

REVISIÓN



Gaceta Médica de Bilbao. 2014;111(4):100-104

Alerta sanitaria internacional: el nuevo reto de la enfermedad por el virus del Ébola

Ángel San Miguel-Hernández

Laboratorio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

Recibido el: 8 de octubre de 2014; aceptado el 20 de noviembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Virus Ébola.
Fiebre hemorrágica.
Alerta sanitaria.

Resumen: La enfermedad por el virus del Ébola, antes conocida como fiebre hemorrágica por Ébola, es una enfermedad de los humanos y otros primates causada por alguna de las cinco especies descritas de Eboavirus de la familia *Filoviridae*: Eboavirus Zaire, Eboavirus Sudán, Eboavirus Bundibugyo, Eboavirus Taï Forest (virus aparecido en Costa de Marfil) y Eboavirus Reston. La enfermedad tiene una alta mortalidad, que oscila entre el 25% y el 90% de las personas que enferman de Ébola. Durante el año 2014, a fecha de 8 de octubre, se han notificado 8.033 casos sospechosos y 3.865 muertes. El brote no ha sido aún controlado. El virus puede ser adquirido al entrar en contacto directo con sangre u otros fluidos corporales de una persona u otro animal enfermos o con superficies y objetos contaminados. Los síntomas comienzan 2 a 21 días después de contraer el virus, con fiebre, dolor de garganta, dolor muscular y dolores de cabeza. Siguen vómitos, diarrea, erupciones, alteración de la función hepática y renal y subsiguientemente, en ocasiones, sangrado. El control de brotes requiere la participación comunitaria, una correcta gestión de los casos, vigilancia y seguimiento de contactos, servicios de laboratorio apropiados y tratamiento adecuado de los restos a través de la cremación o el entierro. No hay tratamiento específico para la enfermedad pero las medidas de soporte vital apropiadas ayudan a la recuperación de los pacientes. Para el cultivo de los virus se requiere bioseguridad de nivel 4 de contención. El aislamiento forzado (o cuarentena) y el rastreo de contactos son considerados importantes para contener un brote.

© 2014 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Ebola virus.
Haemorrhagic fever.
Health alert.

International health alert: the new challenge by Ebola virus disease

Abstract: Ebola virus disease (formerly known as Ebola haemorrhagic fever) is a disease of humans and other primates caused by one type of eboavirus, family *Filoviridae*: Zaire, Sudan, Bundibugyo Côte d'Ivoire (Taï Forest virus) and Reston virus. The disease has a high risk of death, killing between 25% and 90% of the patients. During 2014, to October 8, 8,033 suspected cases and 3,865 deaths had been reported. So far, the disease is not under control. The virus may be acquired upon contact with blood or other body

fluids of an infected human or other animal and with surfaces and materials contaminated with these fluids. Symptoms start 2 days to 21 days after contracting the virus, with a fever, sore throat, muscle pain, and headaches. Typically, vomiting, diarrhea, and rash follow, along with decreased function of the liver and kidneys. Around this time, affected people may begin to bleed both within the body and externally. Outbreak control requires community engagement, case management, surveillance and contact tracing, appropriate laboratory service, and proper disposal of remains through cremation or burial. No specific treatment for the disease is yet available. In laboratories where virus culture is carried out, biosafety level 4-equivalent containment is required. Quarantine (also known as enforced isolation) and contact tracing are regarded as important to contain an outbreak.

© 2014 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Introducción

A lo largo del 2014, hemos asistido a un nuevo brote de enfermedad por virus del Ébola (EVE), por la especie Zaire, que continua ocurriendo en países del Oeste de África y cuya dimensión ha superado la de todos los anteriores brotes juntos y que ha provocado que la Organización Mundial de la Salud (OMS) haya decretado en agosto una emergencia pública sanitaria internacional, recomendando medidas excepcionales para detener su transmisión⁵. La República de Guinea (Guinea Conakry), Liberia, y Sierra Leona son los países más afectados. El número de casos y fallecimientos se estimaba en octubre de 2014 en 8.033 casos sospechosos y 3.865 muertes. Otro brote independiente está ocurriendo también en estos momentos en la República Democrática del Congo (figura 1).



Figura 1. Parte de la distribución geográfica del virus Ébola (fuente: Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad).

Para la clasificación de los casos y pacientes (persona en investigación, caso probable y caso confirmado) y para determinar el protocolo a seguir, se utilizan criterios clínicos, de laboratorio y epidemiológicos, incluido el nivel de riesgo de exposición⁹.

Para evitar el contagio del personal sanitario, sobre todo cuando se realizan procedimientos invasivos como poner catéteres intravenosos, o manipulación de sangre y otros fluidos, los expertos en enfermedades infecciosas y en salud pública han elaborado protocolos que

deben ser seguidos estrictamente por todos los trabajadores concernidos. La correcta separación y eliminación de los residuos procedentes directamente del paciente, material médico y equipos de protección personal utilizados es igualmente importante.

Sobre los filovirus Marburgo y Ébola

Marburgo y Ébola son virus ARN que cuando son vistos por microscopía electrónica, tienen una estructura filamentososa alargada lo que da el nombre a la familia a la que pertenecen, *Filoviridae*, del latín "*filum*", "hilo" (figura 2). Estos virus están considerados como unos de los patógenos más virulentos para los humanos y son una de las causas de fiebre viral hemorrágica (FVH)¹⁻⁵. La familia comprende tres géneros (Cuevavirus, Ebolavirus y Marburgvirus). Todos los aislamientos de virus Marburgo pertenecen a la misma especie, mientras que el género Ebolavirus comprende cinco especies diferentes: Zaire, Sudán, Taï Forest (Costa de Marfil), Bundibugyo y Reston. Todos ellos están presentes en África, salvo Ébola Reston que se encuentra en Filipinas y el sudeste de Asia y aunque ha causado enfermedad en monos y cerdos, sólo ha producido infecciones asintomáticas en seres humanos. Los Cuevavirus no se han relacionado con infecciones humanas.

En general los virus Ébola y Marburgo son virus zoonóticos, muy virulentos. Tienen una alta tasa de letalidad y no se dispone de un tratamiento específico efectivo. La tasa de letalidad de la FVH de Marburg es del 85%. La tasa de letalidad global de la EVE es del 65%, pero con grandes diferencias según el tipo de virus y brote (25%-90%).

La fiebre hemorrágica de Marburgo se describió por

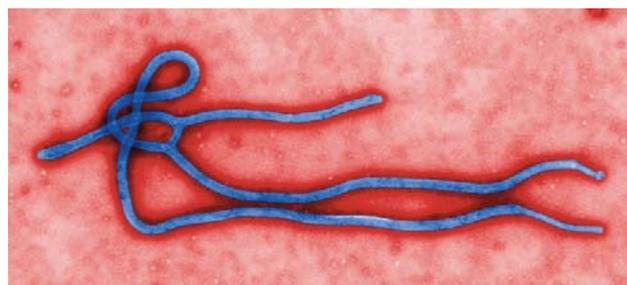


Figura 2. Imagen microscópica del virus Ébola, con su estructura filamentososa.

primera vez tras dos brotes simultáneos que ocurrieron en 1967 en Marburgo (Alemania) y en Belgrado (Serbia). Estos brotes se asociaron al contacto con monos verdes africanos de laboratorio (*Cercopithecus aethiops*) importados desde Uganda. Posteriormente se han identificado casos aislados en Sudáfrica en 1975 (posiblemente, adquirido en Zimbabue), y en 1980 y en 1987 en Kenia, probablemente adquiridos en la cueva Kitum en monte Elgon. Entre los años 1998 y 2000, en la República Democrática del Congo se registró el primer brote importante de fiebre hemorrágica de Marburgo, con 154 casos, de los cuales fallecieron 128 (mortalidad 83%). Los estudios posteriores identificaron varias cepas del virus introducidas en varias ocasiones a las poblaciones humanas desde fuentes medioambientales desconocidas. En los años 2004 y 2005 se registró en Angola el brote más importante con 374 casos (329 fallecidos, mortalidad 88%). En el año 2007 en Uganda se detectaron tres casos de infección por virus Marburgo y, posteriormente, en año 2008, se registraron dos casos independientes en dos viajeros que habían visitado en Uganda una cueva de murciélagos y que fallecieron por fiebre hemorrágica de Marburgo. En EE. UU. en el mismo año se detectaron anticuerpos frente al virus Marburgo en un estudio retrospectivo de suero de una paciente que había tenido un cuadro febril con coagulopatía y hepatitis al regreso de un viaje donde había visitado la misma cueva en Uganda^{1,2}.

El primer caso registrado de enfermedad por virus de Ebola (EVE) fue en el año 1976 en una provincia ecuatorial occidental del Sudán y en una vecina región del Zaire (actual República Democrática del Congo) en un pueblo cercano al río Ebola, provocándose una epidemia, tras la que se produjo un segundo brote en Sudán en el mismo año. Estos brotes estuvieron causados por las especies Ebolavirus Sudán y Ebolavirus Zaire y provocaron la muerte de 340 personas de los 550 casos identificados. Los primeros casos se diagnosticaron como malaria debido a que presentaban síntomas muy parecidos y por tener mal tratamiento^{3,4}.

En 1994 se detectó un caso de EVE por la especie Ebolavirus Taï Forest. En Gabón se diagnosticaron casos de EVE por primera vez en 1994 y en 1995 y en 1996 se declaró otra epidemia importante en República del Congo. En el 2000 la especie Ebolavirus Sudán en Uganda causó 425 casos (224 fallecidos). Entre 2001 y 2003 la especie Zaire causó varios brotes en Gabón y en República Democrática del Congo. En Uganda, en 2007 se identificó la especie Ebolavirus Bundibugyo como causante de un brote de fiebre hemorrágica con una tasa de mortalidad más baja (de un 30% aproximadamente) que la asociada a los brotes por las especies Zaire y Sudán. La secuenciación genética ha demostrado que Ebolavirus Bundibugyo es el más parecido al Ebolavirus Taï Forest, que solamente se ha identificado como agente causal de una infección humana no letal.

Salvo algunos casos aislados, todos los casos de enfermedad por filovirus se han registrado en África subsahariana. El número total de casos en los brotes previos al brote actual en el oeste de África, no sobrepasa los

3.000 pero en las últimas décadas el número de brotes ha ido aumentando.

En 1989 se identificó el subtipo Ébola Reston en monos *Macaca fascicularis* de un laboratorio de Reston, EE. UU. y después se registraron varios brotes en EE. UU. e Italia, entre 1989 y 1996, procedentes de monos importados de Filipinas. En el estudio de un brote porcino de Ébola Reston en 2008 en Filipinas y posteriormente en el sur de China y otros países asiáticos se identificaron casos asintomáticos de infección humana.

Por su patogenicidad y virulencia, los virus Ébola y Marburg se clasifican como agentes biológicos patógenos de nivel 4 (bioseguridad nivel 4)⁶.

Enfermedad por virus Ébola (antes llamada fiebre hemorrágica por virus Ébola)

Reservorio

No está definitivamente establecido cuál es el reservorio natural de los Ebolavirus, a pesar de todos los estudios realizados. No obstante, se sospecha de los murciélagos frugívoros de la familia *Pteropodidae*. Las observaciones de laboratorio han mostrado que los murciélagos infectados experimentalmente por virus del Ébola no mueren, y ello ha llevado a suponer que estos mamíferos pueden desempeñar la función de mantener el virus en los bosques tropicales^{5,8}.

A partir de este reservorio se contagiarían otros animales y en ocasiones el hombre por manipulación o ingesta de dichos murciélagos o por contacto con primates u otros animales infectados. Se han documentado casos de infección humana asociados a la manipulación de chimpancés, gorilas y antílopes infectados.

Mecanismo de transmisión del virus Ébola

El virus no se transmite entre personas mientras no haya síntomas de la enfermedad. La transmisión ocurre por contacto directo (a través de las membranas mucosas o de soluciones de continuidad de la piel) con órganos, sangre, secreciones y otros fluidos corporales de personas, primates no humanos u otros animales que padecen la infección. Otra forma de transmisión es por contacto sexual. El virus puede estar presente en el semen hasta siete semanas después de la curación.

Período de incubación y transmisibilidad

El periodo de incubación varía de 2 a 21 días. El periodo de transmisibilidad persiste mientras la sangre y las secreciones contengan virus. Entre las personas con contacto directo se presentaron casos entre el 5 y 15%.

Clínica

La enfermedad por virus del Ebola (EVE) suele manifestarse con la aparición súbita de fiebre, debilidad intensa, dolor muscular, cabeza y garganta, síntomas habitualmente seguidos por vómitos, diarrea, petequias, insuficiencia renal y hepática, y en algunos casos hemorragias internas y externas.

La mayoría de pacientes llegan deshidratados, apáticos y desorientados y esta situación puede agravarse

por la diarrea profusa y por el sangrado interno y externo que a veces ocurre. En ocasiones se produce un shock hipovolémico. La patología del Ébola produce lesiones en el bazo y riñón. Mientras la enfermedad avanza se produce hemorragias en el tracto gastrointestinal, pleural y espacios peritoneales. En la etapa final de la enfermedad se produce anomalías en la coagulación.

La muerte del paciente ocurre habitualmente dentro de 7 a 16 días tras la aparición de los síntomas.

Diagnóstico

Se realiza mediante análisis de muestras de sangre en laboratorios especializados, con elevados requisitos de seguridad biológica de nivel 3 o 4. La manipulación de las muestras supone un peligro biológico extremo y solo se realiza en condiciones de máxima contención biológica, incluidas la protección personal. Existen también nuevas técnicas mediante métodos no invasores, con análisis de muestras de saliva y orina, y análisis de muestras no activas que permiten diagnósticos de laboratorio rápidos.

El virus no se detecta en sangre hasta que no aparecen los síntomas (fiebre) y pueden pasar tres días hasta que alcance niveles detectables. Se pueden utilizar técnicas directas como la detección de antígenos mediante ELISA o de ARN mediante RT-PCR (*Reverse transcription polymerase chain reaction*) o el cultivo viral (más apropiadas en la fase aguda, junto con la detección de anticuerpos IgM) o técnicas indirectas como la detección de anticuerpos IgM e IgG (más apropiadas en las fases más tardías o tras la curación). La detección de anticuerpos en estos casos puede tener también utilidad epidemiológica. El diagnóstico retrospectivo puede hacerse por técnicas inmunohistoquímicas o RT-PCR. El cultivo del virus requiere obligatoriamente un laboratorio con nivel de bioseguridad 4. En España no existe ninguno de estas características actualmente.

Medidas que hay que tomar

No existe un tratamiento específico. Hay varios tratamientos y vacunas aún en fase experimental por lo que los pacientes se tratan con medidas de soporte y cuidados intensivos. Cobran especial importancia las medidas de aislamiento de los pacientes y de protección del personal sanitario tanto para la atención al paciente como para la manipulación de las muestras/secreciones para intentar evitar la transmisión secundaria. Ante la sospecha de un caso de infección por filovirus es imprescindible consultar los protocolos oficiales y actuar de acuerdo con los mismos lo más estrictamente posible para el aislamiento y manejo de estos casos^{5,6}.

Hay que proceder a la divulgación temprana de la situación epidemiológica de la enfermedad y su extensión con el fin de llevar a cabo las medidas adecuadas de contención. Los equipos de vigilancia, multidisciplinares, supervisados por epidemiólogos, deben estar dotados de equipos de protección (figura 3) para recoger las muestras apropiadas que enviarán a los laboratorios de referencia para la confirmación de un diagnóstico de sospecha y tienen competencias para prescribir medidas

de emergencia de aislamiento. Estas iniciativas deben contar con formularios estandarizados para la evaluación de control y de informes de vigilancia, transporte adecuado y los medios rápidos de comunicación como la utilización de tecnología de telecomunicaciones. La vigilancia activa es un requisito previo para la medida racional que deben tomarse en varios niveles.

La creación de centros de tratamiento en zonas endémicas sospechosas forma parte del control, dado que el tratamiento adecuado de pacientes con infecciones por el virus de Ébola requiere de instalaciones adecuadas de aislamiento y equipamiento adecuado para los centros de salud y sus trabajadores.

Los movimientos internacionales de las personas y en especial de los procedentes de una zona epidémica deben ser vigilados y controlados, preparándose vuelos especiales de acuerdo previo con las autoridades sanitarias del país receptor que deben ser obtenidos antes de la evacuación. La planificación de contingencia por parte de los centros de recepción es muy importante.

La información a la población es esencial, sobre la naturaleza misma de la enfermedad y sobre las medidas necesarias de contención de brotes, incluidas las relativas a la inhumación de cadáveres, con prontitud y seguridad⁵⁻⁸.

Existen actualmente varias vacunas y terapias en proceso de desarrollo, pero no están aún listas para su utilización.

ZMapp es un cóctel de anticuerpos humanizados (de forma que no se produzca una respuesta inmune contra ellos por parte del paciente que los recibe), producidos por ingeniería genética en la planta del tabaco (*Nicotiana benthamiana*) en la que se han introducido los genes necesarios utilizando una bacteria del género *Agrobacterium*. ZMapp está compuesto por la combinación más idónea de anticuerpos presentes en los antiseros MB-003 y del ZMab. Estos anticuerpos se unen al virus y lo inactivan. Hasta el momento, el desarrollo de ZMapp únicamente se había probado en cuatro monos infectados con Ébola. Proporciona una protección del 100% a los monos cuando se administra inmediatamente después de la exposición al virus del Ébola, e incluso ayudó después de los síntomas desarrollados. Ya ha sido utilizado como tratamiento compasivo en pa-



Figura 3. Medidas de contención utilizadas al manipular a los pacientes y los restos biológicos (fuente: Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad).

cientes algunos de los cuales han fallecido. No se tienen datos fehacientes de su efectividad terapéutica.

El preparado conocido como TKM-Ebola está constituido en esencia por pequeños fragmentos de ARN que se unen a la ARN polimerasa del virus Ébola interfiriendo con la replicación. Se han hecho ensayos en monos y actualmente hay ensayos clínicos en fase I en curso. También ha sido usado de forma compasiva en algún paciente con la enfermedad del Ébola.

Otro fármaco experimental, brincidofovir, es un fármaco derivado de cidofovir utilizado en el tratamiento de algunos virus ADN (herpesvirus, poxvirus). Demostró inhibir en cultivos celulares al virus de Ébola y se ha administrado a un paciente que falleció.

Por último, favipiravir (también conocido como T-705) es un inhibidor de la ARN polimerasa que inhibe varios virus ARN. Se ha demostrado la inhibición del virus Ébola en cultivos celulares y se ha ensayado en ratones. Se ha empleado en algún paciente con enfermedad por el virus de Ébola en este último brote.

Además, existen varias vacunas en desarrollo, como las denominadas cAd3-EBOV (cAd3) y rVSVΔG-EBOV-GP (rVSV). La primera está desarrollada por GlaxoSmithKline (GSK) y el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos (NIAID). La segunda está fabricada por NewLink Genetics y la Agencia de Salud Pública de Canadá. Ambas están diseñadas utilizando la glicoproteína de la envuelta del virus como antígeno, cuyo gen se incorpora a un virus vector (un adenovirus o el virus de la estomatitis vesicular, VEV). En estos virus vectores se sustituye uno de sus genes por el gen de la glicoproteína de la envuelta del virus Ébola.

Ambas han mostrado 100% de eficacia en primates no humanos. Ya han empezado los primeros ensayos clínicos de fase I. Con estos ensayos se obtienen datos de la respuesta humoral y celular que puede conseguirse y de efectos adversos producidos por la vacuna. A partir de estos resultados se pasará a ensayos clínicos más avanzados que se quieren planificar tanto para poblaciones no expuestas como para poblaciones expuestas al virus¹⁰.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la primera vacuna contra el ébola podría estar lista en

2015, si finalmente se cumplen los plazos más optimistas⁹.

Conflicto de intereses

No existe.

Bibliografía

- 1 Towner JS, Amman BR, Sealy TK, et al. Isolation of genetically diverse Marburg viruses from Egyptian fruit bats. *PLoS Pathog* 2009; 5: e1000536.
- 2 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Imported case of Marburg hemorrhagic fever- Colorado, 2008. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 2009; 58: 1377.
- 3 Gétaz L, Abbas M, Loutan L, et al. Fatal Acute melioidosis in a tourist returning from Martinique Island, November 2010. *Euro Surveill*. 2011; 16 (1): 19758.
- 4 Towner JS, Sealy TK, Khristova ML, et al. Newly discovered Ebola virus associated with hemorrhagic fever outbreak in Uganda. *PLoS Patog* 2008; 4: e1000212.
- 5 World Health. Ebola haemorrhagic fever - Global Alert and Response (GAR). 2014. <http://www.who.int/csr/disease/ebola/en/>.
- 6 Peters J. Biosafety and emerging infections: Key issues in the prevention and control of viral hemorrhagic fevers Clarence special pathogens branch/division of viral and rickettsial diseases national center for infectious diseases/centers for disease control and prevention. *Proceedings of the 4th National Symposium on Biosafety* 1600 Clifton Road Atlanta, GA 30333.
- 7 ECDC. Outbreak of Ebola haemorrhagic fever in Guinea. *Rapid Risk Assessment*. 2014.
- 8 European Center for Disease Prevention and Control. ECDC fact sheet: Ebola and Marburg fever: ECDC. 2010.
- 9 Organización Mundial de la Salud (OMS). Sitio de Información de Eventos. Reglamento Sanitario Internacional. 2014.
- 10 Kanopathipillai R, Henao Restrepo AM, Fast P, et al. Ebola vaccine-an urgent international priority. *N Engl J Med*. 2014; 371(24):2249-51.