

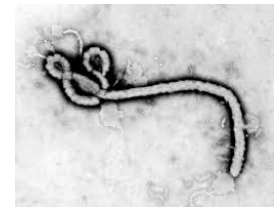


Ébola

(Enfermedad por el Virus del Ébola)



Caja Costarricense de Seguro Social
Hospital San Juan de Dios
Servicio de Farmacia
Centro de Información de Medicamentos



Datos y cifras:

- El virus del Ébola causa en el ser humano la enfermedad homónima (antes conocida como fiebre hemorrágica del Ébola).
- Los brotes de enfermedad por el virus del Ébola (EVE) tienen una tasa de letalidad que puede llegar al 90%.
- Los brotes de EVE se producen principalmente en aldeas remotas de África central y occidental, cerca de la selva tropical.

Contenido:

Generalidades	1
Brotos 2014	2
Transmisión	3
Manifestaciones	4
Hallazgos de laboratorio	5
Manejo del paciente	5
Alertas Farmacovigi-	6

Introducción

El virus del Ébola causa en el ser humano la Enfermedad por el Virus del Ébola (EVE) cuya tasa de letalidad puede llegar al 90%.

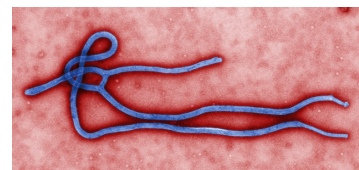
El virus se detectó por vez primera en 1976 en dos brotes simultáneos ocurridos en Nzara (Sudán) y Yambuku (República Democrática del Congo). La aldea en que se produjo el segundo de ellos está situada cerca del río Ébola, que da nombre al virus.

La epidemia de Ébola del 2014 es la más grande de la historia, afectando varios países de África Occidental. A pesar de que el riesgo de tener un brote en América es muy bajo, instituciones como la CDC están tomando precauciones para evitar

que esto pase.

En Estados Unidos se han confirmado dos casos uno importado en Setiembre y otro en Octubre contraído por un profesional en salud que atendía a un paciente con EVE, este último caso fue confirmado como positivo por el CDC.

Este boletín tiene como objetivo brindar una revisión acerca de datos epidemiológicos, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de la EVE.



Generalidades

La fiebre hemorrágica del Ébola es una de varias fiebres hemorrágicas virales. Es una enfermedad grave y a menudo mortal en los seres humanos y en los primates no humanos

(como monos, gorilas y chimpancés).

La fiebre hemorrágica del Ébola es causada por la infección por un virus ARN de la familia *Filoviridae**

del género del virus del Ébola.

Cuando ocurre la infección, los síntomas, por lo general, empiezan en forma repentina

Generalidades, Continuación

Se han identificado cinco subespecies del virus del Ébola. Cuatro de las cinco han causado enfermedades en seres humanos: El virus del Ébola (Ébola-Zaire); el virus de Sudán (Ébola-Sudán); el virus del Bosque Tai (Ébola-Tai Forest, llamado anteriormente Ébola-Costa de Marfil); y el virus de Bundibugyo (Ébola Bundibugyo). La quinta, el virus de Reston, ha producido la enfermedad en primates no humanos, pero no en los seres humanos.

Aún se desconoce el hospedador reservorio natural de los virus del Ébola. Sin embargo, con base en la evidencia disponible y la naturaleza de otros virus similares, los investigadores creen que se trata de un virus zoonótico (transmitido por los animales) y que el reservorio más

probable son los murciélagos frugívoros de la familia *Pteropodidae*.

El virus se ha esparcido entre los primates no humanos como resultado del contacto con el reservorio, esto ha contribuido a una reducción de las poblaciones de chimpancés y gorilas. Se cree que la epidemia ha llegado a los humanos por el consumo de la carne de los animales enfermos o muertos.

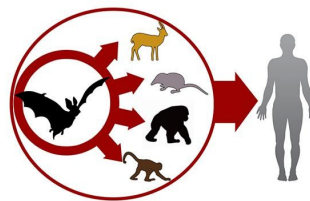


Figura #1
Vectores asociados a la transmisión del Virus del Ébola

Brotos en África

“Se considera que el porcentaje de fatalidad de la Enfermedad por el Virus del Ébola es del 70%”

Brotos del 2014 en África Occidental: actualmente es considerado el brote más grande de la historia, la subespecie implicada es Ébola-Zaire. El brote inició en Guinea a finales del 2013 y fue confirmado por la Organización Mundial de la Salud en marzo del 2014, se cree que el paciente cero fue un niño de 2 años que desarrolló fiebre, vómito y presentaba heces negras, sin alguna otra evidencia de hemorragia. Posteriormente el brote se esparció a Liberia, Sierra Leona y Senegal. Según análisis realizados a aislamientos del virus provenientes de pacientes infectados en Sierra Leona, todo indica que la epidemia ha resultado por la transmisión de persona a persona sin la necesidad de que haya mediado un animal reservorio. Se considera que el porcentaje de fatalidad es del 70%.



Figura #2 Mapa del brote

Probablemente la magnitud del brote especialmente en Liberia y en Sierra Leona se ha subestimado. Para el 5 de Octubre del 2014 el número de casos confirmados por laboratorio era de 8033 casos y 3865 muertes. Sin embargo, desde Setiembre del 2014 en Nigeria y Senegal no se han reportado nuevos casos .

Brote del 2014 en la República Democrática del Congo: en agosto del 2014 se reportó un brote ese país. El paciente cero en este caso fue una mujer embarazada que comió carne de animales silvestres. Para el 24 de setiembre del 2014, se había registrado en esta región un total de 70 casos y 42 muertes. Es interesante destacar que al estudiar los virus en las dos regiones, parece que no existe relación alguna con los dos brotes.

Transmisión

Experimentos de laboratorio en animales indican que el Virus del Ébola puede iniciar infección por varias vías como inhalación, ingestión, contacto con heridas en la piel, entre otros. Los primates no humanos se pueden infectar por inoculación de una gota del virus en la boca u ojos.

Debido a que no se ha podido identificar cuál es el reservorio natural del virus del Ébola, no se sabe la manera en que el virus aparece por primera vez en un ser humano al comienzo de un brote.

Sin embargo, los investigadores creen que el primer paciente se infectó por el contacto con un animal infectado.

Cuando se presenta la infección en las personas, el virus se puede propagar de varias maneras a los demás:

Transmisión persona– persona

Se cree que el contacto persona– persona es el que ha ocasionado los brotes de la enfermedad.

Ocurre por contacto directo con heridas en la piel, mucosas o fluidos corporales de personas que han desarrollado signos y síntomas de la enfermedad. Los fluidos corporales más infecciosos son: sangre, heces y vómito. El virus del Ébola también se ha detectado en la orina, semen, leche materna, saliva y lágrimas. Por tanto, cualquier contacto con estos fluidos puede representar un riesgo potencial. Aún se desconoce si el virus estaría presente en el sudor..

Hasta el 5 de octubre del 2014 se conocía de 401 casos de profesionales de salud de África Occidental en posible

riesgo de infección por el virus del Ébola.

También se cree que el virus se podría transmitir por contacto con superficies u objetos contaminados, sin embargo, existe poca evidencia de que el virus logre vivir por varios días fuera de un cuerpo.

Las ceremonias de inhumación en las cuales los integrantes del cortejo fúnebre tienen contacto directo con el cadáver también pueden ser causa de transmisión. Los hombres pueden seguir transmitiendo el virus por el semen hasta siete semanas después de la recuperación clínica.



Contacto con animales infectados

En África se han documentado casos de infección asociados a la manipulación de chimpancés, gorilas, murciélagos frugívoros, monos, antílopes y puercoespines infectados que se habían encontrado muertos o enfermos en la selva. La Infección puede ocurrir por el contacto con estos animales salvajes (caza, matanza y preparación de carne de animales infectados).

En 1996 se tuvo el caso de un chimpancé muerto e infectado que fue comido por 19 personas las cuales enfermaron severamente en un periodo de tiempo corto.

Para prevenir el contacto de infección, se debe cocinar bien la carne,

ya que el calor inactiva el virus. Además se requieren medidas básicas de higiene para prevenir el contagio (lavado de manos, cambio de ropa después de tener el contacto con el posible animal infectado, entre otras).

Exposición a murciélagos

La exposición a secreciones y excreciones de murciélagos es una fuente potencial de infección al virus. Se han reportado casos de trabajadores de minas de oro infectados por tener contacto con murciélagos. También se sabe que los murciélagos son el reservorio del virus Marburg (un virus estructuralmente similar al Ébola que también produce fiebre hemorrágica).



Transmisión nosocomial

Los procedimientos médicos y el contacto entre pacientes ha tenido un rol importante en la transmisión de la enfermedad, por ejemplo una infección accidental en laboratorios de bioseguridad mientras se ha estado estudiando el virus.

No hay evidencia hasta el día de hoy que el virus se puede transmitir por mosquitos u otros artrópodos.

Manifestaciones clínicas: Signos y Síntomas

El virus del Ébola entra al cuerpo a través de membranas mucosas, piel herida o parenteralmente, infectando varias líneas celulares como monocitos, macrófagos, células detriticas, células endoteliales, fibroblastos, hepatocitos, células adrenales corticales y células epiteliales. La mayoría de la información sobre la patogénesis del Ébola se ha obtenido de estudios in-vitro utilizando ratones, cerdos de guinea y una variedad de primates no humanos.

Además inducen la respuesta inflamatoria sistémica al promover la liberación de citoquinas y otros mediadores pro-inflamatorios. Algunas especies de Ébola pueden también producir el factor de necrosis tumoral, interleucinas y óxido nítrico. Los macrófagos infectados sintetizan el factor de superficie celular que desencadena la vía extrínseca de la coagulación.

Periodo de incubación: la enfermedad tiene una instauración repentina de los síntomas de 8 a 12 días después de la exposición (rango de 2 a 21 días). No existe evidencia que las personas que están asintomáticas (aún en periodo de incubación) sean fuente de infección. Sin embargo, se asume que todos los individuos que tengan síntomas tiene altas cargas virales en sangre y otros fluidos corporales.

Signos y síntomas

Inicialmente se presentan síntomas similares a un cuadro gripal que puede progresar a una falla multiorgánica y shock séptico. Los síntomas más comunes reportados durante el brote en África Occidental durante el 2014 son: fiebre (87%), fatiga (76%), vómito (68%), diarrea (66%) y pérdida de apetito (65%). A pesar de que la Enfermedad por el Virus del Ébola es considerada una fiebre hemorrágica, es importante destacar que la hemorragia ocurre cuando el paciente está en estado terminal.

A continuación una breve explicación de los signos y síntomas observados en un paciente con Ébola:

Síntomas tipo gripe no específicos: de instauración abrupta caracterizado por escalofríos, fiebre, debilidad anorexia, dolor de cabeza severo, dolor muscular, tos no productiva.

Rash: de tipo eritematoso difuso, del día 5 al 7 de enfer-

medad se observa un rash maculopapular, este rash se puede encontrar en la cara, cuello, tronco y brazos, también puede aparecer la descamación

Manifestaciones gastrointestinales: se desarrollan varios días después del inicio de la enfermedad y pueden incluir: diarrea acuosa, náusea, vómito y dolor abdominal.

Hemorragia: por lo general no se observa en las fases iniciales de la enfermedad, pero se puede manifestar en el curso tardío como petequias, equimosis, hematomas y/o hemorragia de mucosas. La hemorragia severa se puede observar en la fase terminal de la enfermedad. Durante el brote de África Occidental del 2014 se calcula que aproximadamente un 20% de los pacientes tienen sangrado inexplicable, el cuál se manifiesta comúnmente como sangre en heces.

Otros hallazgos: los pacientes con Ébola también pueden presentar dolor de pecho, sensación de falta de aire, dolor de cabeza, confusión, convulsiones y / o edema cerebral, presencia de una coloración rojo oscuro del paladar. Las mujeres embarazadas pueden experimentar abortos involuntarios espontáneos.

Los casos fatales de enfermedad evolucionan del día 6 al 16 y presentan signos clínicos severos y progresión a falla multiorgánica y shock séptico que termina en la muerte de la persona.

En la siguiente figura (Figura #3) se resumen los signos y síntomas más importantes asociados a la Enfermedad por el Virus del Ébola.

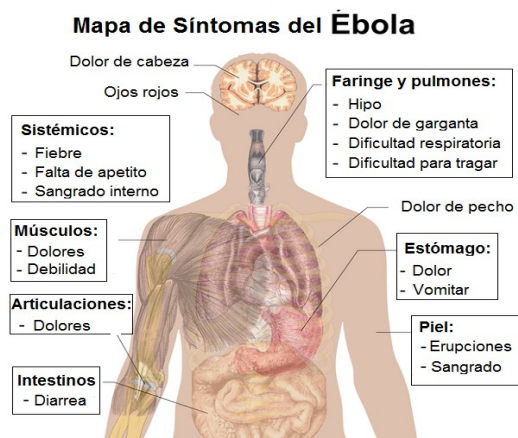


Figura #3
Mapa de
Síntomas
del Ébola

Hallazgos de laboratorio

Los pacientes con Ébola por lo general presentan leucopenia, trombocitopenia, elevación de las transaminasas y anormalidades en la función renal y de la coagulación. Otros hallazgos de laboratorio incluyen una disminución de las proteínas totales en plasma.

Leucopenia: la línea celular más afectada son los linfocitos (linfopenia) y en paralelo se da un aumento en los neutrófilos inmaduros.

Trombocitopenia: alrededor del sexto día al octavo día, el conteo de plaquetas en un paciente con Ébola tiende a cero.

Transaminasas: debido a que este virus puede provocar una necrosis hepática multifocal, se observan elevacio-

nes en la Aspartato Aminino Transferasa (AST) y en la Alanino Amino Transferasa (ALT).

Anormalidades de la coagulación: por lo general son cambios prominentes en casos severos y fatales. Se observa prolongación del tiempo de protrombina (TP) y del tiempo parcial de tromboplastina (TPT). Se observa un aumento en los productos de degradación de la fibrina lo cual es consistente con la Coagulación Intravascular Diseminada (CID).

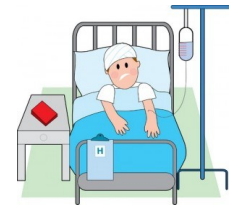
Anormalidades en la función renal: el hallazgo más común es la proteinuria y la insuficiencia renal ocurre con la progresión de la enfermedad.

Los pacientes que tienen evidencia

de depleción severa del volumen intravascular, anormalidades metabólicas y una carga viral alta, son los que tienen peor pronóstico.

Otros signos y síntomas asociados a complicación incluyen taquipnea, anuria, delirium, coma y shock irreversible.

Los pacientes que sobreviven a la enfermedad, por lo general muestran signos de mejoría durante la segunda semana de enfermedad



Consideraciones diagnósticas

A pesar de que no existe una terapia específica para el Ébola, es importante que el diagnóstico se haga lo más pronto posible con el fin de iniciar medidas de soporte y evitar el desarrollo de shock.

Ante un caso sospechoso se debe preguntar al paciente si estuvo en un área endémica de la enfermedad.

En respuesta al brote del 2014, el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y la OMS han brindado una serie de recomendaciones para la evaluación y el manejo de las personas que ha estado expuestas al Virus del Ébola

Evaluación inicial: pensar en un caso de Ébola en pacientes que hallazgos clínicos consistentes con la enfermedad y que hallan tenido exposición al virus en los últimos 21 días antes del inicio de los síntomas.

Hallazgos clínicos consistentes con Ébola: fiebre y/o signos y síntomas de dolor de cabeza severo, dolor muscular, debilidad, vómito, diarrea, dolor abdominal y hemorragia inexplicable.

Las personas que están en riesgo de enfermedad de Ébola son:

- Aquellos que han tenido contacto con sangre, fluidos corporales o restos humanos de pacientes infectados o con sos-

- Residentes o viajeros que vengan de zonas dónde estén ocurriendo los brotes.
- Manejo directo con murciélagos, roedores o primates de áreas endémicas.

Las precauciones de manejo se deben tomar con todos los pacientes sospechosos de tener Ébola. Los pacientes deben aislarse en una habitación con acceso restringido y quién tenga que atender al paciente debe utilizar equipo de protección (gorro, mascarilla, protector de ojos y guantes).

Diagnóstico de laboratorio y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de Ébola se hace mediante la detección de antígenos virales o del ARN viral en muestras de sangre u otros fluidos biológicos. Estas pruebas se pueden hacer utilizando inmunoensayos o bien pruebas de ácidos nucleicos y se realizan exclusivamente en laboratorios especializados, como por ejemplo en el CDC.

Otra de las técnicas utilizadas es la Reacción en Cadena e Polimerasa (PCR) que permite diagnosticar infecciones aproximadamente de 3 a 10 días después del inicio de los síntomas. Además las técnicas de PCR permiten saber cuándo el paciente esté fuera de peligro.

Según la OMS aquellos pacientes en los que los síntomas desaparecen, se pueden clasificar como fuera de peligro si presentan 2 pruebas de PCR en sangre total negativo por al menos 48 horas.

Diagnóstico Diferencial

El diagnóstico diferencial puede variar significativamente según las circunstancias epidemiológicas, por ejemplo, personas que hayan visitado África Occidental o África Central deben ser evaluados por enfermedades como la malaria. Otros diagnósticos que podrían ser considerados son la influenza, la fiebre tifoidea, fiebre amarilla, varicela, dengue, infecciones por estafilococos o por estreptococos, sepsis causadas por bacterias gram- negativas, meningococemia y leptospirosis.



Manejo del Paciente

La principal medida de tratamiento para el Ébola es el tratamiento de soporte mientras el sistema inmunológico genera una respuesta. Durante el brote del 2014 se han generado varios tratamientos experimentales de los cuales aún no se conoce su efecto.

Tratamiento de soporte: prevenir la depleción del volumen intravascular corrigiendo las anomalías en los electrolitos y evitando las complicaciones del shock.

Los pacientes requieren una monitorización hemodinámica cuidadosa y el remplazo de líquidos intravenosos es de alrededor 5 a 10 litros por día.

Los pacientes desarrollan desbalances importantes en los electrolitos (por ejemplo hiponatremia, hipokalemia e hipocalcemia) y pueden requerir reposición de electrolitos pa-

prevenir arritmias cardíacas.

Los pacientes requieren soporte nutricional.

Otras consideraciones de manejo son: manejo de la fiebre, náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal.

El tratamiento antimicrobiano empírico se debe considerar en pacientes que desarrollen los síntomas gastrointestinales y otros signos o síntomas de sepsis.

Tratamientos experimentales

No existen tratamientos aprobados para el virus del Ébola, sin embargo, se han utilizado algunos tratamientos experimentales en los pacientes contagiados durante el brote. Estas estrategias incluyen: uso de anticuerpos, pequeñas partículas de ARN y nuevos antivirales.

Existen dos tipos de anticuerpos que están en estudio:

Un cocktail con tres anticuerpos monoclonales llamado ZMapp, dirigidos directamente contra una glicoproteína viral del Ébola. El medicamento se ha estudiado en macacos infectados y se ha evidenciado que previene la muerte.

Otro medicamento utilizado ha sido el Brincidofovir, que actualmente está en evaluación para el tratamiento del citomegalovirus y ha demostrado tener actividad in-vitro contra el Ébola.





Alertas de Farmacovigilancia

A continuación un resumen de las alertas de Farmacovigilancia más importantes emitidas por las agencias reguladoras internacionales.

Ácido Valproico

La Agencia Española del Medicamento emite una nota de seguridad relacionada con el ácido valproico en la que comunica que a pesar del riesgo ya conocido de malformaciones congénitas, estudios recientes indican que el uso de ácido valproico durante el embarazo puede asociarse a alteraciones en el desarrollo físico y en el neurodesarrollo de los niños expuestos intraútero, tras esta revisión la agencia recomienda:

No administrar ácido valproico a mujeres con capacidad de gestación o embarazadas, a menos que otras terapias para el tratamiento de la epilepsia o los episodios maniacos asociados al trastorno bipolar no hayan sido tolerados o hayan resultado ineficaces.

Las mujeres con capacidad de gestación en tratamiento con ácido valproico deberán utilizar algún método anti-conceptivo eficaz y se les explicarán los riesgos en caso de embarazo.

Si una mujer queda embarazada mientras está tomando ácido valproico, se realizará una valoración minuciosa de los beneficios y riesgos, de la continuación del tratamiento, considerándose otras alternativas terapéuticas.

16 de octubre del 2014, http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_16-valproato.htm

Omalizumab

La FDA realizó una revisión de los estudios de seguridad de los últimos 5 años en los que se sugiere un ligero aumento del riesgo de problemas relacionados con el corazón y los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro en pacientes tratados con el medicamento para el asma omalizumab comparado con aquellos que no fueron tratados con Omalizumab. Por tanto, se añadió la información sobre los posibles riesgos a la etiqueta del medicamento. Los pacientes que toman Omalizumab deben seguir tomando el medicamento según lo prescrito y hablar con sus profesionales de la salud sobre cualquier pregunta o inquietud que puedan tener al respecto.

26 de setiembre del 2014, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm416543.htm>

Tiocolchicósido

El Ministerio de Salud de Costa Rica y el Centro Nacional de Farmacovigilancia emiten un comunicado de seguridad producto de una alerta publicada por la Agencia Europea del Medicamento en la que se hizo cambios en el etiquetado de los productos que contienen Tiocolchicósido, debido a su potencial genotóxico.

Esta comunicación es producto de una revisión solicitada por la Agencia Reguladora de Medicamentos de Italia a la Agencia Europea.

La investigación indica que el tiocol-

chicósido se descompone en el organismo formando dos metabolitos que pueden dañar las células que se encuentran en división celular y provocar alteración en el número y disposición de cromosomas.

Esta evaluación proviene de evidencia de estudios preclínicos y clínicos y de bibliografía publicada de la experiencia posterior a la comercialización. Se determina que la relación riesgo/beneficio sigue siendo favorable siempre y cuando se limite el uso de la dosis máxima, se reduzca la duración de tratamiento y se contraindique su uso en embarazo y lactancia.

Por tanto, el Centro Nacional de Farmacovigilancia ha solicitado a los titulares de comercialización, actualizar la información básica para prescribir de los medicamentos que contienen tiocolchicósido que se encuentren registrados en Costa Rica, además se debe limitar el uso a adultos y adolescentes a partir de los 16 años, no utilizar en embarazo y lactancia y evitar el uso en mujeres en edad fértil que no utilicen ningún método anti-conceptivo eficaz. Se recomienda que la dosis máxima vía oral, sea de 8 mg cada 12 horas y no más de 7 días consecutivos y de 4 mg cada 12 horas por 5 días por vía intramuscular.

[DRPIS_nueva_informacion_seguridad_medicamentos_contienen_ticolchicosido_2014%20\(1\).pdf](#)

Bibliografía: Revisión Enfermedad por el Virus del Ébola

http://www.uptodate.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/contents/epidemiology-pathogenesis-and-clinical-manifestations-of-ebola-and-marburg-virus-disease?source=search_result&search=ebola&selectedTitle=1~10

http://www.uptodate.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/contents/diagnosis-and-treatment-of-ebola-and-marburg-virus-disease?source=search_result&search=ebola&selectedTitle=2~13

<http://www.cdc.gov/vhf/ebola/spanish/transmision.html>

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/es/>



Boletín de Artículos en Farmacia del BINASSS

La Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS) tiene a su disposición el Boletín de Farmacia, Octubre, 2014.

El boletín de artículos es un listado de publicaciones de revistas biomédicas de alto impacto relacionadas con práctica farmacéutica.

Para solicitarlo y ser incluido en la base de datos puede escribir al correo:

bolet-binas@ns.binasss.sa.cr

El BINASSS está en la mayor disposición de hacerle llegar a su correo electrónico, los artículos de su interés.



Ediciones anteriores de este boletín en:

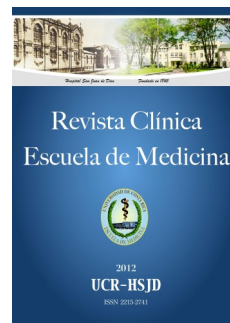
Página del Colegio de Farmacéuticos

de Costa Rica

<http://www.colfar.com>

Revista Clínica HSJD-Escuela de Medicina UCR

<http://revistaclinicahsjd.ucr.ac.cr>



**Redacción y diseño
Dra. Cristina Fernández Barrantes
Farmacéutica**

Hospital San Juan de Dios

Correspondencia:

cristifdez@gmail.com

farmacovigilanciahsjd@gmail.com