

Sobre el virus Ébola

La reciente alarma sanitaria mundial provocada por la aparición de numerosos enfermos por el poco conocido virus Ébola ha despertado en AnFaMed la inquietud de buscar información actualizada y resumida para ofrecer a sus lectores respecto a este flagelo que, si bien no es nuevo, ha conmovido a la opinión pública en Occidente.

Por este motivo ha solicitado autorización a la Académica y Profesora de Bacteriología y Virología Dra. María Hortal, prestigiosa investigadora en esa disciplina, para publicar el informe que sobre ese tema elaborara para la Academia Nacional de Medicina en el mes de octubre 2014. Este informe, preciso y conciso, también fue elevado al Ministerio de Salud Pública.

También ha resuelto la publicación de otro informe, éste más orientado a los aspectos diagnósticos, terapéuticos y preventivos, elaborado por el Profesor Agregado de Enfermedades Infecciosas, Dr. Julio César Medina, en el mes de diciembre.

A continuación, y en ese orden, se ofrecen ambos informes.

Comité ejecutivo de AnFaMed

Virus Ébola: Una emergencia sanitaria mundial

María Hortal¹

Antecedentes

El primer caso por el virus Ébola fue diagnosticado en el año 1976, cuando ocurrieron dos epidemias no relacionadas entre sí, una en el norte del Zaire (República Democrática del Congo) y otra en el sur de Sudán. De los 318 casos con etiología confirmada en Zaire, 280 (88%) fallecieron, en tanto que en Sudán de 284 casos murieron 156 (55%). Hubo un repique de la enfermedad en 1979 y fue recién en 1989 cuando un nuevo subtipo del virus (Reston) fue identificado durante una epizootia en monos cinomolgos procedentes de Filipinas. Cuatro de los cuidadores de los animales se infectaron pero no desarrollaron la enfermedad que causó importante mortalidad en los primates.

El **virus** debe su nombre al río Ébola en el Zaire donde se produjeron los primeros casos de la enfermedad. Pertenece a la familia Filoviridae y al género filovirus, por su forma filiforme con tendencia al pleomorfismo con viriones de distinta longitud. Es un virus ARN monocatenario y de

polaridad negativa. A la fecha se han identificado 5 subtipos (Bundibigyo, Zaire, Sudán, Reston y Tai Forest) con diferente agresividad. Se les inscribe dentro de las fiebres hemorrágicas y junto con el virus Marburg, es de los agentes más temidos por su virulencia y elevada mortalidad. Su aislamiento a partir de muestras clínicas o de autopsia requieren laboratorios de alta seguridad (BL-4) y existen especiales requisitos para el acondicionamiento y traslado de los materiales. Las técnicas moleculares como RT-PCR posibilitan un diagnóstico rápido muy sensible y específico. También es posible el diagnóstico indirecto por seroconversión pero la segunda muestra de suero requiere que transcurran aproximadamente 20 días luego del inicio de la enfermedad. El aislamiento del virus en cultivos celulares es una herramienta esencial para investigación y caracterización antigénica y genética de los diferentes subtipos del virus Ébola, pero la replicación viral requiere

1. Profesora de Bacteriología y Virología de la Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

tiempo y la disponibilidad de un laboratorio de alta seguridad. Se han realizado encuestas serológicas para investigar la penetración del virus en distintos grupos humanos y de diversas especies de animales salvajes, lo que permitió saber que existen animales que desarrollan anticuerpos sin padecer la enfermedad.

Epidemiología

No se conoce con certeza el reservorio del virus. En un principio se vincularon los casos humanos con diferentes especies de monos, pero estos sufren la enfermedad con elevada mortalidad por lo que solo se les considera potenciales transmisores de los virus Ébola. Actualmente los murciélagos frugívoros se aceptan como un reservorio de los Ébola, lo que se corrobora por su distribución geográfica coincidente con brotes de la enfermedad. La mayoría de los casos ocurren en aldeas remotas del África Central y Occidental, situadas en las cercanías de la selva tropical. Diferentes animales salvajes, e inclusive domésticos, como los cerdos, pueden infectarse y convertirse en transmisores de los virus. Existe transmisión interhumana, de persona a persona, por contacto directo con órganos, sangre, secreciones u otros fluidos corporales (inclusive semen), lo que explica la frecuencia de infecciones en personal sanitario. NO se transmite por vía aérea. Los mismos materiales mencionados intervienen en el contagio por manipulación de animales infectados a lo que se agrega el contacto del virus con mucosas o con soluciones de continuidad de la barrera cutánea.

La enfermedad en el humano tiene un período de incubación que varía entre 2 y 21 días dependiendo en parte de la dosis infectante. El comienzo es súbito, con fiebre, importante astenia, dolores musculares, de garganta y cefaleas a lo que siguen vómitos, diarrea con sangre y erupción cutánea, disfunción renal y hepática acompañada

de hemorragias internas y externas. No existe terapia específica ni vacunas. Se ha ensayado un suero experimental cuyos resultados no han sido comunicados. Esta sintomatología corresponde a una infección viral ampliamente diseminada en el organismo, con necrosis en los principales órganos (hígado, bazo, pulmón, riñones, piel y órganos sexuales). La necrosis hepatocelular se caracteriza por la presencia de células con inclusiones virales intracitoplasmáticas. Hay daño en la microcirculación e importante leuco y plaquetopenia. Finalmente en forma progresiva se compromete el sistema nervioso con somnolencia, delirio y coma [1].

Situación actual

En los últimos años (2012/14) los casos por el virus Ébola persistieron y aumentaron en tres países de África Occidental (Liberia, Sierra Leona y Guinea), alcanzando otras regiones y centros urbanos. Asimismo la extensión de la epidemia ha puesto en alerta a todas las naciones del mundo. Los casos importados son una amenaza que alcanzó por ejemplo a países como Estados Unidos de Norte América y España.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Oficina Panamericana de la Salud (OPS), han alertado a los países miembros. En el MSP se han realizado reuniones con asesoramiento de la representación local de OPS en tanto no llegue un experto peruano para entrenar al personal sanitario local. Se ha elaborado un plan de contingencia frente al riesgo de enfrentar un caso de la enfermedad y se han extremado los controles de frontera, en especial en el aeropuerto internacional de Carrasco.

Referencias

1. Pathology of Emerging Infections. AM Nelson, CR Horsburgh, Eds.

Enfermedad por Virus Ébola (EVE)

Julio César Medina Presentado¹

Introducción

En estos momentos (diciembre 2014) hay varias amenazas que se pueden convertir en un problema global como el síndrome respiratorio por coronavirus (MERS-CoV) originado en Medio Oriente o la infección humana por el virus Influenza A (H7N9) en China [1]. Es en este contexto que en los últimos meses ha tomado relevancia el brote por virus Ébola.

La Enfermedad por Virus Ébola (EVE) también conocida previamente como fiebre hemorrágica por Ébola es una enfermedad grave, a menudo fatal, con una alta tasa de letalidad.

Desde 1976 al 2012 se reportaron 24 brotes de EVE, con un total de 2387 casos y 1590 (66%) muertos. Esto contrasta con el brote actual en el oeste de África que resulta ser el mayor y más complejo brote de Ébola hasta el momento. Al 24 de noviembre del 2014 se han reportado 15.351 casos totales (confirmados por laboratorio: 9.596) con un total de 5.459 (35%) muertes, cifra esta que la mayoría de los expertos aseguran está subestimando la verdadera magnitud del problema.

Los países que mantienen una transmisión generalizada son Sierra Leona, Liberia y Guinea. Los países que presentaron un caso o casos inicial y/o transmisión localizada fueron EE.UU. y Mali. Mientras tanto España, Nigeria y Senegal (países previamente afectados) se consideran actualmente libres de Ébola [2].

Con respecto a Senegal, el 17 de octubre de 2014 la OMS declaró oficialmente el fin del brote de enfermedad por el virus del Ébola (EVE) en este país y elogió al mismo por su diligencia a la hora de detener la transmisión del virus. El caso importado se había confirmado el 29 de agosto en un joven que había viajado por carretera a Dakar (Senegal) desde Guinea, donde había tenido contacto directo con un paciente. La respuesta de Senegal fue un buen ejemplo de lo que hay que hacer ante un caso importado de EVE [3].

Para intensificar la lucha internacional contra el brote del virus del Ébola en África Occidental la OMS publicó una «Hoja de ruta» La misma se desarrolló para ayudar a los gobiernos y los asociados a revisar y dotar de recursos los planes operacionales de respuesta al brote de EVE en cada país. Asimismo, ayudó a coordinar el apoyo internacional a su plena aplicación. La finalidad del documento fue detener la transmisión del virus del Ébola en los países afectados en un plazo de 6 a 9 meses, y evitar su propagación internacional [4]. Aunque el riesgo de introducción de EVE en América Latina es bajo, su importancia radica no solo en su elevada mortalidad sino en la falta de opciones de tratamiento efectivas y comprobadas, y en el potencial de transmisión al personal de salud. El virus ha estado “en ventaja” o sea un paso delante de todos los esfuerzos que se estuvieron haciendo para contenerlo. Recién ahora parece vislumbrarse un cierto equilibrio. Se ha realizado un esfuerzo enorme -pero aún insuficiente- para acortar esa ventaja y equilibrarla para comenzar así a notar una disminución de los casos y de las muertes. Mientras esto se mantenga en Uruguay estaremos en riesgo -aunque es un riesgo bajo.

Esta breve revisión estará enfocada a diagnóstico, manifestaciones clínicas, diagnóstico de laboratorio, cuidados del personal de salud, tratamiento y vacunas.

Diagnóstico

El diagnóstico de EVE se basa en 3 componentes:

1. Antecedentes de exposición: cualquier persona con enfermedad aguda que llega desde la zona afectada con historia de exposición debe ser considerado un caso sospechoso.

2. Una evaluación clínica detallada.

3. Los exámenes de laboratorio.

Los pacientes con sospecha de EVE deben ser tratados con las precauciones adecuadas tan pronto como sea posible para evitar la transmisión del virus de Ébola [5-6].

2. Profesor Agregado de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay. E-mail: jcmolina@fmed.edu.uy

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial a plantear dependerá de la zona de adquisición de la infección y la historia epidemiológica (vacunas, profilaxis, etc.), y puede incluir: malaria, leptospirosis, fiebre tifoidea, sepsis meningocócica, rickettsiosis, shigelosis y otras fiebres hemorrágicas virales como hantavirus, fiebre amarilla o dengue [7].

Manifestaciones clínicas

Reconocer los síntomas de EVE puede ser un reto, ya que los primeros síntomas son inespecíficos. Es esencial obtener rápidamente una historia detallada de viajes. El período de incubación dura típicamente de 5 a 7 días, aunque puede ser tan corto como 2 días y llegar hasta 21 días.

La EVE por lo general comienza con fiebre aunque esta solo está presente en aproximadamente el 85% de los pacientes, por lo que no debe ser el síntoma que centre la sospecha diagnóstica por sí mismo. También está presente una astenia profunda, a menudo acompañada de mialgias, cefalea, anorexia y escalofríos. Estos suelen ser seguidos de signos y síntomas posteriores que indican afectación más severa e incluyen postración, síntomas gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal que incluso puede simular un cuadro agudo de abdomen asociado o no a pancreatitis), respiratorio (dolor torácico, disnea, tos, secreción nasal), vascular (inyección conjuntival, hipotensión postural, edema), y manifestaciones neurológicas (dolor de cabeza, confusión, coma) [8-12].

Las manifestaciones hemorrágicas pueden surgir durante el período de máxima expresión de la enfermedad e incluyen petequias, equimosis o sangrado profuso en zonas de venopunción. El sangrado evidente no es universal por lo cual no se debe esperar a que esté presente para hacer el diagnóstico de EVE. En etapas posteriores el paciente puede evolucionar a una disfunción multiorgánica con shock, convulsiones, alteraciones metabólicas graves y coagulopatía causando la muerte del paciente.

Caso sospechoso: La construcción de una **definición de caso sospechoso** no tendría que tener, como eje central, que el paciente presente una temperatura elevada. No solo porque hay un grupo de pacientes en los que no se ha documentado fiebre sino porque la temperatura corporal cambia

sustancialmente durante todo el día, por lo que un umbral demasiado alto podría conducir a que se pierda la oportunidad de identificar un caso tempranamente. Por lo tanto, la reducción del umbral de temperatura podría aumentar la sensibilidad de la detección de casos. La OMS ha elegido “aparición repentina de fiebre” como la definición para sospechar casos de Ébola. Este criterio parece ser más relevante que determinar un umbral de fiebre alta. Por otra parte la historia de las exposiciones anteriores, sigue siendo esencial para identificar rápidamente los casos y es lo que debe centrar la misma: contacto con caso confirmado de EVE en los 21 días anteriores a la aparición de síntomas o antecedente de viaje a regiones con circulación confirmada de virus del Ébola durante los 21 días previos a la aparición de síntomas o contacto directo con muestras de laboratorio recolectadas de casos sospechosos de EVE durante los 21 días previos a la aparición de los síntomas. Esta historia de exposición sumada a la aparición repentina de fiebre o a la suma de otros síntomas es lo que permite construir y definir un caso como sospechoso de Ébola [9, 13].

Caso confirmado: Es todo paciente que cumpla con la definición de caso sospechoso y presente resultados de laboratorio positivos para virus del Ébola, sea por detección de virus ARN por Reacción en Cadena de la Polimerasa por Transcriptasa Reversa (RT-PCR) o por detección de anticuerpos IgM contra virus del Ébola.

Contacto: se define como tal a toda persona que haya tenido contacto con el virus del Ébola en los 21 días anteriores a la aparición de los síntomas, en al menos una de las siguientes formas: haber dormido en la misma casa del enfermo, haber tenido contacto físico directo con el paciente durante la enfermedad o directo con el cadáver o con sangre o fluidos corporales del enfermo, haber tocado la vestimenta o ropa de cama, haber sido amamantado por una mujer enferma (para niños lactantes). El MSP de Uruguay está trabajando en una nueva definición de caso adaptada a las recomendaciones y evidencia más reciente.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de laboratorio de virus Ébola se consigue de dos maneras: 1) la medición de la respuesta inmune específica del huésped a la infección y 2) la detección de partículas virales

o componentes de partículas en los individuos infectados.

El diagnóstico primario se hace con la detección de antígeno por ELISA o también por PCR.

Las técnicas confirmatorias de diagnóstico son: a) RT-PCR, b) anticuerpos IgM positivo o c) aumento de títulos de anticuerpos IgG (que pueden ser positivos a partir del día 3, 2 y 18 respectivamente de inicio de los síntomas de enfermedad).

La toma y derivación de muestras para diagnóstico por laboratorio específicos y de rutina así como las consideraciones operativas a tener en cuenta están siendo ajustadas en el nuevo protocolo del MSP. Se debe pautar además la manipulación de muestras de laboratorio, envío de muestras, limpieza y desinfección del entorno del paciente así como manejo de los residuos hospitalarios entre otros varios ítems.

Tratamiento

Hay que realizar rápidamente el aislamiento del o los pacientes e instrumentar el uso de estrictos procedimientos de barrera por parte del personal de salud [9, 13].

Tratamiento sintomático

El tratamiento es totalmente sintomático: de la fiebre, el dolor, de los vómitos, diarrea o deshidratación. Sostén de disfunción de sistemas mayores como la insuficiencia respiratoria, el shock, convulsiones, sangrados masivos.

Los pacientes con EVE pueden presentar una co-infección bacteriana que puede contribuir al desarrollo de una sepsis grave y posterior shock séptico por lo cual se deberá considerar la administración de antibióticos [14].

Tratamiento con plasma de pacientes convalecientes

La sangre entera recogida de pacientes en fase de convalecencia se ha utilizado con resultados prometedores en un pequeño grupo de casos de EVE.

Tratamiento con moléculas experimentales

Hay evidencia progresiva sobre el beneficio de algunas drogas y sin una vacuna o tratamientos aprobados, la gestión del brote de Ébola se ha limitado a métodos de cuidados sintomáticos y de barrera para prevenir la transmisión. En el trabajo de Qiu X et al [15] logran demostrar como una combinación de anticuerpos monoclonales (ZMapp) es capaz de rescatar el 100% de los macacos rhesus cuando se inicia el tratamiento

hasta 5 días después de la exposición. La fiebre alta, la viremia y anormalidades en la paraclínica básica fueron evidentes en muchos animales antes de la intervención con ZMapp. La enfermedad avanzada, documentada por las enzimas hepáticas elevadas, hemorragias de las mucosas y petequias generalizadas se lograron revertir logrando una recuperación total de las alteraciones y de las manifestaciones clínicas. ZMapp supera en eficacia a otros agentes terapéuticos descritos hasta el momento, y los resultados garantizan un mayor desarrollo de este fármaco para uso clínico [16-19].

Prevención y control

De humano a humano la transmisión del virus del Ébola se asocia principalmente con el contacto directo o indirecto con sangre y fluidos corporales. La transmisión a los trabajadores de la salud se ha informado cuando no se mantienen estrictas medidas de protección. La exposición de los trabajadores de atención de salud a la EVE sigue siendo una característica alarmante de este brote [20-24]. Es por esto -en parte- que los errores u omisiones que cometió el CDC (Centers for Disease Control and Prevention, por sus siglas en inglés) con respecto a las recomendaciones iniciales del equipo de protección personal (EPP) se saldó en EE.UU. con 2 enfermeras que contrajeron el virus Ebola. Esto motivó que el 20 de octubre [25] se publicaran las nuevas recomendaciones del CDC con respecto a este tema y que enfatiza 3 principios:

1. Todos los trabajadores de la salud se deben someter a un riguroso entrenamiento en el uso del EPP, incluyendo ponérselo y quitárselo de una manera sistemática.
2. No tiene que haber ninguna exposición de la piel cuando se usa el EPP.
3. Todos los trabajadores deben ser supervisados por un monitor entrenado que observa a cada trabajador como se pone y como se quita el EPP.

En definitiva los 3 principios que Médicos Sin Fronteras (MSF), que ha asistido a miles de pacientes con EVE en África, ha defendido y utilizado [9]. Hay que destacar también que Uruguay no se acopló a las recomendaciones del CDC iniciales y que se alineó a las recomendaciones de MSF desde el inicio. Es así que a pocos días del alerta internacional ya teníamos en nuestro país un protocolo muy bien logrado por el MSP [26].

Por otra parte como no siempre es posible identificar a los pacientes con EVE tempranamente (como sucede con otras enfermedades transmisibles) es importante que los trabajadores de la salud en todos los niveles apliquen siempre las precauciones estándar que son válidas para todos los pacientes. Estas precauciones se deben aplicar independientemente del diagnóstico, en todas las prácticas de trabajo y en todo momento. Estos incluyen: higiene de manos, manipulación y eliminación segura de instrumentos cortopunzantes, uso de equipo de protección personal (EPP) de acuerdo con la evaluación del riesgo. Limpieza y desinfección de los derrames y del equipo reutilizable de forma segura.

Vacunas

Hay varias vacunas en desarrollo, los avances más importantes se dieron a conocer el 26 de noviembre en un ensayo que enroló en forma prospectiva y aleatorizada a 20 humanos sanos. Se trató de un ensayo clínico fase 1, open-label, diseñado para determinar la seguridad, perfil de efectos secundarios, y la inmunogenicidad de una vacuna recombinante.

Los voluntarios se dividieron en dos grupos (10 en cada grupo) recibiendo una dosis baja o alta. Se trata de una vacuna bivalente que contiene glucoproteínas de dos especies del virus Ébola: Sudan y Zaire (es esta última la que es responsable del brote actual). Los resultados son promisorios dado que la vacuna resultó segura y generó una respuesta inmune adecuada. La respuesta de anticuerpos fue más elevada entre los que recibieron la dosis más alta.

Los ensayos de una vacuna monovalente -contra la cepa Zaire- también se están realizando en Oxford (Inglaterra), Malí y Suiza. Esto permitiría aumentar la capacidad de manufacturación de las vacunas. Es muy probable que en los próximos meses se ofrezcan las vacunas al personal de salud que está trabajando en el área geográfica del brote [27-29].

Referencias

1. OMS. Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN) [Internet]. Ginebra: WHO, 2014 [citada 2014 dic 15]. Disponible en: <http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/en/>
2. Center for Disease Control and Prevention (CDC) [Internet]. USA: CDC. [actualizada 2014 dic 13; citada 2014 dic 15]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/2014-west-africa/case-counts.html>
3. OMS. Alerta y Respuesta Mundiales (GAR) [Internet]. Ginebra: OMS, 2014 [citada 2014 dic 15]. Disponible en: <http://www.who.int/csr/disease/ebola/es/>
4. OMS. Hoja de ruta para la respuesta al virus del Ebola [Internet]. Ginebra: OMS; 2014. [citada 2014 dic 15]. (WHO/EVD/Roadmap/14.1). Disponible en: <http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/response-roadmap/es/>
5. Chertow DS, Kleine C, Edwards JK, Scaini R, Giulliani R, Sprecher A. Ebola virus disease in West Africa - Clinical manifestations and management N Engl J Med. 2014 Nov 5;371:2054-7. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1413084>
6. System Ebola Epidemiology Team IM. Update: ebola virus disease epidemic – west Africa, november 2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014;63(46):1064-6.
7. Ftika L, Maltezou HC. Viral haemorrhagic fevers in healthcare settings. J Hosp Infect. 2013;83(3):185-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2012.10.013>
8. Bah EI, Lamah MC, Fletcher T, Jacob ST, Brett-Major DM, Sall AA, et al. Clinical presentation of patients with Ebola virus disease in Conakry, Guinea. N Engl J Med. 2014 Nov 5. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1411249>
9. Sterk E. Filovirus haemorrhagic fever guideline 2008. [Internet]. Médecins Sans Frontières; 2008 [citada 2014 dic 15]. Disponible en: <http://www.slamviweb.org/es/ebola/FHFfinal.pdf>
10. Feldmann H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. Lancet 2011 Mar 5;377(9768):849-62. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60667-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60667-8).
11. Briand S, Bertharat E, Cox P, Formenty P, Kieny MP, Myhre JK, et al. The international ebola emergency. N Engl J Med. 2014 Sep 25;371:1180-3. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1409858>
12. Frieden TR, Damon I, Bell BP, Kenyon T, Nichol S. Ebola 2014 — New challenges, new global response and responsibility. N Engl J Med. 2014;371:1177-80. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1409903>
13. WHO. Infection prevention and control guidance for care of patients in health-care settings, with

- focus on Ebola, September 2014 [Internet]. Ginebra: WHO, 2014 (WHO/HIS/SDS/2014.4) [citado 2014 dic 15]. Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/filovirus_infection_control/en/
14. Kreuels B, Wichmann D, Emmerich P, Schmidt-Chanasit J, de Heer G, Kluge S, et al. A Case of Severe Ebola Virus Infection Complicated by Gram-Negative Septicemia. *N Engl J Med*. 2014 Oct 22. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1411677>
 15. Qiu X, Wong G, Audet J, Bello A, Fernando L, Alimonti JB, et al. Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp. *Nature*. 2014 Oct 2;514(7520):47-53. <http://dx.doi.org/10.1038/nature13777>
 16. Drazen JM, Kanapathipillai R, Champion EW, Rubin EJ, Hammer SM, Morrissey S, et al. Ebola and quarantine. *N Engl J Med*. 2014 Nov 20;371:2029-30. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe1413139>
 17. Feldmann H. Ebola — A growing threat? *N Engl J Med*. 2014 Oct 9;371:1375-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1405314>
 18. Joffe S. Evaluating novel therapies during the ebola epidemic. *JAMA*. 2014;312(13):1299-300. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.12867>
 19. Bishop BM. Potential and emerging treatment options for ebola virus disease. *Ann Pharmacother*. 2014 Nov 20;pii:1060028014561227. [Epub ahead of print].
 20. Parra M, Salmerón OJ, Velasco M. The first case of ebola virus disease acquired outside Africa. *N Engl J Med*. 2014 Nov 19. [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1412662>
 21. Lyon GM, Mehta AK, Varkey JB, Brantly K, Plyler L, McElroy AK, et al. Clinical care of two patients with ebola virus disease in the United States. *N Engl J Med*. 2014 Nov 12. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1409838>
 22. Chevalier MS, Chung W, Smith J, Weil LM, Hughes SM, Joyner SN, et al. Ebola virus disease cluster in the United States - Dallas county, Texas, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014 Nov 21;63(46):1087-8.
 23. McCarty CL, Basler C, Karwowski M, Erme M, Nixon G, Kippes C, et al. Response to importation of a case of ebola virus disease - Ohio, october 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014 Nov 21;63(46):1089-91.
 24. Matanock A, Arwady MA, Ayscue P, Forrester JD, Gaddis B, Hunter JC, et al. Ebola virus disease cases among health care workers not working in ebola treatment units - Liberia, june-august, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(46):1077-81.
 25. Center for Disease Control and Prevention (CDC). CDC tightened guidance for U.S. healthcare workers on personal protective equipment for ebola [Internet]. USA: CDC. [actualizada 2014 dic 13; citada 2014 dic 15]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/media/releases/2014/fs1020-ebola-personal-protective-equipment.html>
 26. MSP. Colocación y retiro del Equipo de protección personal para la asistencia de pacientes con enfermedad por virus Ebola [Internet]. [citada 2014 dic 15]. Disponible en: http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/MSP%20EPP%20EVE%2014%20octubre2014.pdf
 27. Ledgerwood JE, DeZure AD, Stanley DA, Novik L, Enama ME, Berkowitz NM, et al. Chimpanzee adenovirus vector ebola vaccine – Preliminary report. *N Engl J Med*. 2014 Nov 26. [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1410863>
 28. Stanley DA, Honko AN, Asiedu C, Trefry JC, Lau-Kilby AW, Johnson JC, et al. Chimpanzee adenovirus vaccine generates acute and durable protective immunity against Ebolavirus challenge. *Nat Med*. 2014 Oct;20(10):1126-9. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.3702>
 29. Kanapathipillai R, Henao Restrepo AM, Fast P, Wood D, Dye C, Kieny MP, et al. Ebola vaccine - an urgent international priority. *N Engl J Med*. 2014 Oct 7. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1412166>