

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



Enfermedad por el Virus del Ébola

Rafael Delgado

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Biografía

Rafael Delgado es Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid y especialista en Microbiología Clínica. Se formó en Medicina Molecular y Genética en la Universidad de Michigan, Ann Arbor, M.I donde comenzó a trabajar en vectores virales para una vacuna frente al Virus del Ébola. Su interés actual en investigación se centra en el mecanismo de entrada celular de los Retrovirus (VIH) y Filovirus (Ébola y Marburg). En la actualidad es Jefe de Servicio de Microbiología e Investigador del Instituto de Investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre en Madrid.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

Resumen

Desde su descripción en 1976 el Virus del Ébola ha sido estudiado en el laboratorio por su alta virulencia. Parte de esa información obtenida en modelos experimentales puede ser ahora utilizada para el diagnóstico, el tratamiento y el control del brote sin precedentes que está actualmente activo en África Occidental.

Summary

Since its first description in 1976, Ebola virus has been the subject of intense research due to its high virulence. This information obtained in experimental models can now be applied for diagnostics, treatment and control of the unprecedented outbreak now active in West Africa.

El Virus del Ébola (VE) es el agente causante de formas graves de fiebre hemorrágica con mortalidades del 80-90% en algunos brotes. El VE pertenece a la familia Filoviridae del orden de Mononegavirales, virus envueltos con ARN de cadena simple y polaridad negativa: ARN complementario que traduce sus 7 genes en proteínas. Dentro de los Filovirus se encuentra también el género Marburgvirus, con su única especie, el Virus de Marburg (VM) que comparte muchos aspectos epidemiológicos y patogénicos con VE. El VM fue el primer Filovirus descubierto en 1967 al infectarse varios técnicos de laboratorio en Alemania que estaban usando tejidos de monos africanos para producir líneas celulares. Por microscopía electrónica se

detectaron estructuras filiformes en órganos de los individuos infectados por lo que se denominaron Filovirus. Posteriormente en 1976 científicos belgas y norteamericanos detectaron un nuevo Filovirus en un brote de fiebre hemorrágica con altísima mortalidad en Yambuku, una remota localidad en la República Democrática del Congo (entonces Zaire). La denominación de Ébola corresponde a un río cercano. Este brote de 1976 se produjo simultáneamente a un brote en Sudán por otro Filovirus que posteriormente se comprobó que correspondía a otra especie diferente. Actualmente se reconocen 5 especies en el género Ebolavirus: Zaire, Sudán, Tai Forest, Bundibugyo y Reston. Todas se han descrito en África excepto la Reston que proviene de Asia (Filipinas) y que, por razones que se desconocen, es única por no producir enfermedad en humanos. Desde 1976 se habían descrito poco más de una docena de brotes por VE y siempre en áreas remotas de África Central (Congo, Gabón, Sudán, Uganda) que habían afectado a un número relativamente limitado de individuos (decenas-pocos centenares) y había sido posible su control debido a que ocurrían en zonas mal comunicadas y por tanto con movilidad de personas reducida. El brote actual de VE Zaire afecta principalmente a Guinea Conakry, Sierra Leona y Liberia, en una zona diferente en África Occidental, y ha adquirido una magnitud sin precedentes que a finales de noviembre de 2014 según la OMS ha infectado a unas 16.000 personas con 6.000 fallecimientos. El VE por primera vez ha irrumpido en un área densamente poblada con una elevada movilidad geográfica

incluso interfronteriza. Esto ha hecho que desde que se iniciase el brote en una pequeña localidad de Guinea en diciembre de 2013, la infección se ha extendido rápidamente a los países limítrofes y haya llegado a grandes núcleos urbanos hasta que se detectó en marzo de 2014 y se comunicó a la OMS. ¿Cuál es el origen del VE? No conocemos completamente la ecología del VE pero se han identificado variedades de murciélagos en África que podrían ser reservorio del virus en la naturaleza. Desde el murciélago el virus podría infectar a otros mamíferos como antílopes y monos que podrían infectar a humanos debido al consumo de animales salvajes. ¿Qué enfermedad produce el VE? La sintomatología es sobre todo al principio bastante inespecífica y puede confundirse con otras infecciones comunes en la zona como Malaria, Dengue o Fiebre Tifoidea. Después de pocos días de incubación, 5-10, comienza un cuadro de fiebre con gran afectación general. A continuación aparecen molestias digestivas con dolor abdominal, vómitos y diarrea que pueden ser muy intensos y producir deshidratación grave y muerte. En casos avanzados aparecen hemorragias en forma de diarrea sanguinolenta y epistaxis. Sin tratamiento de soporte, rehidratación y mantenimiento del estado general, la mortalidad alcanza el 70%. El VE no establece latencia por lo que los pacientes que superan la infección no la transmiten. Únicamente se ha descrito la persistencia durante semanas de VE viable en semen después de la recuperación clínica, por lo que a los pacientes varones supervivientes se les recomienda medidas de control durante 3 meses para evitar la transmisión sexual. ¿Cómo se transmite? No se transmite por vía respiratoria. El VE está presente en grandes cantidades en sangre y fluidos, la infección se produce por contacto directo estrecho con individuos infectados. Durante el periodo de incubación no se produce la transmisión con lo que sólo los individuos sintomáticos son transmisores ¿Cómo se diagnostica? Cuando existe sospecha epidemiológica y la sintomatología es compa-

tible el diagnóstico de certeza se establece mediante la detección del ARN del VE en sangre por medio de una prueba muy sensible de PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa), que no obstante puede ser negativa durante los primeros 3 días de la enfermedad ¿Por qué es tan grave esta infección? El VE combina dos elementos que le hacen particularmente letal para humanos: se replica rápidamente y afecta desde el principio al sistema inmune que es incapaz de responder a la infección. El virus infecta en primer lugar células dendríticas y macrófagos que son responsables de detectar patógenos, destruirlos e iniciar la presentación antigénica para desarrollar una respuesta inmune completa. Adicionalmente algunas proteínas del VE como VP35 antagonizan la producción de Interferón que es uno de los recursos antivirales más importantes, y como la glicoproteína de la envoltura del VE conocida como GP, que tiene una toxicidad importante para algunos tejidos y muy especialmente para el endotelio vascular, lo que podría ser causa de alteraciones de la coagulación y hemorragias. ¿Existe tratamiento específico? Debido a lo imprevisible de los brotes de VE no ha sido posible estudiar de forma controlada ningún medicamento en humanos. Existen ensayos que han demostrado eficacia en modelos de roedores y monos infectados experimentales. Algunos tratamientos se han utilizado en unos pocos casos de pacientes infectados en este brote pero de momento no existen datos que permitan establecer su eficacia. Se trata de (1) Transfusión de sangre o plasma de pacientes que han superado la infección, (2) Combinación de 3 anticuerpos monoclonales (ZMapp) dirigidos frente a la proteína GP, (3) ARN de interferencia específico anti-VE en partículas de liposomas (TKM-Ebola) y dos antivirales inhibidores de la polimerasa del VE: Favipiravir y Brincidofovir. A pesar de la falta de tratamiento específico, los pacientes se benefician del tratamiento intensivo de rehidratación y del tratamiento de soporte general básico. El resto de las medidas son

procedimientos de salud pública: aislamiento de infectados, identificación y seguimiento de contactos y tratamiento correcto de cadáveres, que son muy infecciosos y un elemento importante de la cadena de transmisión asociada a ritos funerarios en zonas endémicas ¿Existen vacunas frente al VE? Existen dos alternativas de vacunación que han resultado eficaces en la protección de animales de experimentación. Ambas utilizan un virus animal modificado genéticamente para expresar la proteína GP del VE. Por razones similares al tratamiento nunca se habían probado en humanos. En este momento se está acelerando su desarrollo y se realizan los primeros estudios de seguridad (fase I) en voluntarios sanos. Si la administración se demuestra segura se procederá a la inmunización de personas en riesgo en las zonas afectadas para hacer el estudio de eficacia de forma controlada.

Referencias

1. Feldmann, H., and Geisbert, T.W. (2011). Ebola hemorrhagic fever. *The Lancet* 377, 849-862.
2. Yang, Z., Delgado, R., et al. (1998). Distinct cellular interactions of secreted and transmembrane Ebola virus glycoproteins. *Science* 279, 1034-1037.
3. Yang, Z.Y., Duckers, et al. (2000). Identification of the Ebola virus glycoprotein as the main viral determinant of vascular cell cytotoxicity and injury. *Nat Med* 6, 886-889
4. Lamontagne, F., Clément, C., et al. (2014). Doing Today's Work Superbly Well -Treating Ebola with Current Tools. *New England Journal of Medicine* 371, 1565-1566.

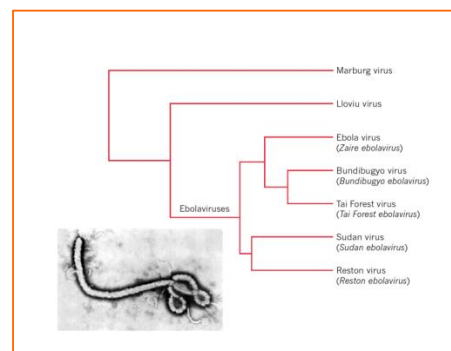


Figura. Morfología y Clasificación de la Familia Filoviridae.