

Revisión

Ébola: Una amenaza global

(Ebola: A global threat)

María L. Avila-Aguero

Resumen

En marzo de 2014, la Organización Mundial de la Salud notificó de un brote de una enfermedad contagiosa que se caracteriza por fiebre, diarrea severa, vómitos, y una alta tasa de mortalidad en Guinea. La investigación virológica identificó al Zaire ébola virus (EBOV) como el agente causal.

El virus Ébola es el agente causal de una forma grave de la fiebre hemorrágica viral, llamada fiebre hemorrágica del Ébola, es endémica en las regiones de África central. Las tasas de letalidad en el hombre son tan altos como el 90%, no hay profilaxis o tratamiento disponible.

Las infecciones por virus Ébola se caracterizan por la supresión inmune y una respuesta inflamatoria sistémica que causa compromiso vascular, de la coagulación y del sistema inmunológico, lo que lleva al fallo multiorgánico y shock, por lo tanto, en cierto modo, se asemeja a un shock séptico.

Ante esta emergencia global todos los países deben estar preparados para el manejo de potenciales casos y que el impacto sea controlado.

Descriptor: Ebola, Africa, Salud, Epidemia.

Abstract

In March 2014, the World Health Organization was notified of an outbreak of a communicable disease characterized by fever, severe diarrhea, vomiting, and a high fatality rate in Guinea. Virologic investigation identified Zaire ébola virus (EBOV) as the causative agent.

Ébola viruses are the causative agents of a severe form of viral hemorrhagic fever in man, designated Ébola hemorrhagic fever, and are endemic in regions of central Africa. Case-fatality rates of the African species in man are as high as 90%, with no prophylaxis or treatment available. Ebola virus infections are characterized by immune suppression and a systemic inflammatory response that causes impairment of the vascular, coagulation, and immune systems, leading to multiorgan failure and shock, and thus, in some ways, resembling septic shock.

Given this global emergency all countries must be prepared to handle potential cases and the impact to be controlled.

Keywords: Ebola, Africa, Health Epidemic.

Fecha recibido: 04 de octubre de 2014

Fecha aprobado: 05 de noviembre de 2014

Afiliación de la autora: Pediatra
Infectóloga, Jefa del Servicio de
Infectología, Hospital Nacional de
Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"
✉ avilaaguero@gmail.com

La enfermedad por el virus del Ébola (EVE) es una fiebre viral hemorrágica, causada por virus de la familia Filoviridae, del género *Ebola virus*. El género tiene 5 especies: *Ebola virus Bundibugyo* (BDBV), *Ebola virus Zaire* (EBOV), *Ebola virus Reston* (RESTV), *Ebola virus Sudan* (SUDV), y *ebola virus TaiForest* (TAFV). Las especies BDBV, EBOV y SUDV se han asociado a grandes brotes de EVE en África, al contrario de las RESTV y TAFV. La especie RESTV, encontrada en Filipinas y China, puede infectar al ser humano, pero hasta ahora no se han comunicado casos de enfermedad humana ni de muerte, debidos a ella. La especie más virulenta es EBOV, con una letalidad promedio del 79%, sin embargo, en algunos brotes la letalidad ha sido cercana al 90%.¹ El Ébola está catalogado como nivel de bioseguridad 4, por ser de alta peligrosidad para los humanos.²

Desde 1976 los brotes han ocurrido en zonas remotas del África Occidental y Central, cerca de la selva tropical. El segundo brote del 76 se produjo en una aldea situada cerca del río Ébola, en la República Democrática del Congo, de ahí el nombre que se le da al virus y a la enfermedad.³ El huésped natural es el murciélago de fruta de la familia *Pteropodidae*, especie: *Rousettus aegyptiacus*, y el ciclo se perpetúa en los animales salvajes: chimpancés, gorilas, murciélagos frugívoros, monos, antílopes y puercoespines.⁴

Epidemiología:

El actual brote, que llegó a adquirir proporciones epidémicas, se cree que inició el 6 de diciembre de 2013, con el “paciente cero” o “caso índice”. Fue un niño de 2 años que murió en un pueblo del sureste de Guinea.^{1,5} De ahí, el virus se abrió paso a través de diversas localidades guineanas, atacando después Sierra Leona y Liberia. Se desconoce cómo se infectó el niño, pero se postula que pudo haber un enfermo previo, o que el niño entró en contacto con las secreciones del murciélago de fruta a través de la ingesta de una fruta contaminada. Los casos iniciales no fueron identificados a tiempo, el personal sanitario no sabía cómo protegerse, y los primeros afectados llegaron a los hospitales peor preparados del mundo.⁶ Todo ello, aunado a costumbres locales como bañar y besar a los cadáveres, las malas condiciones de nutrición y de salud en general, y el poco acceso oportuno a los servicios de salud, hizo que la dispersión fuera rápida. La ubicación de Guinea donde estalló el brote se encuentra en un cruce de carreteras a pocos kilómetros de las fronteras con Sierra Leona y Liberia.

Los anteriores brotes del Ébola fueron controlados en unos pocos meses, pues surgieron en zonas aisladas.³ El brote actual empezó a moverse por toda la región, antes siquiera de que las autoridades sanitarias supieran a qué se estaban enfrentando. La Organización Mundial de la Salud (OMS) falló en emitir una alerta más temprana.⁷

Al 31 de octubre de 2014, un total de 13500 casos confirmados, sospechosos y probables de enfermedad por el virus del Ébola, han sido reportados en 7 países afectados (Guinea, Liberia, Nigeria, Senegal, Sierra Leona, España, y los Estados Unidos de América). Han ocurrido 4951 muertes, con una letalidad global del 37%. Se calcula que por cada

caso confirmado, 2 se quedan sin ser diagnosticados. Hoy los países se dividen en 2 categorías: 1) aquellos con transmisión generalizada e intensa (Guinea, Liberia y Sierra Leona), y 2) aquellos con un caso inicial o casos, o con transmisión localizada (Nigeria, Senegal, España, y los Estados Unidos de América). La OMS declara a Nigeria libre de la enfermedad al no identificarse casos desde el 5 de septiembre de 2014, o sea, después de 2 periodos de incubación completos, sin casos.

Transmisión:

La transmisión del Ébola al humano se puede dar por contacto directo con la sangre, fluidos, órganos, o cualquier otra secreción corporal de animales muertos o enfermos. De hecho, una de las razones que explica la rápida dispersión de esta epidemia ha sido la muerte masiva de gorilas, los cuales fueron destazados sin condiciones higiénicas y su carne distribuida por vías clandestinas interfronterizas.⁸ El contagio humano a humano se produce por 2 vías: por contacto directo, a través de lesiones cutáneas, o de las membranas mucosas con la sangre o con otros fluidos, o secreciones corporales de las personas infectadas, vivas o muertas; por contacto indirecto con el ambiente o con fómites, por ejemplo, agujas contaminadas con las secreciones o fluidos de pacientes infectados. El contacto indirecto puede ocurrir en funerales, durante el cuidado de salud brindado por el personal sanitario. Se ha descrito contagio a través del semen de infectados hasta 7 semanas después de su recuperación.^{5,6,8}

Patogénesis:

El genoma viral tiene 4 agentes combinados que evitan que las células dendríticas de la piel, la nariz, los pulmones y el aparato digestivo, envíen señales para activar las células del sistema inmunitario.⁹ Estas células (endoteliales, fagocitos mononucleares y hepatocitos) son los blancos principales. Una vez infectada la célula fagocítica, se sintetiza una glicoproteína (sGP) que induce un crecimiento viral desenfrenado, y el virus se extiende en todo el organismo, enlazando las glicoproteínas con los receptores de las superficies celulares, e interviene con la señalización de neutrófilos.¹⁰ Los leucocitos transportan el virus por la circulación hacia los órganos blanco: nódulos linfáticos, hígado, pulmones y bazo. El actual virus del Ébola presenta 300 mutaciones en su genoma,¹¹⁻¹² aun así, sigue siendo un 90% similar a los que causaron brotes pasados, sin embargo, nuevos hallazgos sugieren la capacidad de este virus de reacomodarse de una forma a otra en etapas diferentes de su ciclo de vida, lo que le brinda la capacidad de escapar del sistema inmune.

Presentación clínica:

Una vez ocurrido el contacto, el periodo de incubación es de 8-10 días, con un rango de 2-21 días. Comienza como una enfermedad febril, a menudo con fatiga y mialgias; la característica más destacada del actual brote ha sido los síntomas progresivos gastrointestinales: anorexia, náuseas y malestar abdominal, seguidos de vómitos y diarrea que conducen a la disminución del volumen intravascular,^{3,5,8,13} ocasionando profundos trastornos electrolíticos, hipoperfusión, y *shock*. La hemorragia es una manifestación tardía, la cual se presenta

generalmente como sangrado gastrointestinal, pero ocurre solo en una minoría de los pacientes.¹³⁻¹⁴

La clínica de la enfermedad se divide en 2 etapas:

Etapa 1: signos y síntomas inespecíficos; astenia -debilidad extrema-; diarrea, náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal; cefalea, artralgias y mialgias (el dolor severo de espalda es muy característico en la evolución de la enfermedad, sin embargo, no específico, ya que Chikungunya lo puede presentar); enrojecimiento de la mucosa de la cavidad oral, disfagia, conjuntivitis; brote en todo el cuerpo, excepto en la cara. Si los pacientes no se recuperan, hay una alta probabilidad de que la enfermedad progrese a la segunda fase, que resulta en complicaciones las cuales, eventualmente, conducen a la muerte.

Etapa 2: hemorragia, anormalidades neuropsiquiátricas, anuria, taquipnea. Los pacientes que progresan a la segunda fase, casi siempre mueren.

Los niveles de hemoglobina raramente son bajos, y la hipoxia, identificada por oximetría de pulso, solo se ve afectada en la fase terminal de la enfermedad, cuando el fallo orgánico multisistémico se ha instaurado. La hipoperfusión es una constante y se evidencia por acidosis láctica.

Aunque puede haber similitudes fisiopatológicas entre la infección por ébola y sepsis bacteriana con respuesta inflamatoria sistémica, en EVE hay mucho menos síndrome de fuga capilar y menor compromiso de la oxigenación y ventilación. Desde el punto de vista fisiopatológico, se ha planteado la infección y lesión endotelial, pero, hay poca evidencia de ello.¹⁴

En el cuadro 1 se presenta un resumen de los signos y síntomas clínicos, según evolución.

Entre las complicaciones tardías se mencionan: artralgia, compromiso ocular (dolor, fotofobia y lagrimeo), pérdida auditiva, orquitis y mielitis transversa.

Las complicaciones asociadas a la alta letalidad son: fallo multiorgánico, sangrado severo, fallo hepático, convulsiones incontrolables, coma y *shock*.^{8,13}

Diagnóstico:

La historia clínica y el examen físico siempre serán la piedra angular del diagnóstico. Las infecciones por EVE solo pueden confirmarse mediante varias pruebas de laboratorio.^{3,14-15} Las muestras de los pacientes suponen un enorme peligro biológico y las pruebas tienen que realizarse en condiciones de máxima contención biológica. En el cuadro 2 se muestran los exámenes de laboratorio, según evolución.

El diagnóstico diferencial es amplio e incluye todas las infecciones causadas por virus hemorrágicos, como el Marbug, dengue, hantavirus, virus hemorrágicos de Suramérica, fiebre amarilla, hepatitis,¹⁵ sepsis bacteriana por *Salmonella*, *Shiguela*, gram negativos, leptospira. En niños se debe descartar enfermedad de Kawasaki e infecciones por estreptococos.¹⁶

Cuadro 1. Los signos y síntomas del Ébola no son los mismos para todos los pacientes. El cuadro que se presenta a continuación describe a grandes rasgos los síntomas de la enfermedad, conforme a la frecuencia con la cual se han dado en los casos conocidos		
Lapso de tiempo	Síntomas que se manifiestan en la mayoría de los pacientes de Ébola	Síntomas que se manifiestan en algunos pacientes de Ébola
Dentro de pocos días de haber sido infectado con el virus:	fiebre alta, cefalea, mialgias, dolor abdominal, fatiga, diarrea	Odinofagia, hipo, erupciones, inyección conjuntival y prurito ocular, hematemesis, diarrea sanguinolenta
Dentro de una semana de haber sido infectado con el virus:	Precordalgia, shock y muerte	ceguera, hemorragia

Hallazgos de laboratorio:

La presencia de leucopenia es temprana y la leucocitosis puede observarse en estadios avanzados de la enfermedad. La gran mayoría cursa con trombocitopenia, elevación de las enzimas hepáticas, hipoproteinemia, proteinuria e hiperazoemia.¹⁴⁻¹⁵

Ébola en niños:

La información disponible sobre el impacto de esta epidemia en los niños es limitada.¹⁶⁻¹⁸

Durante los brotes anteriores de EVE, los casos se produjeron en entornos aislados y poco se documentó la presentación y evolución clínica en niños.

Con base en los datos disponibles, los niños y los adolescentes a menudo comprenden un pequeño porcentaje de casos de EVE. En un brote en Zaire, en 1995,³ solo el 9% de los casos eran de menores de 18 años. De forma similar, 147 de 823 (18%) de los casos reportados durante el actual brote en Guinea, son niños, y el 13,8% de los casos de 4 países afectados, fueron menores de 15 años.

El reconocimiento de EVE en los niños puede ser difícil, debido a la naturaleza no específica de los signos y síntomas, particularmente a principios de la enfermedad. Enfermedades febriles con náuseas, vómitos y diarrea son muy comunes en los niños y están presentes durante todo el año. De ahí que se debe mantener un alto índice de sospecha, y en países donde no hay brotes de ébola, la historia de viajes recientes o contactos de riesgo es fundamental.

Cuadro 2. Diagnóstico Laboratorio	
Tiempo de infección	Test diagnóstico disponible
Pocos días después de comenzar los síntomas.	Antígenos mediante prueba de inmunoadsorción enzimática (ELISA). Ig M ELISA PCR Aislamiento viral mediante cultivo celular.
Durante el curso de la enfermedad o después de la recuperación.	Anticuerpos Ig M o Ig G.
Retrospectivamente en pacientes fallecidos.	Prueba de inmunohistoquímica. PCR Aislamiento viral mediante cultivo celular

Mapure y colaboradores¹⁶ reportan que durante un brote en Uganda, en los niños y adolescentes los síntomas más frecuentes fueron: astenia, vómitos y diarrea. El 16% de los casos confirmados tenía signos hemorrágicos. Los síntomas gastrointestinales y respiratorios fueron frecuentes, no así el compromiso del sistema nervioso central. Por otro lado, el Ébola afectó más a las niñas que a los niños. Las niñas y mujeres adolescentes parecen estar en mayor riesgo que los varones, lo que podría explicarse por el hecho de que ellas están más expuestas, ya que participan con mayor frecuencia en la atención y cuidado de los enfermos, en sus hogares y comunidades.

La letalidad en este reporte fue del 40%, y mayor en los menores de 5 años, probablemente debido a que tenían un contacto cercano más prolongado, por lo general con sus padres y, por tanto, resultó fácil que adquirieran una mayor carga viral.

Estas observaciones fueron similares en el brote de Kikwit.¹³

Para niños en diferentes escenarios solo se cuenta con datos limitados. Por ejemplo: ¿qué manejo se debe dar a los niños expuestos al virus del Ébola *in utero* o al momento del nacimiento?, ¿pueden recibir leche materna si su madre se recuperó de la EVE? El virus se ha encontrado en la leche materna de las mujeres en la fase de convalecencia de la enfermedad, pero se desconoce si la transmisión de madre a hijo se ha producido en este contexto. Por otro lado, en pequeñas series de casos la mortalidad de los hijos que nacieron estando la madre sintomática por EVE, es de casi el 100%.¹⁶⁻¹⁸

Ébola en las embarazadas:

Mapupa y otros¹⁹ reportan 15 mujeres embarazadas con EVE, quienes desarrollaron los siguientes síntomas y signos: fiebre (100%), astenia (100%), dolor abdominal (100%), conjuntivitis (100%), anorexia (100%), diarrea (100%), hipo (100%), artralgia (100%), *shock* (100%), disfagia (100%), náuseas (87%), vómitos (73%), dolor retroesternal (46%), erupción cutánea (13%), y un aumento la frecuencia respiratoria (60%). Todas presentaron

signos de hemorragia genital, incluyendo hemorragia grave (100%), melena (67%), equimosis (47%), sangrado en los sitios de inyección (47%), hematemesis (40%), petequias (13%), y hematuria (7%). Síntomas neuropsiquiátricos se observaron en todas las mujeres: cefalea (100%), ansiedad (100%), alteraciones de la consciencia (100%), apatía (93%), coma (93%), delirio (67%), y convulsiones (47%). No se observó diferencias en el curso clínico de la infección, según la edad o paridad. Solo una paciente sobrevivió y las demás murieron dentro de los 10 primeros días de la enfermedad. En 10 mujeres (67%) el embarazo terminó en aborto.

Las embarazadas con EVE pueden presentar sangrado genital severo y necesitar transfusión sanguínea o legrado (o ambos). Por lo tanto, los trabajadores de salud que las atienden tienen un riesgo particularmente alto de contraer la EVE si no aplican las técnicas adecuadas de barrera. Esto incluye el uso de guantes dobles, un plástico o un delantal de goma sobre un vestido de manga larga, una máscara, y un protector de cara completa (si está disponible), o gafas protectoras para la protección personal. Además: ropa de cama, instrumentos, y desinfección con hipoclorito de sodio, de los pisos manchados con sangre u otros líquidos corporales. La aplicación de las precauciones universales y las técnicas de aislamiento de enfermos serán de particular importancia en las unidades de maternidad.²⁰

Tratamiento:

La respuesta clínica temprana durante los brotes de EVE ha sido limitada, y la experiencia está circunscrita a hospitales que no cuentan con personal, ni con los equipos necesarios. Sin embargo, basándose en lo publicado durante la atención de los enfermos en África, el punto fundamental es mantener una buena hidratación, ya sea por medio de sueros de hidratación oral, o por líquidos intravenosos. La fluidoterapia debe ser enérgica y, en el caso de manejo intravenoso, usar cristaloides (solución salina al 0,9% o lactato de Ringer).^{3,5,14}

El control de la presión arterial, de los trastornos hidroelectrolíticos que pueden ser mortales, y lograr una buena oxigenación, deben ser constantes. No hay terapias específicas, pues están en fases muy iniciales de investigación. En África se ha notado una alta incidencia de malaria concomitante con ébola, situación que se encuentra muy lejos de presentarse en nuestro país, donde la malaria está circunscrita a Matina, con muy pocos casos al año. El papel de las sobre infecciones bacterianas es incierto, pero en casi todos los protocolos de tratamiento clínico se da cobertura contra gérmenes entéricos^{5,10} para los pacientes que entran en la fase gastrointestinal grave. El uso de hemo derivados puede ser necesario en algunos casos para el control del sangrado.

Los pacientes en las fases avanzadas de la enfermedad pueden entrar en grave depleción del volumen extravascular, por lo que se debe prevenir agresivamente esta condición.¹⁴

Control y prevención

Se requiere la adhesión a las precauciones estándares y de contacto de control de infecciones nosocomiales para proteger

al personal de salud y a los demás pacientes. El equipo de protección personal, que incluye: guantes, una bata desechable impermeable y un delantal, y un protector facial o gafas y una máscara, es eficaz en la protección del personal sanitario, para evitar que entre en contacto con los fluidos corporales infecciosos.^{5,21} Aunque hay una clara falta de compromiso respiratorio, precauciones adicionales pueden ser necesarias si se llevan a cabo procedimientos de gotitas o que generen aerosoles; sin embargo, los procedimientos como la intubación y la ventilación no son opciones prácticas en la mayoría de lugares de brotes de África Occidental, y de ser requerida la intubación y el manejo con ventilación mecánica asistida, se eleva el nivel de bioseguridad.²¹⁻²²

La adopción de equipos de protección personal que no se basa en los modos conocidos de transmisión, plantea desafíos para atender al paciente y, es posible que incluso riesgo para los proveedores de los servicios de salud; no obstante, el entrenamiento continuo y la adherencia a los protocolos minimizan el riesgo de contagio.

La determinación del adecuado equipo de protección personal, sobre la base de mecanismos conocidos de transmisión, es necesaria para garantizar la seguridad del trabajador de la salud y para permitir, en lugar de limitar, la atención y el cuidado de los pacientes infectados. Lograr la contención del virus y evitar su dispersión son los aspectos fundamentales en el control de la EVE, de ahí la necesidad de contar con adecuados espacios de aislamiento.

Definición de caso sospechoso:

Para el nivel de alerta en el que se encuentra Costa Rica, que es “preventiva”, aplica la siguiente definición de caso sospechoso: toda persona que haya permanecido durante los últimos 21 días, o provenga de los países actualmente afectados (Guinea, Liberia, Sierra Leona y Nigeria), o cualquier otro país que se anexe a la transmisión del virus del Ébola y que tenga inicio repentino de fiebre y al menos uno de estos síntomas:

- malestar general,
- mialgia,
- cefalea,
- odinofagia,
- vómito,
- diarrea,
- hipo,
- sangrado o
- erupción cutánea.

Las definiciones de los casos se van modificando conforme la epidemiología de la enfermedad varía.

Conclusión:

La EVE es un riesgo, bajo, pero real para Costa Rica. Todo lo que se conoce al respecto se ha generado en el contexto africano, donde las condiciones de salud y de acceso a los servicios son deficientes. De ahí que, al menos en teoría, los casos en la región de las Américas serían menos y más rápidamente contenidos,

con una mortalidad inferior a la reportada en África. Sin embargo, el virus del Ébola sigue siendo un agente infeccioso que requiere el manejo con altos niveles de bioseguridad. La capacitación permanente del personal de salud es fundamental, y la estricta adherencia a los protocolos de control y prevención de infecciones nosocomiales debe convertirse en una cultura de trabajo. Muchos de los casos de infección en personal sanitario obedecen a que se rompió el protocolo de bioseguridad en algún punto.

Medicamentos específicos o eventuales vacunas²³ están en fases de experimentación y, sin duda, se usarán primero en África y en las naciones que los desarrollen. Sin embargo, su seguridad y efectividad no será evidente de inmediato. El Ébola no es solo una enfermedad de implicaciones sanitarias, sino que tiene repercusiones políticas y mediáticas. En especial para los países africanos, habrá repercusiones económicas importantes, y para los demás implicará la necesidad de replantear la infraestructura de los servicios de salud y el manejo de la salud pública en general, con el propósito de brindar una respuesta eficiente a estas amenazas globales.

En meses recientes se ha publicado más información científica del Ébola que en los últimos años, debido a que ahora se considera un riesgo global. Este riesgo real se debe convertir en fortaleza, mejorando las prácticas de bioseguridad y fortaleciendo los servicios de salud para que estén a tono con la epidemiología mundial.

Referencias

1. Farrar JJ, Piot P. The Ebola emergency--immediate action, ongoing strategy. *N Engl J Med.* 2014 Oct 16;371(16):1545-6.
2. Halfmann P, Kim JH, Ebihara H, *et al.* Generation of biologically contained Ebola viruses *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Jan 29;105(4):1129-33.
3. Ramses F; Sadek, Ali S. Khan, *et al.* Ebola hemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo, 1995: Determinants of survival. *J Infect Dis.* 1999;179(S):524-7
4. Leroy EM, Epelboin A, Mondonge V, Pourrut X, Gonzalez JP, Muyembe-Tamfum JJ, Formenty P. Human Ebola outbreak resulting from direct exposure to fruit bats in Luebo, Democratic Republic of Congo, 2007. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2009;9(6):723-8.
5. Baize S, Pannetier D, Oestereich L, Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea. *N Engl J Med.* 2014;371(15):1418-25.
6. WHO Ebola Response Team. Ebola virus disease in West Africa--the first 9 months of the epidemic and forward projections. *N Engl J Med.* 2014;371(16):1481-95.
7. Lawrence O Gostin, Eric A Friedman Ebola: a crisis in global health leadership. *Lancet.* 2014;384:1323-5
8. Feldmann H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. *Lancet.* 2011;377:849-62.
9. Bray M, Geisbert TW. Ebola virus: the role of macrophages and dendritic cells in the pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37(8):1560-6.
10. de La Vega MA, Wong G, Kobinger GP, Qiu X The Multiple Roles of sGP in Ebola Pathogenesis. *Viral Immunol.* 2014 October 29.
11. Vogel G Infectious Disease. Genomes reveal start of Ebola outbreak. *Science.* 2014;345(6200):989-90.

12. Gire SK, Goba A, Andersen KG. Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak. *Science*. 2014;345(6202):1369-72.
13. Abwaka M, Bonnet MJ, Calain P, *et al*. Ebola hemorrhagic fever in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: Clinical observations in 103 patients. *J Infect Dis* 1999;179,S:51-7
14. Fowler RA, Fletcher T, Fischer II WA, *et al*. Caring for Critically Ill Patients with Ebola Virus Disease Perspectives from West Africa *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:733-7
15. Maganga GD, Kapetshi J, Berthet N, Ebola Virus Disease in the Democratic Republic of Congo. *N Engl J Med*. 2014 Oct 15.
16. Mupere E, Kaducu O.F, Yoti Z Ebola hemorrhagic fever among hospitalized children and adolescents in northern Uganda : Epidemiologic and clinical observations *African Health Sciences 2001; 1: 60-5*
17. Carrie Byington Ebola and children: identifying and meeting their needs *AAP News* October 17, 2014
18. Peacock G, Uyeki TM, Rasmussen SA. Ebola Virus Disease and Children: What Pediatric Health Care Professionals Need to Know. *JAMA Pediatr*. 2014 Oct 17.
19. Mupapa K, Mukundu W, Bwaka MA, Ebola hemorrhagic fever and pregnancy. *J Infect Dis*. 1999;179S1:S11-2.
20. Jamieson DJ, Uyeki TM, Callaghan WM, *et al*. What Obstetrician-Gynecologists Should Know About Ebola: A Perspective From the Centers for Disease Control and Prevention. *Obstet Gynecol*. 2014 Sep 8.
21. Sprenger M, Coulombier D. Preparedness is crucial for safe care of Ebola patients and to prevent on ward transmission in Europe - outbreak control measures are needed at its roots in West Africa. *Euro Surveill*. 2014;19(40). pii:20925.
22. Cohen J. Infectious diseases. When Ebola protection fails. *Science*. 2014;346(6205):17-8.
23. Gupta R. Rethinking the development of Ebola treatments. *Lancet Glob Health*. 2014;2(10):e563-4