

Bibliografía

20/12/2018

1. Organización Mundial de la Salud. Enfermedad por el virus del Ébola. (Consultado el 20 de junio de 2018.) Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>.
2. Organización Mundial de la Salud. Se declara un nuevo brote de Ébola en la República Democrática del Congo. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/detail/08-05-2018-new-ebola-outbreak-declared-in-democratic-republic-of-the-congo>
3. Chertow DS, Kleine C, Edwards JK, Scaini R, Giuliani R, Sprecher A. Ebola virus disease in West Africa – Clinical manifestations and management. N Engl J Med. 2014;371:2054-7.
4. CDC. Ebola virus disease. (Consultado el 10 de junio de 2018.) <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/index.html>
5. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe resumen sobre las actuaciones realizadas en España en relación a la epidemia de enfermedad por virus del Ébola. Marzo 2014-enero 2016. MSSSI; 2016. (Consultado el 19 de junio de 2018.) Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/ebola/docs/Informe_actuaciones_Espana_14.01.2016.pdf
6. Lopaz MA, Amela C, Ordobas M, Domínguez-Berjón MF, Álvarez C, Martínez M, et al. First secondary case of Ebola outside Africa: epidemiological characteristics and contact monitoring, Spain, September to November 2014. Euro Surveill. 2015;20(1). pii: 21003.
7. World Health Organization. WHO consultation on Ebola vaccines. WHO; 2014. (Consultado el 19 de septiembre de 2016.) Disponible en:

www.who.int/immunization/diseases/ebola/WHO_consultation_ebola_sep2014/en/

8. Carter RJ, Idriss A, Widdowson MA, Samai M, Schrag SJ, Legardy-Williams JK, et al. Implementing a multisite clinical trial in the midst of an Ebola outbreak: lessons learned from the Sierra Leone trial to introduce a vaccine against Ebola. *J Infect Dis.* 2018;217 (Suppl 1):S16-S23.
9. Abramowitz SA, Hipgrave DB, Witchard A, Heymann DL. Lessons from the West Africa Ebola epidemic: a systematic review of epidemiological and social and behavioral science research priorities. *J Infect Dis.* 2018 Jun 23. doi: 10.1093/infdis/jiy387. [Epub ahead of print]
10. 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;371:2249-51.
11. World Health Organization. Ebola vaccines, therapies, and diagnostics. Questions and answers. WHO; 2015. (Acceso 5 julio 2018). Disponible en: www.who.int/medicines/emp_ebola_q_as/en/
12. Henao-Restrepo AM, Longini IM, Egger M, Dean NE, Edmunds WJ, Camacho A, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. *Lancet.* 2015;386:857-66.
13. Agnandji ST, Huttner A, Zinser ME, Njuguna P, Dahlke C, Fernandes JF, et al. Phase 1 trials of rVSV Ebola vaccine in Africa and Europe. *N Engl J Med.* 2016;374:1647-60.
14. SAGE Experts Group on EVD Vaccine and Vaccination. Ebola vaccines and vaccination. Report of the SAGE Working Group on Ebola Vaccines and Vaccination with provisional recommendations for vaccination. 2015. (Consultado el 19 de junio de 2018.) Disponible en: <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/octob>

er/2_

WHO_SAGE_WG Ebola vaccines and immunization MPP_VM_AMHR.pdf

15. Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, Watson CH, Edmunds WJ, Egger M, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). Lancet. 2017;389:505-18.
16. WHO supports Ebola vaccination of high risk populations in the Democratic Republic of the Congo. (Consultado el 5 de julio de 2018.) <http://www.who.int/news-room/detail/21-05-2018-who-supports-ebola-vaccination-of-high-riskpopulations-in-the-democratic-republic-of-the-congo>

Control de la enfermedad por virus del ébola

20/12/2018

Un buen control de los brotes requiere la aplicación de diferentes intervenciones, como la atención sanitaria y la movilización social, la vigilancia epidemiológica y la identificación de nuevos casos, así como asegurar las condiciones de seguridad de los entierros (fig. 1). También son importantes la separación de los enfermos y de las personas sanas, para evitar una mayor propagación, y el mantenimiento de una buena higiene y de la limpieza del entorno. Igualmente, la participación de la comunidad es fundamental para el éxito del control de los brotes.

El tratamiento de la EVE es sintomático y se basa en

proporcionar cuidados de soporte temprano, como la rehidratación, que logran un aumento de la supervivencia. Hasta la fecha no existe ningún tratamiento autorizado con eficacia demostrada, aunque varias terapias experimentales se encuentran en fase de desarrollo.

Figura 1.

Detener los brotes de enfermedad por el virus del Ébola.
(Fuente: Centers for Disease Control and Prevention,
disponible en:

http://espanol.cdc.gov/img/cdc/ES_34046.pdf)

Detener los brotes de la enfermedad del Ébola



Encontrar

Encontrar y diagnosticar a los pacientes



FIEBRE Y SÍNTOMAS



PRUEBA DE SANGRE

LABORATORIO



PRUEBAS DE LABORATORIO

Responder

Aislar a los pacientes, encontrar y monitorear a los contactos del paciente



CAMA DE AISLAMIENTO



SE ENTREVISTA AL PACIENTE PARA SABER CON QUÉ PERSONAS TUVO CONTACTO

MONITOREE A LOS CONTACTOS POR

21 días

LUEGO DE LA EXPOSICIÓN



SE DEBE RECOMENZAR EL PROCESO PARA LOS PACIENTES NUEVOS

Prevenir

Control de la infección por los servicios de salud, entierros seguros, evitar el consumo de carne de animales salvajes



CONTROL DE LA INFECCIÓN



ENTIERROS SEGUROS



Por qué debemos vacunar contra el virus del ébola

20/12/2018

Situación mundial

El virus del Ébola se detectó por vez primera en 1976 en dos brotes simultáneos ocurridos en Nzara (hoy Sudán del Sur) y Yambuku (República Democrática del Congo). La aldea donde se produjo el segundo de ellos está situada cerca del río Ébola, que da nombre al virus.

El género Ebolavirus es, junto con los géneros Marburgvirus y Cuevavirus, uno de los tres miembros de la familia Filoviridae (filovirus). El género Ebolavirus comprende cinco especies: Bundibugyo (BDBV), Zaire (EBOV), Reston (RESTV), Sudan (SUDV) y Taï Forest (TAFV). Las especies BDBV, EBOV y SUDV se han asociado a grandes brotes de EVE en África. El virus causante del brote en África Occidental en 2014 pertenece a la especie Zaire¹.

El brote de Ébola en África Occidental (primeros casos notificados en marzo de 2014) ha sido el más extenso y complejo desde que se descubrió el virus en 1976. Con un total de 28.616 casos y 11.310 muertes hasta el 16 de abril de 2016, este brote ha sido el de mayor envergadura y tuvo un número de afectados mayor que todos los brotes previos juntos³.

Los países más afectados (Guinea, Liberia y Sierra Leona) disponen de sistemas de salud muy frágiles, carecen de recursos humanos y de infraestructuras, y han salido recientemente de largos periodos de conflicto e inestabilidad. El 17 de marzo de 2016, la directora general de la

Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró Sierra Leona país libre de virus Ébola; Guinea Conakry fue declarada de nuevo libre de virus Ébola el 1 de junio, y Liberia el 9 de junio de ese mismo año⁴.

El gobierno de la República Democrática del Congo declaró el 8 de mayo de 2018 un nuevo brote de EVE en Bikoro (provincia de Équateur), después de que las pruebas de laboratorio confirmaran dos casos. El ministerio de salud informó a la OMS de que las muestras de dos de cinco pacientes habían dado positivo para la EVE en pruebas realizadas en el Instituto Nacional de Investigaciones Biomédicas de Kinshasa. La OMS está colaborando estrechamente con el gobierno de la República Democrática del Congo para ampliar rápidamente sus operaciones y movilizar a los asociados siguiendo el exitoso modelo utilizado para responder a un brote similar de EVE registrado en 2017².

Situación en España

En España, la EVE es una enfermedad de declaración obligatoria. Su incidencia en nuestro medio es sumamente baja, pero su potencial gravedad justifica la necesidad de medidas de control y prevención. Por ello, el ministerio de sanidad puso en marcha el protocolo de actuación frente a casos sospechosos de EVE, que se activó por primera vez en junio de 2014. Desde entonces se han investigado 56 casos sospechosos de EVE, de los cuales 55 fueron negativos para el virus Ébola. El 6 de octubre de 2014 se notificó la detección de un caso de transmisión secundaria de EVE en España, en una trabajadora sanitaria que atendió a uno de los dos pacientes repatriados durante el brote en África Occidental. Se declaró a la paciente libre de infección el 21 de octubre^{5,6}.

Seguridad de las vacunas frente al virus del ébola

20/12/2018

Los resultados de los ensayos clínicos de fase I para las dos vacunas candidatas más desarrolladas, ChAd3-ZEBOV y rVSV-ZEBOV, se conocieron en enero de 2016. Ambas vacunas han demostrado ser seguras y bien toleradas en seres humanos¹⁰⁻¹². Los resultados con rVSV-ZEBOV han resultado francamente prometedores^{13,14}.

Reacciones adversas:

- ChAd3-ZEBOV: en los estudios realizados se ha observado, principalmente, dolor en el sitio de inyección y fiebre que se producen en las primeras 24 horas tras la vacunación. En la mayoría de los vacunados, la fiebre cede en las primeras 24 horas. Se ha observado una disminución clínicamente no significativa de las plaquetas y de los linfocitos, como ocurre después de la vacunación con otras vacunas de virus vivos. No se han detectado eventos adversos graves atribuibles a la vacuna¹⁴.
- rVSV-ZEBOV: se han observado dolor en el sitio de inyección y síntomas sistémicos como fiebre, malestar general y síntomas pseudogripales (escalofríos, dolor muscular, dolor de cabeza y fatiga), con una duración aproximada de 1 a 3 días. Se han registrado episodios de artralgia, artritis y dermatitis en la segunda semana después de la vacunación, con un cuadro consistente en erupción y vasculitis cutánea de 2 a 3 semanas de duración y con una frecuencia de aparición variable entre los lugares de estudio (en algunos casos el cuadro dura más de 3 meses). Estas reacciones se asocian con la replicación del virus de la vacuna en las articulaciones

y la piel, que se ha demostrado mediante reacción en cadena de la polimerasa y por inmunohistoquímica. No se han constatado eventos adversos graves atribuibles a la vacuna¹⁴.

Los estudios que se encuentran actualmente en fase de análisis proporcionarán evidencias adicionales sobre posibles eventos adversos en adultos, y permitirán una evaluación más extensa de la seguridad de las vacunas. En la actualidad no se dispone de datos de seguridad de estas vacunas en voluntarios con otras enfermedades subyacentes. Asimismo, no hay datos con respecto a la seguridad de estos productos en la edad pediátrica ni en embarazadas^{14,15}. La OMS aprueba inmunizar con el virus del Ebola a la población de alto riesgo en la República del Congo¹⁶.

Vacunación

20/12/2018

Vacunas en experimentación

Desde el primer brote de EVE registrado en la República Democrática del Congo, en 1976, se han llevado a cabo numerosos intentos de obtener una vacuna frente al virus del Ébola. Varias vacunas vivas atenuadas candidatas fueron probadas en modelos animales sin éxito. La escasa popularidad y la baja incidencia de casos de EVE en todo el mundo han retrasado el avance experimental de vacunas candidatas en fases preclínicas. Muy pocas instituciones se habían involucrado en las últimas décadas en la experimentación con posibles vacunas, dado el alto nivel de bioseguridad necesario que requiere el manejo de este virus letal y la necesidad de

laboratorios preparados para el alto riesgo biológico. Pese a ello, un número escaso de vacunas en fase preclínica arrojaban datos satisfactorios de seguridad y eficacia en primates no humanos.

Durante el último trimestre de 2014, coincidiendo con el aumento del número de casos durante el brote de EVE en África Occidental, la OMS realizó una reunión consultiva de expertos. La OMS y una serie de organizaciones internacionales se reunieron con el objetivo de evaluar el arsenal preventivo y terapéutico en desarrollo que pudiese ayudar a controlar la epidemia⁶. Se propuso acelerar los ensayos clínicos de dos vacunas candidatas más avanzadas para obtener su evaluación y registro con el fin de frenar la epidemia. Pese al rápido avance de los ensayos clínicos, todavía no hay vacunas autorizadas frente al virus del Ébola⁷. Las dos vacunas más desarrolladas en fase de experimentación son:

- cAd3-ZEBOV: adenovirus 3 del chimpancé, con expresión de la glucoproteína del virus Ébola Zaire. Obtenida por GSK con la colaboración del National Institute of Allergy and Infectious Diseases de los Estados Unidos, utiliza como vector un adenovirus obtenido del chimpancé al que se ha insertado un gen del virus del Ébola.
- rVSV-ZEBOV: virus recombinante de la estomatitis vesicular, con expresión de la glucoproteína del virus Ébola Zaire. Obtenida por la Agencia de Salud Pública de Canadá, la licencia para comercializarla es propiedad de una empresa estadounidense, NewLink Genetics. Utiliza como vector un virus atenuado de la estomatitis vesicular, una enfermedad del ganado que no da clínica en humanos. Uno de los genes del virus de la estomatitis vesicular ha sido reemplazado por un gen del virus del Ébola.

Los ensayos clínicos con ambas vacunas se han encontrado con dificultades para obtener resultados de efectividad después del

control del brote de EVE en África Occidental. El afortunado descenso del número de casos desde enero de 2015 ha interrumpido la obtención de resultados de los ensayos clínicos de fase III de ambas vacunas.

En cualquier caso, la obtención de datos de efectividad y seguridad de las vacunas es complicada, y la última revisión sistemática apunta a datos de organización que parten de la sociología propia de cada país para poder abordar los brotes con el éxito de su control^{8,9}.

Eficacia de las vacunas candidatas

Son varios los ensayos clínicos de fase III que se han llevado a cabo con las vacunas rVSV-ZEBOV y ChAd3-ZEBOV (tabla 1)⁸.

Tabla 1.
Ensayos clínicos en fase III rVSV-EB0V y ChAd3-ZEBOV

Candidato de vacuna	Fase del ensayo	Organización y país	Comienzo y diseño
---------------------	-----------------	---------------------	-------------------

rVSV-ZEB0V	Fase III	OMS, Médicos Sin Fronteras (MSF) y Gobierno de Guinea, Instituto de Salud Pública de Noruega y otros asociados internacionales País: Guinea.	Comienzo en abril 2015. Diseño de vacunación en anillo (vacunación de los contactos y contactos de contactos de un caso de Ébola). ha demostrado proporcionar una gran protección contra este virus mortal en un ensayo clínico a gran escala (11 841 sujetos) realizado en Guinea en 2015. Entre los 5837 sujetos que recibieron la vacuna no hubo casos de ébola 10 o más días después de la vacunación, mientras que en los que no recibieron la vacuna hubo 23 casos
rVSV-ZEB0V	Fase III	Médicos Sin Fronteras (MSF), la OMS y Gobierno de Guinea. País: Guinea	Comienzo en marzo 2015. Ensayo clínico aleatorizado en trabajadores de primera línea.
ChAd3-ZEB0V y rVSV-ZEB0V	Fase II / III	US NIH y Ministerio de Salud Liberia. País: Liberia.	Comienzo en marzo 2015. Ensayo clínico aleatorizado.

rVSV-ZEBOV	Fase III	US CDC y Ministerio de Salud de Sierra Leona. País: Sierra Leona.	Comienzo en abril 2015. Ensayo clínico «stepped wedge».
------------	----------	---	---

Solo 4 meses tras el comienzo del ensayo de vacunación en anillo, *The Lancet* y la OMS publicaron los resultados preliminares que muestran un alto grado de eficacia de la vacuna rVSV-ZEBOV. Los resultados del análisis provisional de la fase III muestran una eficacia del 100% (intervalo de confianza del 95%: 74,7-100,0; $p = 0,0036$)⁹. Considerando la alta eficacia y el perfil de seguridad de la vacuna, el 26 de julio de 2015, el órgano independiente de expertos internacionales (Data and Safety Monitoring Board) decidió interrumpir la aleatorización en el ensayo clínico. De este modo, todas las personas en situación de riesgo eran candidatas a ser vacunadas inmediatamente y se redujo el tiempo necesario para reunir datos concluyentes con el objetivo de acelerar la autorización de la vacuna.

La obtención de una vacuna eficaz y segura supuso una herramienta adicional para hacer frente al brote de Ébola de África Occidental, y posiblemente para ayudar a controlar otros futuros brotes de la enfermedad.

Otras vacunas candidatas

- Johnson & Johnson, en asociación con Bavarian Nordic, ha desarrollado un enfoque de vacunación con dos dosis frente a la EVE utilizando diferentes vacunas para la primera y la segunda dosis. Las dos vacunas candidatas son conocidas como ChAd26-ZEBOV y MVA-EB0V. Los resultados de la fase I ya están disponibles.
- Novavax ha desarrollado una vacuna basada en una proteína de la cepa Ébola Guinea. El estudio de fase I ha sido completado en Australia.
- Una vacuna candidata desarrollada en China ha finalizado

- recientemente sus pruebas clínicas tempranas en humanos.
- El ministerio de salud de Rusia está desarrollando una vacuna contra la EVE utilizando un virus de la gripe recombinante, entre otros.
 - Otros productos en desarrollo incluyen una plataforma de adenovirus oral (Vaxart), un candidato alternativo de virus de la estomatitis vesicular (Profectus Biosciences), una proteína recombinante alternativa (Protein Sciences), una vacuna de ADN (Inovia) y una vacuna contra la rabia recombinante (Jefferson University)⁸.
-

Indicaciones de la vacunación frente al virus del ébola

20/12/2018

La vacuna candidata rVSV-ZEBOV no es un producto autorizado, por lo que no puede ser recomendada en este momento para su uso en el ámbito de la salud pública. Hasta la fecha, las vacunas candidatas solo están indicadas en condiciones experimentales, para la realización de ensayos clínicos que ayuden a generar evidencias de protección frente a la enfermedad y de seguridad en humanos. La evidencia actual sugiere que la vacuna rVSV-ZEBOB es eficaz frente al virus del Ébola, y que la vacunación en anillo es un enfoque prometedor para detener su transmisión en el transcurso de un brote.

Hasta que la vacuna reciba la aprobación regulatoria, Médicos sin Fronteras se ha comprometido a llevar a cabo las vacunaciones en anillo de emergencia en caso de un nuevo brote de Ébola en los siguientes países africanos: República Democrática del Congo, Gabón, Guinea Bissau, Costa de Marfil,

Liberia, Mali, Níger, Nigeria, República de Guinea, Senegal, Sierra Leona, Sudán del Sur y Uganda. La vacunación en anillo de emergencia se lleva a cabo bajo el paraguas de acceso expandido de uso compasivo de medicamentos y productos sanitarios esenciales. La vacuna se ofrece solo a las personas que dan su consentimiento informado, en cumplimiento con los principios de buena práctica clínica.