios, y se clausuraron al público puertos y aeropuertos.

A nivel de la agricultura, se vieron gravemente mermadas tanto la producción como la importación y exportación de productos, así como las inversiones en este sector. Estos hechos son de suma gravedad teniendo en cuenta que muchos de los habitantes de estos países subsisten gracias a actividades englobadas en este sector. A su vez, muchos de los trabajadores no podían acudir a trabajar, o bien por los motivos ya mencionados, por estar enfermos o por las restricciones de desplazamiento que se impusieron durante el brote. Esta situación llevó a que

las poblaciones afectadas estuviesen bajo un mayor riesgo de desnutrición, por lo que el Programa Mundial de Alimentos intervino para abastecer a las familias afectadas. Esta decisión se vio fomentada también por el hecho de que la prevalencia de retraso en el crecimiento infantil en las zonas afectadas superaba el 35%.

A su vez, las propias familias afectadas establecieron una serie de estrategias para poder sobrevenir la hambruna, como consumir alimentos más baratos y menos demandados, o limitar las raciones durante las comidas. En algunas situaciones, también recurrían a vecinos, amigos y familiares para que estos les ayudasen a superar tan ardua situación^[26].

➤ **MEDIDAS PREVENTIVAS Y DE CONTROL**

Para controlar la enfermedad por el virus Ébola y prevenir que se disemine es esencial establecer una serie de medidas. Se debe poner en práctica un plan de contención multidisciplinar que engloba actividades como el diagnóstico precoz de la infección, el aislamiento de enfermos, un buen manejo clínico de los pacientes, rituales de enterramiento seguros y respetuosos con la tradición de los pueblos o campañas de promoción de salud, implicando a la comunidad. Todo esto requiere una gran coordinación entre los distintos organismos competentes y una gran implicación tanto por parte de los profesionales sanitarios, como de la comunidad en general.

Para facilitar el aislamiento y tratamiento de los pacientes, se han establecido Centros de Tratamiento en las localidades que se han visto más asoladas por los brotes. Debido al recelo que las organizaciones sanitarias causan muchas veces en las poblaciones africanas, se han programado campañas mediante las cuales, supervivientes a la enfermedad dan testimonio a la comunidad, instando a que confíen en estos centros. Estas personas también se suelen implicar en labores de promoción de salud pública, facilitando que aquellos individuos más escépticos puedan comenzar a confiar en las medidas de salud que se les ofrece y dan testimonio de primera mano acerca de los beneficios que la medicina supone. Este tipo de labores son fundamentales si tenemos en cuenta que aún existen zonas donde surgen brotes pero desconocen la enfermedad y, por sus creencias, determinan que se trata de una consecuencia derivada de la brujería.

La vacunación de los sanadores tradicionales y los líderes religiosos es un hecho de gran importancia, ya no sólo como medida de prevención del contagio a nivel personal, sino porque también constituyen un ejemplo para la comunidad. Además, es importante que se les eduque a nivel de salud pública para que sean capaces de reconocer y diagnosticar la enfermedad en caso de que fuese necesario^[12].

➤ **POST-ÉBOLA**

Como ya se ha visto, existen individuos que sobreviven a la enfermedad. Cuando los profesionales sanitarios les comunican que se encuentran libres de la misma, el paciente suele mostrarse incrédulo e incluso entra en negación ante tal hecho, en gran medida debido a la ausencia de un tratamiento específico para la EVE lo cual hace recelar a los pacientes ante la idea de haberse curado mediante el uso de medidas y fármacos inespecíficos.

Hay que considerar que estas personas han temido por su vida al padecer esta enfermedad tan devastadora, y en muchos casos acaban padeciendo Trastorno de estrés post-traumático (TEPT), que puede derivar en problemas psiquiátricos mucho más graves. Un estudio llevado a cabo en Uganda, demostró que individuos que consiguieron sobrevivir al Ébola comienzan a padecer dolores de cabeza y sensaciones febriles cuando se les pregunta por esa experiencia tan traumática.

El trauma personal no es el único factor desencadenante de este tipo de secuelas, sino que el hecho de haber sobrevivido a la enfermedad unido a sus creencias culturales, hace que surja un estigma hacia ellos. Esta situación es tan extrema, que incluso los niños que habían mostrado sintomatología compatible con la enfermedad pero que resultaron ser seronegativos, no eran admitidos de nuevo por sus familias y eran abandonados. También las familias con miembros afectados por la EVE eran forzados por su propia comunidad a una cuarentena tan extrema, que si intentaban salir de su casa, eran apedreados por sus vecinos.

Para sobrellevar esta situación, se establecen campañas de concienciación a la sociedad africana acerca de la estigmatización existente hacia los supervivientes de la enfermedad. Pero este estigma, aunque no tan exacerbado, también existe a nivel de la sociedad europea y norteamericana, y por ello los líderes políticos poseen un papel sumamente importante para luchar contra este tipo de discriminación. Un gran ejemplo es el impacto global que supuso que Barack Obama, en aquel momento Presidente de los Estados Unidos de América, abrazase en público a Nina Pham, una superviviente de la EVE.

La ONU se sumó a este proceso de desestigmatización mediante una campaña en la que se desarrolló una aplicación para el teléfono móvil llamada “#ISurvivedEbola” y se repartieron teléfonos móviles a los supervivientes de la enfermedad en Guinea, Sierra Leona y Liberia para que pudiesen dar testimonio de su experiencia a través de dicha aplicación^[13].

CONCLUSIONES

1. La enfermedad por el virus Ébola se conoce desde hace décadas. Durante el brote de 2014-2016, es cuando ha cobrado una mayor importancia a nivel global y se ha convertido en una cuestión mediática, al producirse casos en países desarrollados. Este hecho ha impulsado la búsqueda de tratamientos y de vacunas eficaces, aunque se debe seguir investigando ya que no se ha conseguido establecer un esquema de tratamiento y profilaxis con efectividad y seguridad probadas. En estudio, anticuerpos monoclonales y análogos de nucleósidos con cierta actividad sobre el virus.
2. La preocupación por el desconocimiento de este patógeno emergente y cómo curar y prevenir la enfermedad no radica únicamente en los brotes que surgen en los países endémicos, sino en que el virus Ébola constituye una amenaza a nivel global al diseminarse por el contagio de turistas que viajan a estas zonas y regresan a su país infectados, pudiendo causar una epidemia de fatales consecuencias. Así mismo inquieta la posibilidad de que sea utilizado para llevar a cabo un ataque bioterrorista.
3. A su vez, es importante seguir desarrollando métodos de diagnóstico adecuados para países con recursos limitados y que permitan una identificación rápida y precisa de la enfermedad, para evitar que esta llegue a estadíos avanzados.
4. En estos países se llevan a cabo campañas de Salud Pública para educar a la población en las medidas de prevención que pueden evitar el contagio y la transmisión de la enfermedad. Se debe resaltar la importancia de las campañas de desestigmatización de los supervivientes de la enfermedad y que ayudan a que esas personas no sean excluidas y apartadas de su comunidad. Además, los supervivientes realizan una gran labor mediante la divulgación de su experiencia, con el fin conseguir que la población confíe en la efectividad del sistema de salud y de los profesionales que trabajan en él.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Misasi J, Sullivan NJ. Camouflage and misdirection: the full-on assault of Ebola virus disease. Cell press [Internet]. Oct 2014 [citado 3 Mar 2019];159 (3):477-86. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867414012938?via%3Dihub>
- [2] Ascenzi P, Bocedi A, Heptonstall J, Capobianchi MR, Di Caro A, Mastrangelo E, et al. Ebolavirus and Marburgvirus: Insight the Filoviridae family. Mol Aspects Med. 2008 [citado 25 Mar 2019]; 29(3): 151–85.
- [3] WHO: World Health Organization [Internet]. Ginebra (Suiza): WHO; 1948 [actualizado 12 Feb 2018 [citado 3 Mar 2019]. Enfermedad por el virus del Ébola [aprox. 12 pantallas]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>
- [4] CDC: Centers for Disease Control and prevention [Internet] Georgia (USA): CDC; 1946 [actualizado 15 Mar 2018 [citado 3 Mar 2019]. Ebola (Ebola virus disease). [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/index.html>
- [5] Formenty P. Ebola virus disease. En: Ergönül Ö, Can F, Madoff L, Akova M, editores. Emerging infectious diseases: clinical case studies. Londres: Academic press; 2014. p.121-134.
- [6] Menéndez JM, Simón F, Barberán J. Enfermedad por virus Ébola: una visión global. Rev Esp Quimioter [Internet]. 2014 [citado 3 Mar 2019]; 27(4): 230-8. Disponible en: <https://seq.es/wp-content/uploads/2014/12/completo.pdf#page=16>
- [7] Arboledas Brihuela D. Fiebre hemorrágica por Ébola. Alicante: Editorial club universitario; 2012.
- [8] Jain S, Baranwal M. Computational analysis in designing T cell epitopes enriched peptides of Ebola glycoprotein exhibiting strong binding interaction with HLA molecules. Journal of theoretical biology [Internet]. 2019 [citado 19 Mar 2019]; 465: 34-44. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022519319300165?via%3Dihub>
- [9] Pettini F, Trezza A, Spiga O. A focus on Ebola virus polymerase: structure, functions and antiviral therapies. Editor: Gupta SP. Viral polymerases. Siena: Academic press; 2019. p. 181-210.
- [10] Martin S, Chiramel AI, Schmidt ML, Chen Y, Whitt N, Watt A, et al. A genome-wide siRNA screen identifies a druggable host pathway essential for the Ebola virus life cycle. Genome Medicine [Internet]. 2018 [citado 20 Mar 2019]; 10(1): 14. Disponible en: <https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-018-0570-1>
- [11] Gordon TB, Hayward JA, Marsh GA, Baker ML, Tachedjian G. Host and viral proteins modulating Ebola and Marburg virus egress. Viruses [Internet]. 2019 [citado 21 Mar 2019]; 11(1):24. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/11/1/25>
- [12] Malvy D, McElroy AK, de Clerck H, Günter S, van Griensven J. Ebola virus disease. Work Heal Saf. 2019; 393(12): 936–48.
- [13] Qureshi AI, Saeed O, Chughtai M, Jahangir N, Afzal MR, Malik AA, et al. Ebola virus disease. Estados Unidos: Academic Press; 2016.
- [14] Cui Q, Cheng H, Xiong R, Zhang G, Du R, Anantpadma M, et al. Identification of diaryl-quinoline compounds as entry inhibitors of Ebola virus. Viruses [Internet]. 2018 [citado 18 Mar 2019]; 10(1):11. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/10/12/678>

[15] Goldstein T, Anthony SJ, Gbakima A, Bird BH, Bangura J, Tremeau-Bravard A, et al. The discovery of Bombali virus adds further support for bats as hosts of ebolaviruses. *Nat Microbiol* [Internet]. 2018 [citado 9 Abr 2019]; 3(10): 1084–9. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0227-2>

[16] Rewar S, Mirdha D. Transmission of Ebola virus disease: An overview. *Ann Glob Heal*. 2014; 80(6): 444–51.

[17] Wan A, Liyana N, Fan K, Mohd H, Salzyna M. Is Ebola a sexually transmitted disease? Implication of Ebola RNA persistence in the semen. *J Infect Public Health* [Internet]. 2018 [citado 9 Abr 2019]; 11: 1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2017.07.015>

[18] Masci J, Bass E. Ebola: Clinical patterns, Public Health concerns. Boca Ratón: CRC Press; 2018.

[19] Jemimah C, Lilly Sheeba S. Analysis of Bodily Fluids and Fomites in Transmission of Ebola Virus Using Bigdata. *Procedia Comput Sci* [Internet]. 2016 [citado 9 Abr 2019]; 92: 56–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.procs.2016.07.323>

[20] Raoult D. The mobile phone as a vector for virus RNA: A link with Ebola outbreaks? *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2016 [citado 9 Abr 2019]; 22(5): 401. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.12.009>

[21] Haddad LB, Jamieson DJ, Rasmussen SA. Pregnant Women and the Ebola Crisis. *N Engl J Med*. 2018; 379(26): 2492–3

[22] Smith DW, Rawlinson WD, Kok J, Dwyer DE, Catton M. Virological diagnosis of Ebolavirus infection. *Pathology*. 2015; 47(5): 410–3.

[23] Clark DJ, Tyson J, Sails AD, Krishna S, Staines HM. The current landscape of nucleic acid tests for filovirus detection. *J Clin Virol* [Internet]. 2018 [citado 16 Abr 2019]; 103: 27–36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.03.005>

[24] James AS, Todd S, Pollak NM, Marsh GA, Macdonald J. Ebolavirus diagnosis made simple, comparable and faster than molecular detection methods: Preparing for the future. *Virology*. 2018; 15(1): 1–9.

[25] Lévy Y, Lane C, Piot P, Beavogui AH, Kieh M, Leigh B, et al. Prevention of Ebola virus disease through vaccination: where we are in 2018. *The Lancet*. 2018; 392(10149): 787–90

[26] Pavlik I, Lategan F, Verter N. Ebola: History and some implications for Africa. *Agric Trop Subtrop*. 2018; 51(2): 41–9.