

## ***Epidemia:***

# **Un repaso a la fiebre hemorrágica por Ébola**

**José Francisco Camacho Aguilera**

Instituto Mexicano del Seguro Social, delegación Querétaro, México.

Correspondencia: José Francisco Camacho Aguilera. Alfonso Reyes #125, El Tintero, Querétaro, Querétaro, México.

e-mail: [scientia\\_medica@hotmail.com](mailto:scientia_medica@hotmail.com)

Recibido el 4 de marzo de 2013; aceptado el 20 de marzo de 2013.

---

### **Resumen**

A través de la película *Outbreak* (1995) de Wolfgang Peterson, se repasan en este artículo a la fiebre hemorrágica por Ébola, dado su gran parecido con la enfermedad ficticia creada en esta película producida por el virus Motaba. Se presenta una revisión de la historia, las características del virus, transmisión del virus, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico, la mortalidad, el tratamiento y la prevención, contrastándose con lo presentado en la película. Finalmente, se muestran los niveles de bioseguridad para el manejo de los agentes infecciosos.

**Palabras clave:** Virus Ébola, fiebre hemorrágica por Ébola, epidemia.

---

### **Summary**

Using the movie *Outbreak* (1995) by Wolfgang Peterson, the Ebola hemorrhagic fever is reviewed in this article, given its strong resemblance to the fictional disease created in this film caused by the virus Motaba. A review of history, virus characteristics, viral transmission, clinical manifestations, diagnostics, mortality, treatment and prevention, are presented and are contrasted with the film. Finally, the biosafety levels for handling infectious agents are shown.

**Keywords:** Ebola virus, Ebola hemorrhagic fever, Outbreak.

---

El autor declara que el artículo es original y que no ha sido publicado previamente.

“La mayor amenaza a la continua dominación del hombre sobre el planeta es el virus.”

Joshua Lederberg, Premio Nobel.

### Ficha técnica

**Título original:** *Epidemia* (Hispanoamerica), *Estallido* (España).

**Título original:** *Outbreak*.

**País:** Estados Unidos.

**Año:** 1995.

**Director:** Wolfgang Petersen.

**Música:** James Newton Howard.

**Fotografía:** Michael Ballhaus.

**Montaje:** William Hoy, Lynzee Klingman, Stephen E. Rivkin (como Stephen Rivkin), Neil Travis.

**Guión:** Lawrence Dworet.

**Interpretes:** Dustin Hoffman (Sam Daniels), Rene Russo (Robby Keough), Morgan Freeman (Billy Ford), Kevin Spacey (Casey Schuler), Cuba Gooding Jr. (Salt), Donald Sutherland (Donald McClintock), Patrick Dempsey (Jimbo Scott), Zakes Mokae (Dr. Benjamin Iwabi), Malick Bowens (Dr. Raswani), Susan Lee Hoffman (Dra. Lisa Aronson),...

**Color:** Color.

**Duración:** 127 minutos.

**Género:** acción, drama, terror, Thriller.

**Productoras:** Warner Bros. Pictures, Arnold Kopelson Productions, Punch Productions.

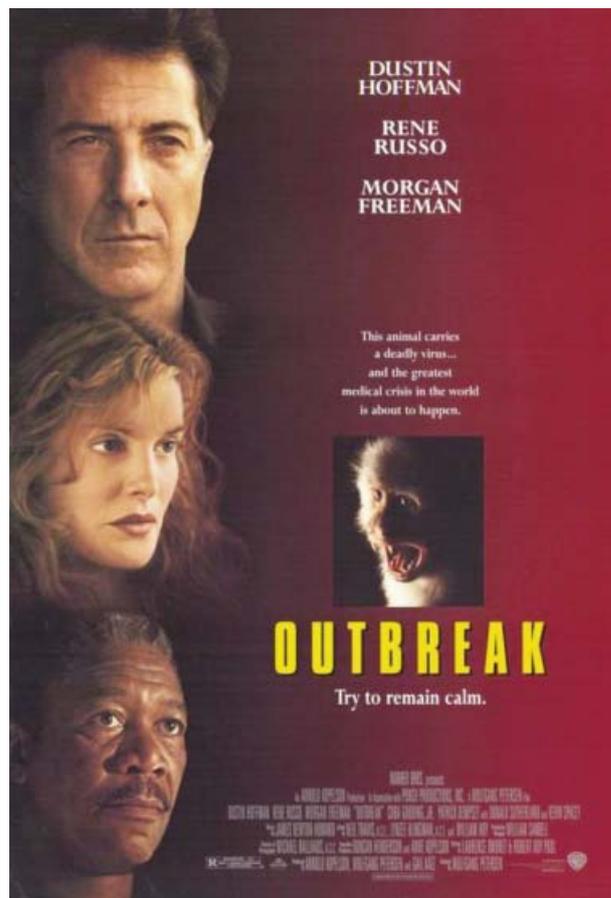
**Sinopsis:** “El ejército de los Estados Unidos arrasa un campamento del Zaire en el que un virus mortal semejante al Ébola estaba acabando con la población. Lo que se pretendía con esta medida era mantener el virus en secreto y, al mismo tiempo, impedir que se propagase. Lo que no estaba previsto era que un pequeño mono, portador del peligroso virus, viajará en un barco desde el Zaire a EE.UU. El pánico se desata cuando se descubre que todos los que han estado en contacto con el simio empiezan a mostrar los primeros síntomas de la enfermedad” (filmaffinity).

[http://www.imdb.com/title/tt0114069/?ref=sr\\_1](http://www.imdb.com/title/tt0114069/?ref=sr_1)

<http://m.filmaffinity.com/es/movie.php?id=861418>

### [Trailer](#)

La película *Outbreak*, titulada en español como *Epidemia* en Latinoamérica o *Estallido* en España, es una película dramática estrenada el 10 de marzo de 1995 en Estados Unidos. Fue dirigida por Wolfgang Petersen y protagonizada por Dustin Hoffman, Rene Russo y Morgan Freeman<sup>1</sup>.



La trama inicia en 1967, en el Valle del Río Motaba, Zaire, cuando se presenta una epidemia de fiebre hemorrágica con elevada mortalidad en un campamento de mercenarios. Para controlar la infección, se lanza una bomba incendiaria a fin de eliminar el virus del Valle del Río Motaba<sup>1</sup>.

Más de veinticinco años después, el coronel Sam Daniels (Dustin Hoffman), un virólogo del Instituto de Investigaciones Médicas de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos (U. S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, USAMRIID) es enviado a Zaire a investigar una nueva epidemia de fiebre hemorrágica. Sam se acompaña de sus ayudantes, el mayor Schuler Casey (Kevin Spacey), y el nuevo recluta Sal Major (Cuba Gooding, Jr.). Al estudiar los casos, insta a su superior, el general de brigada Billy Ford (Morgan Freeman) para que decreta una alerta sanitaria. Sin embargo, Ford sabe que el virus no es nuevo y que no puede darlo a conocer a la población. Por lo tanto, se niega a dar la alerta, aduciendo que es probable que la enfermedad no vuelva a aparecer<sup>1</sup>.

Mientras tanto, un pequeño mono portador del virus es capturado y transportado ilegalmente en barco desde Zaire a Estados Unidos. El comprador del mono (James "Jimbo" Scott [Patrick Dempsey]) en Estados Unidos es contagiado por un rasguño producido por el animal, antes de tratar de revender el mono en una tienda de mascotas en Cedar Creek, California. Jimbo libera al mono en un bosque, antes de su viaje a Boston. Durante el vuelo, Jimbo contagia a su novia y ambos fallecen siendo los únicos casos en esa ciudad<sup>1</sup>.

Sin embargo, el dueño de la tienda de mascotas también fue infectado y muerto por la infección. Posteriormente un técnico del hospital de Cedar Creek se hiere accidentalmente al procesar las muestras de sangre del dueño de la tienda, con lo que desarrolla la infección y comienza a diseminar el virus, quien ha mutado en una nueva cepa capaz de propagarse por vía aérea, infectando a muchas más personas en Cedar Creek<sup>1</sup>.

El coronel Daniels se agrega al equipo de investigación en Cedar Creek, identificando al virus causal, el virus Motaba. Pronto descubren el origen del virus, deduciendo la existencia de un animal hospedero que podría ayudar a combatir la infección. Mientras, se instaura un estado de ley marcial en Cedar Creek y el ejército pone en cuarentena la ciudad con el objetivo de contener el brote. Pronto el ejército libera un suero llamado E-1101 para tratar a los enfermos, aunque Daniels se da cuenta que el suero fue diseñado específicamente para combatir el virus Motaba original (y que nada podía hacer frente esta nueva cepa) y que se planeaba resguardar toda la información referente al virus por su potencial como arma biológica<sup>1</sup>.

Tras la captura del mono hospedero y producir suero contra el virus, Daniels y Salt logran detener la destrucción del poblado de Cedar Creek como plan del ejército para resguardar el secreto del virus Motaba, por parte del mayor general Donald McClintock. Finalmente los residentes de Cedar Creek afectados se curan con éxito<sup>1</sup>.

### La historia de los virus Marburg y Ébola

La fiebre hemorrágica por Ébola es el prototipo de las fiebres hemorrágicas, y probablemente la más letal de ellas. Su historia se inicia en agosto de 1967 cuando un grupo de monos verdes (*Cercopithecus aethiops*) fueron enviados desde Uganda a Europa, destinados específicamente a ciertos laboratorios de Alemania y ex-Yugoslavia. A los pocos días, el personal encargado de procesar los desechos de los animales

comenzó a presentar una extraña enfermedad, principalmente en dos laboratorios de Alemania y algunos casos en la ex-Yugoslavia. En total, 31 personas fueron afectadas en el plazo de 2 meses, de las cuales murieron 7 (letalidad del 22.5%). La enfermedad comenzaba con fiebre, cefalea, mialgias y malestar general, seguido de hiperemia conjuntival, fotofobia y un exantema generalizado. Los laboratorios mostraron una elevación en las transaminasas, leucopenia con linfocitosis relativa y una trombocitopenia importante. Los primeros casos la infección se transmitió por el contacto con sangre o tejidos de los monos verdes, aunque en 5 casos más (2 médicos, una enfermera, un estudiante de medicina y un asistente de autopsia), la infección provino de la atención de los enfermos aquejados por esta enfermedad. Por lo tanto, se tomo una mayor cautela en el manejo y procesamiento de las muestras, decidiendo enviarlas a un mejor laboratorio que pudiera auxiliarles en esta peligrosa tarea<sup>2</sup>.

El laboratorio elegido fue el *Microbiological Research Establishment*, en Porton, Inglaterra, capacitado para manejar con extremo cuidado las muestras de los enfermos. Bajo la dirección de C. B. Gordon, el laboratorio logró aislar el agente infeccioso encargado de estos casos. El agente etiológico se clasificó como integrante de la familia de virus *Filoviridae* y se le denominó como virus Marburg, en honor a la ciudad más afectada durante esta contingencia<sup>2</sup>.

El incidente en Europa finalizó con estos casos únicamente, además del descubrimiento de un nuevo agente microbiano. Tendrían que pasar 8 años hasta la reaparición de un virus similar al virus Marburg. Esta vez, en 1975, un explorador recorrió Rhodesia, para después pedir asistencia en un hospital de Sudáfrica, donde murió víctima del virus Marburg. La infección fue transmitida a un compañero de viaje y a una enfermera, los cuales sobrevivieron. Estos tres casos fueron el único brote en esa ocasión<sup>2</sup>.

Un año más tarde, se presentaron 2 brotes en dos regiones de África: El primero en Yambuko, norte de Zaire (ahora República Democrática del Congo), afectando 318 personas y mostrando una letalidad del 90%. El segundo brote fue en el sur de Sudán, con 284 casos y una letalidad del 60 al 80%. Gran parte de la transmisión del virus fue a través del contacto persona a persona<sup>2-3</sup> y por reutilización de agujas y jeringas contaminadas. Las instalaciones médicas fueron cerradas debido a la elevada mortalidad entre los integrantes del equipo médico (por falta de adecuadas barreras de transmisión entre personal y pacientes), lo que paradójicamente hizo eliminar el mayor lugar de diseminación de la infección<sup>4</sup>. Esta

y otras epidemias finalizaron abruptamente al implementarse barreras de transmisión, como el uso de guantes durante el contacto con los pacientes o la disposición adecuada de los cadáveres<sup>5</sup>.

El estudio de las muestras en laboratorios de Inglaterra, Bélgica y Estados Unidos reveló un virus morfológicamente similar al virus Marburg, aunque serológicamente era diferente. El nombre brindado fue el de virus Ébola, en referencia a un pequeño río cercano a un poblado donde se registró el primer caso<sup>2,6</sup>. Posteriormente se descubriría que los virus Ébola implicados en cada uno de estos brotes correspondían a 2 cepas distintas: La primera era el virus Ébola Zaire y el segundo el virus Ébola Sudán<sup>7</sup>.

Un caso interesante se presentó el 5 de noviembre de 1976, en el laboratorio de Porton, cuando un científico que estaba trabajando con un homogeneizado de hígado extraído de un cobayo infectado con virus Ébola sufrió una pinchadura accidental en un pulgar, a pesar de usar guantes de alta seguridad. Se aisló al científico y se observaron al 6º día datos de enfermedad. Su cuadro clínico fue cuidadosamente observado y registrado, tomándose muestras de casi todas las áreas de su cuerpo. De en todas ellas se aisló el fatal virus. Para tratarlo, se administró suero de pacientes convalecientes traído desde Zaire, además de interferón, a fin de estimular sus linfocitos. Hacia el décimo segundo día se consideró curado, aunque sus análisis de laboratorio se normalizaron hasta 3 meses después<sup>2</sup>. Otro brote menor ocurrió en 1979 (34 casos) en Sudán, sin que se pudiera dilucidar la fuente de la infección<sup>3,8</sup>.

Por 15 años la fiebre hemorrágica por Ébola en el humano permaneció ausente, hasta que se presentaron nuevos brotes: En Costa de Marfil en 1994 (1 caso), en Gabón en 1994 (49 casos), 1996 (31 casos) y 1997 (60 casos), en la República Democrática de Congo en 1995 (315 casos), en Liberia en 1995 (1 caso) y en Sudáfrica (2 casos)<sup>3</sup>. Fue en Costa de Marfil donde se descubrió una tercera cepa llamada virus Ébola Côte d'Ivoire (Costa de Marfil, en francés)<sup>7</sup>, denominada también como cepa Taï, por el Bosque Nacional Taï, donde presuntamente se obtuvo el virus<sup>3</sup> y donde se presentaron dos epidemias en miembros de una comunidad de chimpancés en los años de 1992 y de 1994, con elevada mortalidad lo que los descartó como reservorios del virus<sup>9</sup>.

Desde el 2000 se ha observado un aumento en el número de epidemias y casos, casi todos ellos por la emergencia o re-emergencia del virus Ébola Zaire en regiones de Gabón, República de Congo y República

Democrática de Congo, y del virus Ébola Sudán en Sudán y Uganda. En 2008 se notificó la 4ª cepa, el virus Ébola Bundibugyo<sup>7</sup>.

En Estados Unidos, el virus Ébola logró introducirse en 1989 a través de unos macacos (*Macaca fascicularis*) importados de Filipinas. Estos macacos se pusieron en cuarentena en unas instalaciones en Reston, Virginia, en las afueras de Washington, DC<sup>4,7</sup>. Este virus es originario de Asia, es inofensivo para los humanos, pero representa una 5ª cepa de virus (virus Ébola Reston)<sup>3,10</sup> y aparentemente podría ser la única cepa capaz de diseminarse por vía aérea<sup>3</sup>. Sin embargo, estudios experimentales en primates han evaluado vías de transmisión potenciales para el virus Ébola. Durante la infección avanzada en monos se pueden encontrar una gran cantidad de virus en la saliva, heces y orina, además de que se han observado la replicación del virus en los neumocitos tipo I, con abundantes viriones aparentemente infecciosos en alveolos y bronquios. Los filovirus han mostrado cierta estabilidad en los aerosoles. La aplicación del virus en la conjuntiva también puede producir la infección<sup>11</sup>.

### Fiebre hemorrágica por Ébola... ¿una zoonosis?

Se cree que la enfermedad hemorrágica por Ébola podría ser una zoonosis, con presencia del virus en reservorios animales encontrados en las zonas endémicas. El hombre, los simios y otras especies de mamíferos son susceptibles a la infección por el virus del Ébola y representan hospederos finales, no especies reservorios. Sin embargo, aún con todos los esfuerzos realizados, aún no se ha identificado el reservorio natural ni algún vector artrópodo<sup>7</sup>. En el brote de 1979, se trató de dilucidar la fuente de infección, aunque mucha de la responsabilidad le fue atribuida a los murciélagos. A pesar de lo extensos análisis realizados a estos mamíferos, no se les pudo culpar de ser los portadores<sup>2</sup>. Durante ese brote se colectaron animales durante la estación seca cerca del sitio de la epidemia de fiebre hemorrágica por Ébola de 1976. Estos correspondieron a 117 especies animales: 13 especies de primates, 25 especies de murciélagos, 8 especies de ardillas, 23 especies de pájaros, 10 especies de reptiles, 17 especies de otros roedores y 21 especies de otros mamíferos. Sin embargo, en ninguno de ellos logró detectarse una respuesta inmunológica al virus Ébola. No obstante, el estudio adolece enormemente en la forma de recolección de los animales, además de excluir insectos y plantas<sup>8</sup>. Otros investigadores colectaron 3066 especímenes, de los cuales 87% fueron mamíferos (78 especies), 9% aves (51 especies), y 4% reptiles y anfibios (22 especies). Entre los mamíferos, 72% fueron roedores (29 especies), 20% murciélagos (18 especies) y 4% insectívoros (10

especies). Tampoco en este estudio se logró identificar un reservorio<sup>12</sup>. Sin embargo, la biodiversidad en estas áreas es enorme, por lo que las muestras podrían representar solo una diminuta fracción de la misma. Tampoco se ha logrado descartar la posibilidad de transmisión vía algún artrópodo, desde el hospedero al humano, al menos en su transmisión inicial<sup>13</sup>. Sin embargo, estudios para detección del virus Ébola en mosquitos, chinches, garrapatas, flebótomos, moscas, piojos y moscas tsetse han resultado negativos<sup>14</sup>.

Otros investigadores encontraron murciélagos de la fruta naturalmente infectados documentado por la detección de ARN viral y anticuerpos en 3 especies: *Hypsignathus monstrosus*, *Epomops franqueti* y *Myonycteris torquata*. Por lo tanto, es posible que el virus Ébola se encuentre como una infección asintomática o subclínica en murciélagos que actúan como reservorios naturales, con poca o nula transmisión. Esporádicamente, se activaría a través de un estímulo apropiado, como el estrés, la co-infección, cambios en la alimentación y el embarazo, produciendo la transmisión del virus a más animales. Esto explicaría la naturaleza esporádica y periodicidad de las epidemias de fiebre hemorrágica por Ébola en África<sup>7</sup>. El hecho de que las epidemias de fiebre hemorrágica por Ébola han coincidido con el final de la estación lluviosa en África, lo que da pistas sobre la ecología natural de virus Ébola y del hospedero<sup>3</sup>.

## Virus Ébola

El virus Ébola es el patógeno prototipo de las fiebres hemorrágicas virales, con capacidad para causar una enfermedad grave y un alto índice de letalidad. Su elevada fatalidad, junto con la ausencia de un tratamiento específico y una vacuna, hacen del virus un patógeno categoría A, según la clasificación del *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) para patógenos que pueden ser utilizados para el bioterrorismo (Tabla 1)<sup>7,15</sup>.

El virus Ébola y el virus Marburg constituyen a la familia de los Filoviridae. Se trata de un virus envuelto, con cadena negativa de ARN, con morfología filamentososa (Figura 1). El virus mide 80 nm de diámetro y una longitud de 14 000 nm. Su genoma tiene 19 kilopares de bases que codifican 7 genes que codifican una nucleoproteína, una glucoproteína, una ARN-polimerasa dependiente de ARN y 4 proteínas virión (VP24, VP30, VP35 y VP40). Aun se desconoce plenamente cómo actúan estas moléculas en la patogénesis de la fiebre hemorrágica por Ébola, aunque la glucoproteína podría ser utilizada para unirse preferentemente a las células endoteliales<sup>7,16</sup>.



Figura 1. Microscopia electrónica del virus Ébola (CDC).

Existen cinco especies de virus de Ebola, en África central el Ebola virus Zaire, Ebola virus Sudan y Ebola virus Bundibugyo y en la región de Tai Forest el Ebola virus Costa de Marfil), todos patógenos. En Filipinas el Ebola virus Reston que no es patógeno<sup>7</sup>.

El virus Ébola se replica en un índice inusualmente elevado que abruma al aparato de síntesis de proteínas de las células infectadas. Posteriormente comienzan a estimular la respuesta inflamatoria e inmunológica. No se ha observado una diferencia significativa en la carga viral antigénica entre los sobrevivientes y los pacientes fallecidos, aunque sí de la respuesta inmune, lo que sugiere que la supervivencia depende de la respuesta inmune innata inicial a la infección. Los sobrevivientes presentan una respuesta IgM y una respuesta de las citocinas de las células T más significativas. Por el contrario, los anticuerpos fueron casi indetectables en los casos fatales<sup>16</sup>.

## Transmisión del virus

El virus Ébola penetra al hospedero a través de las superficies mucosas, lesiones y abrasiones en la piel, y por vía parenteral. La mayoría de las epidemias ocurren por contacto directo con los pacientes infectados o cadáveres<sup>7</sup>. El contacto con sangre, heces y vomito facilita la transmisión del virus<sup>17</sup>, además del contacto con tejidos orgánicos, secreciones o semen<sup>3</sup>. En la epidemia de 1995 en la República Democrática del Congo se observó una transmisión atribuible a la falta de precauciones en el manejo de la sangre y fluidos de los pacientes, tanto en personal en contacto directo con los enfermos (73%) como en personal con contacto indirecto (33%)<sup>17</sup>. En esta

**Tabla 1.** Categorías de patógenos.

<p><b>Categoría A.</b></p> <p>Se trata de patógenos que pueden diseminarse fácilmente o transmitidos de persona a persona; tienen elevados índices de mortalidad y el potencial de producir gran impacto en la salud pública; pueden causar pánico en la comunidad y disturbios sociales; y requieren medidas especiales para lograr que el sistema de salud pública esté preparado. Los ejemplos son:</p> <p><i>Bacillus anthracis</i> (carbunco).  Toxina del <i>Clostridium botulinum</i> (botulismo).  <i>Yersinia pestis</i> (peste).  Smallpox virus (viruela) y otros relacionados.  <i>Francisella tularensis</i> (tularemia).  Fiebres hemorrágicas virales.  Arenavirus (virus de la coriomeningitis linfocítica, virus Junin, virus Machupo,, virus Guarano, virus Lassa).  Bunyavirus (virus Hanta, fiebre del Valle de Rift).  Flavivirus (virus Dengue).  Filovirus (virus Ébola y Marburg).</p>
<p><b>Categoría B.</b></p> <p>Son moderadamente fáciles de diseminar; causan moderadas tasas de morbilidad y bajas tasas de mortalidad; y necesitan mejoras específicas en la capacidad de diagnóstico y sistemas mejorados para la vigilancia de enfermedades. Los ejemplos son:</p> <p><i>Brucella</i> especies (brucelosis).  <i>Coxiella burnetii</i> (fiebre Q).  <i>Burkholderia mallei</i> (muermo).  <i>Burkholderia pseudomallei</i> (melioidosis).  <i>Chlamydia psittaci</i> (psitacosis).  Toxina ricina (de <i>Ricinus communis</i>).  Toxina epsilon de <i>Clostridium perfringens</i>.  Enterotoxina B de <i>Staphylococcus aureus</i>.  Fiebre tifoidea (<i>Rickettsia prowazekii</i>).  Patógenos transmitidos por alimentos y agua: <i>E. coli</i> O157:H7, vibrios patogénicos, especies de <i>Shigella</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Campylobacter jejuni</i>, <i>Yersinia enterocolitica</i>, Calicivirus, virus de la Hepatitis A, <i>Cryptosporidium parvum</i>, <i>Cyclospora cayatanensis</i>, <i>Giardia lamblia</i>, <i>Entamoeba histolytica</i>, <i>Toxoplasma gondii</i>, <i>Microsporidia</i>.  Encefalitis viral (encefalitis equina venezolana, encefalitis equina occidental y oriental).</p>
<p><b>Categoría C.</b></p> <p>Patógenos emergentes que pueden ser manipulados para su diseminación masiva en el futuro debido a su disponibilidad; facilidad de producción y diseminación; y potencial de causar altas tasas de morbilidad y mortalidad y de generar un gran impacto en la salud pública. Los ejemplos son:</p> <p>Enfermedades infecciosas emergentes como el virus Nipah y el virus Hanta.  Virus de fiebre hemorrágica transmitidas por garrapatas (fiebre hemorrágica de Crimea-Congo).  Virus de encefalitis transmitidas por garrapatas.  Fiebre amarilla.  Tuberculosis multirresistente a fármacos.  Influenza.  Otras rickettsias.  Rabia  Priones.  Virus Chikungunya.  Coronavirus asociada a síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV).</p>

misma epidemia, se observó que de entre todos los contactos de los enfermos en el hogar, solo un 16% desarrollaron la fiebre hemorrágica por Ébola. Todos estos casos secundarios tuvieron contacto con la persona enferma. Los factores de riesgo para adquirir la infección fueron el contacto físico directo, la exposición a líquidos corporales, los miembros adultos de la familia, que hayan tocado el cadáver, y con exposición en la última fase de la enfermedad en el hospital<sup>5</sup>.

Aunque la cocción adecuada de los alimentos podría inactivar el virus Ébola, la ingesta de comida contaminada podría representar una ruta de transmisión en las infecciones naturales. Es posible que una epidemia del virus Ébola Zaire en la República Democrática del Congo haya iniciado por la manipulación e ingesta de murciélagos recién muertos. El papel de la transmisión por aerosol es desconocido, pero podría ser rara<sup>7</sup>. Esta transmisión por aerosol se ha observado en la infección de animales con la cepa Reston del virus Ébola<sup>3,5</sup>. Hasta la fecha, no hay evidencia de la transmisión del virus durante el período de incubación y en estado asintomático, aunque si se han observado casos de transmisión durante la covalencia<sup>3</sup>. La seroprevalencia en algunas poblaciones de África central excede el 30%, sugiriendo que la exposición al virus Ébola no es rara. Es posible que existan cepas de virus Ébola que infectan humanos en África que causan una enfermedad leve o subclínica, al tener contacto con vertebrados infectados o artrópodos hematófagos. En contraste, el contacto con las cepas virulentas del virus (Zaire, Sudán) es raro, indicando que la transmisión se logra por medio de especies raras o especies que tienen poco contacto con el hombre, o surgidos por mutaciones en animales, pero sin ciclos sostenidos en la naturaleza<sup>13</sup>.

### Manifestaciones clínicas

La fiebre hemorrágica por Ébola tiene un período de incubación de 2 a 21 días (en promedio 4-10 días)<sup>7</sup>. Por lo tanto, la recomendación empírica de 3 semanas de cuarentena para los supervivientes parece ser apropiada<sup>18</sup>. Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre, escalofríos, malestar general, mialgias, a lo que sigue una afección multisistémica, pudiendo tener alteraciones sistémicas (postración), gastrointestinales (anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea), respiratorias (dolor torácico, tos, descarga nasal), vasculares (inyección conjuntival, hipotensión postural, edema), y neurológicas (cefalea, confusión, coma)<sup>7</sup>.

La fiebre se presenta en más del 90% de los casos, con tendencia a normalizarse 2 días previos a la

muerte. La enfermedad progresa en 2 fases, con un intervalo de relativa remisión clínica aparente de 1 a 2 días. Los síntomas tempranos incluyen la fiebre, astenia intensa, diarrea, náusea y vómito, anorexia, dolor abdominal, cefalea, artralgia, mialgia o dolor de espalda. Se ha observado en los supervivientes una mayor frecuencia en la mialgia y artralgia que en los pacientes que fallecen. Esta primera fase dura 1 semana o menos<sup>18</sup>. Las mujeres infectadas con embarazo en curso frecuentemente abortan<sup>3</sup>.

Además puede observarse una inyección conjuntival bilateral, una erupción maculopapular y dolor faríngeo más intenso al deglutir (odinofagia). La erupción aparece al final de la primera semana, e inicia a los lados del tronco, ingles y axilas. Después de unas horas se disemina a todo el resto del cuerpo, excepto la cara. Esta erupción no se asocia con prurito ni con la disestesia mencionada por algunos pacientes<sup>13</sup>. Esta erupción puede acompañarse con un eritema y descamación al final de la primera semana de la enfermedad<sup>7</sup>.

Posterior a esta fase, el paciente puede evolucionar a una segunda fase con complicaciones, lo que conduce invariablemente a la muerte, o recuperarse lentamente en un estado de convalecencia. El sangrado de mucosas y sitios de punción, anuria, hipo y taquipnea son signos que indican la evolución a la muerte en cuestión de días. La mayoría de los no sobrevivientes mueren en un estado de estupor con choque y taquipnea. La taquipnea fueron los criterios más significativos discriminar desenlaces fatales y no fatales, siendo un signo que usualmente se presenta horas previas a la muerte<sup>18</sup>. Puede haber alteraciones neurológicas, como delirium, somnolencia o convulsiones. Estos síntomas indican un pobre pronóstico<sup>3</sup>.

Las manifestaciones hemorrágicas (petequias, equimosis, sangrado desde los sitios de venopunción, hemorragias mucosas, hematuria, hematemesis, melena, hemorragia gingival y hemorragia conjuntival) se presentan en el 40% de los pacientes y no predicen la evolución hacia la muerte, dado que la pérdida sanguínea nunca es masiva, excepto en los abortos<sup>3,18</sup>. El dolor abdominal puede asociarse algunas veces con hiperamilasemia y una pancreatitis verdadera. Al final de la enfermedad, se presenta choque, convulsiones, alteraciones metabólicas graves y, en la mayoría de los casos, una coagulopatía difusa<sup>7</sup>.

En los casos no fatales, los pacientes tienen fiebre por varios días y mejoran típicamente a los días 6 a 11, justo en el momento que se observa una respuesta humoral. En estos casos no fatales, hay una fuerte y temprana

respuesta inflamatoria, manifestada por la presencia de IgM e IgG específicos, y elevados niveles de interleucina 1 $\beta$ , interleucina 6 y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Aun se desconoce si esta respuesta inflamatoria podría ser el mecanismo de protección contra la enfermedad fatal<sup>7</sup>. Los pacientes convalecientes recuperan lentamente su apetito, pero permanecen sumamente asténicos y con pérdida de peso. La mayoría manifiestan complicaciones tardías: Artralgias asimétricas y migratorias, tinnitus, pérdida de capacidad auditiva, alteraciones oculares, etc.<sup>18</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico inicial se basa en la sospecha clínica al identificar un paciente con enfermedad febril aguda y el antecedente de un viaje reciente a un área endémica. Sin embargo, el diagnóstico diferencial es amplio y lo integran enfermedades como la shigelosis, la septicemia meningocócica, la plaga, la leptospirosis, el carbunco, la fiebre recurrente, el tifus, el tifus murino, la fiebre amarilla, la fiebre Chikungunya, la hepatitis viral fulminante<sup>7</sup>, influenza, el dengue, varias formas de encefalitis, fiebre de Lassa, etc. Por lo tanto, el diagnóstico es presuntivo hasta la confirmación por laboratorio de la infección por el virus Ébola<sup>3</sup>.

El diagnóstico de laboratorio de la fiebre hemorrágica por Ébola se logra de dos formas: Determinando la respuesta inmune específica del hospedero a la infección y la detección de las partículas virales en individuos infectados<sup>7</sup>. Para la detección de la respuesta inmune se utiliza el ELISA para detectar los anticuerpos IgG e IgM. Los anticuerpos IgG aparecen a los 6-18 días de iniciados los síntomas, mientras que los IgM aparecen a los días 2-9. Por su parte, la detección de los antígenos virales se logra con el ELISA y la reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa inversa. El antígeno viral se detecta a los días 3-6 de iniciados los síntomas, pero su positividad desaparece a los días 7-16<sup>3</sup>.

### Mortalidad

La virulencia del virus Ébola en el hombre es variable y depende de la cepa. De esta forma, la infección por el virus Ébola Zaire tiene el mayor índice de letalidad, con un 60 a 90%, seguido del virus Ébola Sudán, con una letalidad del 40 al 60%. En base a una epidemia, el índice de letalidad de la cepa Bundibugyo se estima en solo un 25%. La única persona infectada con la cepa Côte d'Ivoire sobrevivió. Como comparación, el virus Marburg tuvo una letalidad del 70-85% en África, pero era mucho menor en los casos presentados en Europa en 1967, donde se observó una letalidad del

22%. Esto hace sospechar que los cuidados intensivos adecuados pueden mejorar la supervivencia del paciente infectado<sup>7</sup>.

Los pacientes con la enfermedad fatal desarrollan los signos clínicos tempranamente durante la infección y mueren típicamente entre los días 6 a 16 por choque hipovolemico y falla multiorgánica. La pérdida masiva de sangre es infrecuente, y cuando están presentes se limitan al tracto gastrointestinal. A pesar de ello, la pérdida sanguínea no es tan sustancial como para causar la muerte<sup>7</sup>. Los factores que influyen la mortalidad son la transmisión vía inyección (100% de mortalidad), la supervivencia a la enfermedad por al menos una semana (supervivencia del 30%), supervivencia a la enfermedad por 2 semanas (supervivencia del 70%) y la edad (mortalidad del 69% con una edad de 15 a 29 años, la cual aumenta al 96.5% con una edad mayor a 59 años)<sup>19</sup>.

### Histopatología y exámenes de laboratorio

El virus Ébola tiene un amplio tropismo celular, pudiendo infectar a un amplio rango de células (pantropismo), induciendo necrosis en muchos órganos internos como son el hígado (más notablemente)<sup>10</sup>, riñones, ganglios linfáticos, testículos y ovarios, debido a la replicación viral en las células parenquimatosas<sup>3</sup>. La replicación del virus se ha observado en monocitos, macrófagos, células dendríticas, células endoteliales, fibroblastos, hepatocitos, células corticales adrenales y varios tipos de células epiteliales. Se ha sugerido que los sitios de replicación tempranos y preferidos por el virus son los monocitos, los macrófagos y las células dendríticas. Además, estas células son importantes para la diseminación del virus al resto del organismo, inicialmente pasando a través del sistema linfático, al hígado y al bazo, para posteriormente invadir otros tejidos. La infección de las células endoteliales induce un daño estructural en los vasos, lo que podría contribuir a la diátesis hemorrágica. También se puede observar cierto grado de necrosis hepatocelular, lo que podría afectar la síntesis de factores de coagulación y otras proteínas del plasma. La afectación adrenal con necrosis puede producir una insuficiente producción de hormonas que pueden conducir a hipotensión y pérdida de sodio e hipovolemia, contribuyendo al estado de choque del paciente<sup>7</sup>.

Inicialmente hay una pérdida importante de linfocitos, aunque muchos de ellos no estén infectados. Un gran número de linfocitos desarrollan apoptosis, lo cual explica la linfopenia que se observa en la fiebre hemorrágica por Ébola. El por qué se produce la apoptosis aún es una incógnita, aunque podría ser producida por la vía del

ligando inductor de apoptosis relacionado con el TNF, alteración en la función de las células dendríticas inducida por el virus Ébola, la producción anormal de mediadores solubles como el óxido nítrico (el cual tiene propiedades proapoptóticas) o posiblemente por interacciones directas entre los linfocitos y las proteínas del virus Ébola<sup>7</sup>.

El análisis de laboratorio muestra una leucopenia temprana (menos de 1000 células por  $\mu\text{L}$ ) asociado a linfopenia y subsecuente neutrofilia, trombocitopenia (50 000 a 100 000 células por  $\mu\text{L}$ ), elevación de las aminotransferasas (típicamente la aspartato aminotransferasa supera a la alanino aminotransferasas), hiperproteïnemia, proteinuria y hematuria. Los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina están prolongados y pueden detectarse productos de la degradación de la fibrina (indicando la coagulopatía intravascular difusa)<sup>7</sup>.

### Tratamiento

El manejo de los casos se basa en el aislamiento de los pacientes y el uso de barreras estrictas, como ropa protectora y respiradores. A la fecha, las estrategias de tratamiento son sintomáticas y de soporte vital (antibióticos de amplio espectro, antipiréticos, rehidratación de líquidos, analgésicos, etc.). No existe ninguna estrategia específica para el tratamiento del virus Ébola. Tampoco existen vacunas, aunque se ha investigado una vacuna recombinante contra el Ébola basada en el virus de la estomatitis vesicular<sup>7</sup>. La sangre o suero humanos de enfermos convalecientes se ha usado para la inmunización pasiva al tratar pacientes infectados naturalmente. Los resultados han sido alentadores, disminuyendo considerablemente la mortalidad (desde un 80% a un 12%), pero también es cierto que estos pacientes han recibido mejor asistencia médica en general<sup>20</sup>. *In vitro* han mostrado la presencia de anticuerpos monoclonales neutralizantes específicos para la glicoproteína del virus Ébola, los cuales muestran propiedades protectoras y terapéuticas en animales (roedores)<sup>7</sup>. Se ha desarrollado un suero hiperinmune utilizando ovejas, cabras y caballos. Estos animales se inmunizan con virus vivos (estos animales son inmunes al virus Ébola) en 2 ocasiones, la segunda a 1-3 meses de la primera inmunización. Finalmente se obtiene la gammaglobulina, la cual ha resultado útil en las primeras 72 horas de la enfermedad, debido a que los anticuerpos son capaces de atacar la pequeña cantidad de virus aún presentes. Este mismo suero se ha utilizado en humanos, aparentemente con resultados esperanzadores<sup>21</sup>.

Se cree que la terapéutica con anticuerpos adquiridos pasivamente para reducir la carga viral acompañada con otros agentes farmacéuticos podría ser

benéfica. Debido a la progresión rápida y grave de la fiebre hemorrágica por Ébola, ninguna terapia podría ser lo suficientemente potente, y solo queda la combinación de terapias<sup>7</sup>.

### Vacunas

En el pasado, el desarrollo de una vacuna contra el virus del Ébola no tuvo mayor avance, debido a la rareza de la enfermedad, al poco interés por las industrias farmacéuticas y al costo potencial. Sin embargo, las epidemias frecuentes en la última década, los casos importados y las exposiciones en laboratorios, así como el uso inadecuado del virus Ébola como un agente para el bioterrorismo han cambiado este panorama. Una vacuna podría ser muy útil en personal médico en riesgo, personal militar e investigadores, además de poblaciones afectadas, especialmente durante las epidemias<sup>7</sup>.

### Niveles de bioseguridad

El CDC establece 4 niveles de bioseguridad para el manejo de agentes biológicos. Cada laboratorio tiene un nivel que indica el nivel de contención de los agentes biológicos potencialmente nocivos. El término "contención" se utiliza para describir métodos seguros, instalaciones y equipo para manejo de materiales infecciosos en el ambiente del laboratorio donde son manipulados o conservados. El propósito de la contención es reducir o eliminar la exposición de los trabajadores de laboratorio, otras personas, y el entorno exterior a agentes potencialmente peligrosos<sup>22</sup>.

En el Nivel de Bioseguridad 1 (*Biosecurity level 1, BSL1*) las prácticas, equipos de seguridad, y el diseño y construcción de las instalaciones son adecuadas para los laboratorios docentes universitarios y de formación y enseñanza. Se trabajan microorganismos viables que no causan enfermedad consistentemente en seres humanos adultos, como *Bacillus subtilis*, *Naegleria gruberi*, virus de la hepatitis canina infecciosa, *E. coli* no patogénica, etc. El BSL1 representa un nivel básico de contención que se basa en prácticas microbiológicas estándar sin barreras especiales primarias o secundarias<sup>22</sup>.

En el Nivel de Bioseguridad 2 (BSL2) las prácticas, el equipo y las instalaciones de diseño y construcción son aplicables a clínica, la enseñanza de diagnóstico, y otros laboratorios en los que se trabaja con agentes de moderado riesgo que están presentes en la comunidad y asociados con la enfermedad humana de gravedad variable. Deben equiparse para evitar el potencial para producir salpicaduras o aerosoles. Los ejemplos son el virus de

la hepatitis A, B y C, *C. difficile*, *Chlamydia*, virus de la influenza A, enfermedad de Lyme, el VIH, la *Salmonella*, *Toxoplasma*, etc. El laboratorio con BSL2 es apropiado cuando se trabaja con cualquier sangre derivada de humanos, fluidos corporales, tejidos o líneas celulares primarias humanas donde la presencia de un agente infeccioso puede ser desconocida. Los principales peligros derivan de la exposición accidental percutánea, a través de membranas mucosas, o ingestión de materiales infecciosos. Por lo tanto, se debe tener cuidado con las agujas e instrumentos afilados. El personal debe utilizar equipo personal a base de protección contra salpicaduras, protección facial, batas y guantes<sup>22</sup>.

En el Nivel de Bioseguridad 3 (BSL3), las prácticas, equipos de seguridad e instalaciones de diseño y construcción son aplicables a las clínicas, centros de diagnóstico, enseñanza, investigación o producción en la que se trabaja con agentes indígenas o exóticos con un potencial de transmisión respiratoria y que pueden provocar una infección grave y potencialmente letal. Los ejemplos son *Francisella tularensis*, *Leishmania donovani*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Bacillus anthracis*, virus de la encefalitis venezolana, virus de la encefalitis de St. Louis, virus de la fiebre amarilla, virus del Valle de Rift, coronavirus asociado a SARS, *Coxiella burnetii*, etc. Los peligros al personal se relacionan con la autoinoculación, la ingestión y la exposición a aerosoles. En estos laboratorios hay un mayor énfasis en la protección contra la exposición a aerosoles potencialmente infecciosos<sup>22</sup>.

En el Nivel de bioseguridad 4 (BSL4) las prácticas, los equipos de seguridad y diseño de la instalación y la construcción del laboratorio permiten el trabajo con agentes peligrosos y exóticos que suponen un alto riesgo de contraer alguna enfermedad potencialmente mortal, la cual puede ser transmitida por vía aérea y para la que no existe ninguna terapia o vacuna disponibles. Cuando se obtienen suficientes datos, el trabajo con estos agentes puede continuar a este nivel o en un nivel inferior. Los principales riesgos para el personal son la exposición a aerosoles con partículas infecciosas, exposición de mucosas o piel lesionada a gotitas infecciosas y autoinoculación. Los ejemplos son el virus Marburg y Ébola (incluyendo la cepa Reston), el virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, virus Guaranito, virus Junin, virus Lassa, virus Machupo, virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, virus Sabia, etc.<sup>22</sup>

### El contraste del cine y la realidad

En la película se mencionan algunos datos de la fiebre hemorrágica por el virus Motaba, que se van mos-

trando secuencialmente, y que tomaremos para comparar la enfermedad de la película, con la fiebre hemorrágica por Ébola en ese mismo orden a fin de mostrar la ficción contrastada con la realidad.

La fecha de aparición del virus Motaba es la misma para el primer caso registrado de fiebre hemorrágica por *Filovirus*, siendo el primero en descubrirse el virus Marburg. El virus Ébola fue descubierto en 1976.

En las primeras escenas se hace referencia a un período de incubación desconocido, pero por el ritmo de las imágenes mostradas, se sugiere un período sumamente corto. Con el virus Ébola se requieren 2 a 21 días (con un promedio de 4-10 días). En el peor de los casos, solo 2 días entre la adquisición del virus y la enfermedad, lo más cercano probablemente al virus Motaba.

La siguiente escena nos muestra el USAMRIID, con sus laboratorios categorizados en los 4 niveles de bioseguridad (mencionados como BL1 a BL4) de los laboratorios para el estudio de distintos agentes infecciosos. En el BL1 colocan como ejemplos al *Pneumococcus* y a *Salmonella*, cuando en realidad estarían asignados en el BSL2. De igual forma, en el filme muestran como ejemplos para el BL2 a la hepatitis, la enfermedad de Lyme y la influenza. Los 3 agentes infecciosos corresponden con la realidad del BSL2. En el BL3 se nos muestran como ejemplos al carbunco, el tifus y el VIH. Solo éste último se asignaría a un nivel menor, al BSL2. En el BL4, los ejemplos presentados son el virus Ébola, el virus Hanta y la fiebre de Lassa, todos de acuerdo con el BSL4 de la realidad.

La letalidad del virus parece exagerada: 100% de los afectados mueren. Esta letalidad difiere de la enfermedad real producida por el virus Ébola: 22 al 90%, según la cepa tratada. Esto aún tratándose de la fiebre hemorrágica con mayor mortalidad conocida. Después, otra exageración a esta enfermedad ficticia: Desde el inicio de los síntomas, hasta la muerte, transcurren solo 2-3 días. La rapidez con que mata es pasmosa, a diferencia del Ébola, quien transcurre por una evolución en dos fases, la primera de ellas con síntomas inespecíficos y que puede durar 1 semana. Posterior a ella, el enfermo mejora o va empeorando hasta llegar a la muerte. Inicialmente se menciona la transmisión de la enfermedad por contacto, como ocurre con el virus Ébola. En esas primeras escenas, con Sam en el Zaire, se sugiere que el virus pudo transmitirse desde una fosa de la cual el caso inicial bebió agua, aunque la epidemiología del virus Ébola no ha arrojado la diseminación a través de agua o alimentos. Solo se cree que la ingesta de comida contaminada podría representar una ruta de transmisión de la

infección natural, no en las epidemias.

En la película se muestra al virus Motaba visto al microscopio, con una morfología muy similar al virus Ébola real. Jamás se especifica si realmente es otro virus, o se trataría de una nueva cepa del viejo virus Ébola, lo cual pudiera ser lo más probable. Con todo, aparece una nueva cepa el virus, una capaz de transportarse por vía aérea. Tal vez debería llamarse virus Motaba-Cedar Creek, aunque si en la película se tratan de cepas del virus Ébola, deberían llamarse virus Ébola-Motaba o virus Ébola-Cedar Creek. No se dan más datos sobre su relación con el virus Ébola real.

En el filme observamos un hospedero, un pequeño mono, el cual identificado y aislado con toda la facilidad del mundo. En la realidad, se desconoce el verdadero hospedero del virus Ébola: Las sospechas se centran en los murciélagos, sin tener en la mira a ningún primate, a quienes se consideran como hospederos finales, al igual que el humano.

Para hacer más aparatoso el filme (como si la mortalidad al 100% no fuera suficiente), todos los enfermos manifiestan un impactante e igual cuadro clínico: Manifestaciones hemorrágicas. Así los vemos con rino-rragia, algunos con hematemesis, otros con sangrado por los ojos. Pero las manifestaciones hemorrágicas no son tan constantes con el virus Ébola: solo en 40% de los enfermos se presentan, mientras que en la película se observan en todos los aquejados.

Para el tratamiento inicial de los casos de virus Motaba, se libera un suero ficticio llamado E-1101. Se ha mostrado que el suero de pacientes convalecientes podría reducir enormemente la mortalidad (no abolirla). De igual forma, se han desarrollado sueros hiperinmunes en animales, lo cual tarda algunos meses. Por lo tanto, es factible la existencia de un suero como el E-1101, pero el desarrollo de un tratamiento a partir de la captura de un hospedero, obtención de su suero y posteriormente sintetizándolo en forma casi instantánea y sin problema alguno es imposible. La metodología de un suero hiperinmune consiste en inocular un animal inmune al virus para que éste sintetice los anticuerpos. Posteriormente se obtiene ese suero cargado de anticuerpos que lucharán contra el virus en el cuerpo humano.

Una medida más eficaz en la película hubiera sido una cuarentena de al menos 3 días. Manteniendo a toda la población en sus casas, aislando a los enfermos por completo, disponiendo rápida y efectivamente sus cadáveres y evitando el contacto con pacientes aqueja-

dos por otras enfermedades en el hospital por algunos días, hubiera funcionado más que cualquier bomba incendiaria.

En el filme se nos muestra una enfermedad agresiva, mortal, pavorosa. Pero igualmente, su control se lograría de forma sumamente fácilmente. Con el Ébola, el solo mantener barreras de transmisión ha finalizado sus epidemias. Igual o más fácil ocurriría con el virus Motaba. Su mortalidad tan acelerada limitaría la diseminación del virus.

Nada descarta que en un futuro no enfrentemos una nueva cepa de virus Ébola que pueda llegar a ser tan fatal como el ficticio virus Motaba. Aún no localizamos el reservorio del virus Ébola ni sabemos nada de su compleja ecología. Mientras el hombre siga invadiendo más ecosistemas tendremos que enfrentarnos a enfermedades emergentes de consecuencias catastróficas inimaginables.

## Referencias

1. Estallido (1995) Disponible en: [http://www.imdb.com/title/tt0114069/?ref=sr\\_1](http://www.imdb.com/title/tt0114069/?ref=sr_1)
2. Ledermann W. Ébola: Corta y reciente historia de un joven virus. Rev Chil 2003; Ed Aniversario:113-4. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v20snotas-hist/art41.pdf>
3. Casillas AM, Nyamathi AM, Sosa A, Wolder CL, Sands H. A current review of Ebola virus: Pathogenesis, clinical presentation, and diagnostic assessment. Biol Res Nurs 2003; 4:268-75.
4. Peters CJ, LeDuc JW. An introduction to Ebola: The virus and the disease. J Infect Dis 1999; 179 (Suppl 1):ix-xvi.
5. Dowell SF, Mukunu R, Ksiazek TG, Khan AS, Rollin PE, Peters CJ, et al. Transmission of Ebola hemorrhagic fever: A study of risk factors in family members, Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. J Infect Dis 1999; 179 (Suppl 1):S87-S91.
6. Suresh V. The enigmatic haemorrhagic fevers. J R Soc Med 1997; 90:622-4.
7. Feldmann H. Ebola haemorrhagic fever. Lancet 2011; 377:849-62.
8. Breman JG, Johnson KM, van der Groen G, Brian RC, Szczeniowski MV, Ruti K, et al. A search for Ebola virus in animals in the Democratic Republic of the Congo and Cameroon: Ecologic, virologic, and serologic surveys, 1979-1980. J Infect Dis 1999; 179 (Suppl 1):S139-S147.
9. Formenty P, Boesch C, Wyers M, Steiner C, Donati F, Dind F, et al. Ebola virus outbreak among wild chimpanzees living in a rain forest of Côte d'Ivoire. J Infect Dis 1999; 179 (Suppl 1):S120-S126.
10. Irving WL. Ebola virus transmission. Int J Exp Path 1995; 76: 225-6.
11. Khan AS, Tshioko K, Heymann DL, Guenno BL, Nabeth P, Kerstiens B, et al. The reemergence of Ebola hemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo, 1995. J Infect Dis 1999; 179 (Suppl 1):S76-S86.
12. Leirs H, Mills JN, Krebs JW, Childs JE, Akaibe D, Woollen N, et al. Search for the Ebola reservoir in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: Reflections on a vertebrate collection. J Infect Dis 1999; 179 (Suppl 1):S155-S163.
13. Monath TP. Ecology of Marburg and Ebola viruses: Speculations and directions for future research. J Infect Dis 1999; 179 (Suppl 1):S127-S138.
14. Reiter P, Turell M, Coleman R, Miller B, Maupin G, Liz J, et al. Field investigations of an outbreak of Ebola hemorrhagic fever, Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995: Arthropod studies. J Infect Dis 1999; 179 (Suppl 1):S148-S154.
15. U.S. Department of Health and Human Services. NIAID biodefense research

agenda for CDC category B and C priority pathogens. January 2003. Disponible en: <http://www.niaid.nih.gov/topics/BiodefenseRelated/Biodefense/Documents/categorybandc.pdf>

16. Sullivan N, Yang ZY, Nabel GJ. Ebola virus pathogenesis: Implications for vaccines and therapies. *J Virol* 2003; 77:9733-7.

17. Tomori O, Bertolli J, Rollin PE, Fleerackers Y, Guimard Y, De Roo A, et al. Serologic survey among hospital and health center workers during the Ebola hemorrhagic fever outbreak in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis* 1999; 179 (Suppl 1):S98-S101.

18. Bwaka MA, Bonnet MJ, Calain P, Colebunders R, de Roo A, Guimard Y, et al. Ebola hemorrhagic fever in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: Clinical observations in 103 patients. *J Infect Dis* 1999; 179 (Suppl 1):S1-S7.

19. Sadek RF, Khan AS, Stevens G, Peters CJ, Ksiazek TG. Ebola hemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo, 1995: Determinants of survival. *J Infect Dis* 1999; 179 (Suppl 1):S24-S27.

20. Mupapa K, Massamba M, Kibadi K, Kuvula K, Bwaka A, Kipasa M, et al. Treatment of Ebola hemorrhagic fever with blood transfusions from convalescent patients. *J Infect Dis* 1999; 179 (Suppl 1):S18-S23.

21. Kudoyarova-Zubavichene N, Sergeev NN, Chepurnov AA, Netesov SV. Preparation and use of hyperimmune serum for prophylaxis and therapy of Ebola virus infections. *J Infect Dis* 1999; 179 (Suppl 1):S218-S223.

22. Chosewood LC, Wilson DE (Editors). Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. 5<sup>th</sup> ed. Bethesda (Maryland): U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, & National Institutes of Health; 2009. Disponible en: <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/bmbl5/BMBl.pdf>



José Francisco Camacho Aguilera. Cirujano General, egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro, y postgrado en Hospital General Tijuana (avalado por Universidad Autónoma de Baja California). Actualmente laborando en Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Querétaro, México.