

EMERGENCIA DEL VIRUS ÉBOLA

EMERGENCE OF THE EBOLA VIRUS

José M^a Eiros Bouza *, Alberto Pérez Rubio**

*Académico Correspondiente. Catedrático de Microbiología.

Área de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.

**Dirección Médica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Correspondencia: José M^a Eiros Bouza

Catedra de Microbiología. Sexta Planta. Facultad de Medicina. Avda Ramón y Cajal, 7. 47002 Valladolid. Correo electrónico eiros@med.uva.es. Tfno 983 423063. Fax 983 423022

RESUMEN

En los últimos meses han cobrado protagonismo las infecciones comunicadas por virus del Ebola adquiridas en zonas del África centroccidental. A pesar del impacto mediático que está alcanzando, actúa como un patógeno zoonótico con circulación infrecuente en el ser humano, lo que explica su naturaleza impredecible y su intermitencia en causar brotes. Se sigue sin tener demasiados conocimientos acerca de los factores de virulencia y la respuesta en el huésped. Aunque este fenómeno pueda parecer un hecho novedoso, un breve análisis induce a situarlo como una enfermedad vírica con similitudes y diferencias a otras catalogadas como emergentes.

Palabras clave: Virus Ebola, Enfermedades Infecciosas Emergentes.

ABSTRACT

In recent months, reported cases by the Ebola virus acquired in areas of west central Africa infections have been very important. Despite of the media impact is high, the virus is a zoonotic pathogen with infrequent infection in humans, which explains its unpredictable nature and cause intermittent outbreaks. We have not much knowledge about the virulence factors and host response. Although this phenomenon may seem a novelty, a brief analysis leads to place it as a viral disease with similarities and differences to other infection disease classified as emerging infections.

Key Words: Ebola Virus, Emerging Infectious Diseases.

Durante los últimos meses han cobrado protagonismo las infecciones comunicadas por virus del Ebola adquiridas en zonas del África centrooccidental¹⁻³. Desde hace cuatro décadas se han venido detectando casos aislados y brotes en diversos países que revelan la actividad de este agente⁴⁻⁶. Se trata de un Filovirus envuelto, con ARN monocatenario en su genoma, del que se han descrito hasta el presente cinco especies diferenciadas: Zaire (actualmente implicado), Sudán, Reston, Tai Forest y Bundibugyo. A pesar del impacto mediático que está alcanzando, actúa como un patógeno zoonótico con circulación infrecuente en el ser humano, lo que explica su naturaleza impredecible y su intermitencia en causar brotes. Se ha señalado como reservorio aparente el murciélago de la fruta, pero es concebible la existencia de un ciclo en el que participen otros animales infectados. El virus podría persistir como una infección asintomática o subclínica en las especies reservorio, con poca o ninguna transmisión, pudiendo ser activado de forma esporádica a través de un estímulo apropiado, como podría ser el estrés, la co-infección, cambio en las fuentes de alimentos, y el embarazo⁷⁻⁸. Esta hipótesis podría explicar la naturaleza esporádica y la periodicidad de los brotes de fiebre hemorrágica del Ébola en África.

Hasta donde conocemos el Virus Ebola parece entrar en el hospedador a través de superficies mucosas, roturas y abrasiones en la piel, o por introducción parenteral. La mayoría de las infecciones humanas en los brotes parecen ocurrir por contacto directo con pacientes infectados o cadáveres. Se han detectado partículas virales infecciosas o ARN viral en fluidos corporales (sangre, heces, saliva, lágrimas, leche materna y semen), secreciones genitales y en la piel de los pacientes infectados⁵.

La caracterización clínica resulta inicialmente difícil porque tras un período de incubación que puede llegar a tres semanas los pacientes presentan un cuadro febril con malestar general y mialgias. Los signos posteriores indican afectación multisistémica e incluyen sintomatología digestiva (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea), respiratorios (dolor torácico, falta de aliento, tos, secreción nasal), vasculares (inyección conjuntival, hipotensión, edema) y neurológicos (cefalea, confusión, coma). Las manifestaciones hemorrágicas se documentan hasta en la mitad de los casos graves, principalmente durante el pico de la enfermedad, y abarcan desde gingivorragias y hematemesis a melenas o hemoptisis. El dolor abdominal se asocia a veces con hiperamilasemia y pancreatitis. En etapas posteriores aparecen shock, convulsiones, alteraciones metabólicas graves y, en más de la mitad de los casos una coagulopatía difusa⁵.

Los hallazgos de laboratorio son menos característicos, pero los siguientes hallazgos están a menudo asociados con la fiebre hemorrágica del Ebola: leucopenia temprana (tan bajo como 1.000 células por microlitro) con linfopenia y posterior neutrofilia, desviación a la izquierda con linfocitos atípicos, trombocitopenia (50.000-100.000 plaquetas por microlitro), concentraciones de aminotransferasa sérica muy elevadas (aspartato aminotransferasa normalmente superior a la alanina aminotransferasa), hiperproteinemia, y proteinuria. Se suele documentar aumento de los tiempos

de protrombina y de tromboplastina parcial y detección de los productos de degradación de la fibrina, lo que indica coagulopatía intravascular diseminada. En una etapa posterior, las infecciones bacterianas secundarias podrían dar lugar a recuentos elevados de células blancas en sangre⁵.

Se ha descrito una virulencia variable del virus de Ébola en el hombre que depende de la especie o cepa; siendo las infecciones por las especies de virus Ébola Zaire (60-90%) y Ébola Sudán (40-60%) las que tienen las tasas de mortalidad más altas. Se sigue sin tener demasiados conocimientos acerca de los factores de virulencia y la respuesta en el huésped. Esta carencia ha dificultado mucho el desarrollo de métodos adecuados de tratamiento y vacunas, aunque en estos momentos algunas de ellas estén en desarrollos experimentales avanzados⁹.

Aunque este fenómeno pueda parecer un hecho novedoso, un breve análisis induce a situarlo como una enfermedad vírica con similitudes y diferencias a otras catalogadas como emergentes. Desde el punto de vista conceptual se ha podido establecer que los mecanismos que facilitan la aparición de las infecciones víricas emergentes globalmente consideradas son tres^{10,11}. En primer término la aparición de un virus desconocido por la evolución de una nueva variante. En segundo lugar el traspaso de la barrera de especie, lo que condiciona la introducción en un hospedador de un virus existente en otra especie diferente a la que se detecta. En tercera instancia la diseminación de un virus determinado a partir de una pequeña muestra poblacional (humana o animal) que actúa como nicho ecológico en la que aquel surgió o fue originariamente introducida. A esta última modalidad parece corresponder el actual brote por el virus del Ebola.

Parece oportuno recordar que desde el último tercio del siglo XX se han descrito un número importante de nuevos virus¹⁰ cuya consideración como causantes de enfermedades emergentes han exigido esfuerzos multidisciplinarios por parte de diferentes instituciones profesionales, académicas y gubernamentales de todo el mundo. La situación de la zona a la que afectan y en la que se difunden condiciona de modo determinante su abordaje, la provisión de cuidados y la adopción de medidas preventivas^{12,13}. La diversidad de patógenos emergentes se relaciona con una gran variabilidad de ciclos biológicos, vías de transmisión, mecanismos de patogenicidad y epidemiología¹⁴. Se ha determinado que la capacidad de emerger se relaciona en algunos agentes más que en otros, con ciertas vías de transmisión y con un amplio espectro de hospedadores¹⁵. La mayoría de los virus emergentes son zoonóticos y son los que infectan animales peridomésticos y silvestres próximos los que requieren mayor atención. Entre los animales afectados se incluyen principalmente los vertebrados, como roedores, primates y murciélagos, así como las aves. A ellos se añaden una amplia gama de vectores entre los que destacan los insectos y los artrópodos¹⁶⁻¹⁸.

No resulta fácil encontrar una explicación sencilla al fenómeno de la aparición de nuevos virus o al resurgimiento de los ya conocidos. La mayoría de los grupos de investigación coincide en señalar que se trata de una interacción de factores que abar-

can tres aspectos fundamentales: la población vulnerable, el propio virus y el entorno de ambos¹⁹⁻²¹. Las variables que influyen en la difusión de las infecciones víricas radican en una parte importante en el comportamiento humano. Este incluye desde cambios demográficos, viajes, fenómenos migratorios, desplazamientos motivados por las guerras hasta las actitudes y pautas sociales o individuales en el ámbito de las relaciones humanas en su sentido más amplio. Las agresiones ecológicas, el cambio climático, la deforestación, la invasión de espacios naturales son otros factores que impactan en la dinámica de la transmisión de virus^{10,15,22}. Pero quizás el determinante y no siempre reconocido es el medio donde se desarrolla la propia existencia, las desigualdades que imprimen la pobreza y la precariedad son las que marcan la capacidad para afrontar este fenómeno.

Existen cuestiones en las que se plantean interrogantes sobre el virus del Ebola, tales como su reservorio natural, algunos mecanismos de transmisión, su espectro patogénico, su tratamiento antiviral eficiente y la variabilidad que exhiben las distintas cepas en la letalidad que provocan^{2,3,23-25}. Además de ello la disponibilidad de métodos de diagnóstico virológico específico y el diseño de una estrategia vacunal deben constituir en un futuro próximo objetivos a conseguir²⁶⁻²⁸. El esfuerzo conjunto y solidario de las instituciones con conocimiento en favor de las zonas endémicas y en particular con las que padecen el actual brote debe ser firmemente apoyado. Nuestro país tiene profesionales de distintos ámbitos, misioneros, voluntarios y cooperantes que trabajan en ese medio y además de atender sus necesidades debe integrarse en la medida de sus posibilidades en la resolución de interrogantes como los expuestos. En el momento de redactar este Editorial hemos asistido al primer caso español descrito en una profesional que prestaba cuidados sanitarios a una de las dos víctimas de Ebola repatriados.

En septiembre de 2014, el Consejo de Seguridad de las Naciones Unidas aprobó por unanimidad una resolución que estableció la Misión de las Naciones Unidas para el Ébola y Respuesta a Emergencias (UNMEER) con 134 copatrocinadores-el mayor apoyo para cualquier resolución desde la fundación de las Naciones Unidas en 1946- tal y como señalan Boozary et al²⁹ este compromiso llega muchos meses después de que el actual brote se haya convertido en una de las crisis de salud más devastadores del siglo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) informa en el inicio del último trimestre de 2014 de varios miles de infecciones de los cuales la mitad fallecen en Guinea, Liberia y Sierra Leona, con amplio consenso en que la verdadera carga de la enfermedad es mucho mayor³⁰.

Desde la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid sensible a los nuevos problemas médico-sanitarios, nuestra Editorial se inscribe en un marco de incertidumbre mediática creciente sobre el tema. Las publicaciones de prestigio abundan en el momento presente en el enfoque ético³¹ que obliga a la acción, y Gostin et al¹ instaron en verano a una respuesta internacional acelerada para detener este brote. Nuestra propia acción divulgadora ha avanzado que , para que la respuesta sea eficaz

y sostenible, que debe ser elaborada cuidadosamente, no sólo para proporcionar ayuda crítica en el corto plazo, sino también para invertir en la creación de sistemas que proporcionan la seguridad duradera en todo el mundo^{32,33}. La educación sanitaria y la difusión de mensajes clarificadores constituyen una de las herramientas más baratas, accesibles y fáciles de implementar y su impacto en la comunidad revela resultados siempre beneficiosos³⁴

BIBLIOGRAFÍA

1. Gostin LO, Lucey D, Phelan A. The Ebola Epidemic: A Global Health Emergency. JAMA. 2014. Doi: 10.1001/jama.2014.11176.
2. Baize S, Pannetier D, Oestereich L, et al. Emergence of Zaire Ebola Virus Disease in Guinea Preliminary Report. N Engl J Med. 2014. Doi 10.1056/NEJMoa.1404505.
3. Briand S, Bertherat E, Cox P, et al. The International Ebola Emergency. N Engl J Med. 2014. PMID: 25140855.
4. Georges-Courbot MC, Leroy E, Zeller H. Ebola: a virus endemic to central Africa?. Med Trop (Mars). 2002; 62: 295-300.
5. Feldmann H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. Lancet 2011; 377: 849-62.
6. Fauci AS. Ebola - Underscoring the Global Disparities in Health Care Resources. N Engl J Med 2014. PMID:25119491.
- 7 Gupta M, Mahanty S, Greer P, et al. Persistent infection with Ebola virus under conditions of partial immunity. J Virol 2004; 78: 958-67.
8. Strong JE, Wong G, Jones SE, *et al.* Stimulation of Ebola virus production from persistent infection through activation of the Ras/MAPK pathway. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 17982-7
9. Geisbert TW, Bausch DG, Feldmann H. Prospects of immunisation against Marburg and Ebola viruses. Rev Med Virol (2010). Published on line. <http://dx.doi.org/10.1002/rmv.661>. [consultado el 8 de octubre de 2014].
10. Sánchez-Seco F, Muñoz P, Eiros-Bouza JM. Viriasis emergentes. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Em: Ausina Ruiz V, Moreno Guillén, editores. Editorial Médica Panamericana. ISBN 84-7903-921-3. Madrid, 2006: 1007-1013.
11. Eiros Bouza JM, Oteo Revuelta JA. Zoonotic infectious diseases. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29 Suppl 3: 51-4.
12. Saphire EO, Feldmann H. The variety of study in the field of emerging viruses. Curr Opin Virol. 2012 ; 2 : 157-9.
13. Koopmans M. Emerging viral zoonoses. Acta Vet Scand Suppl. 2003-2004; 100: 51-4.
14. Su JR. Emerging viral infections. Clin Lab Med. 2004; 24: 773-95.

15. Becker Y. Multifactorial changes in human behavior, environment, climate vectors and zoonoses enhance the emergence and reemergence of human microbial diseases. *Isr Med Assoc J.* 2000; 2: 916-8.
16. Hui EK. Reasons for the increase in emerging and re-emerging viral infectious diseases. *Microbes Infect.* 2006; 8: 905-16.
17. Weiss RA, McMichael AJ. Social and environmental risk factors in the emergence of infectious diseases. *Nat Med.* 2004; 10 (12 Suppl): S70-6.
18. Morse SS. Factors and determinants of disease emergence. *Rev Sci Tech.* 2004; 23: 443-51
19. Woolhouse ME. Population biology of emerging and re-emerging pathogens. *Trends Microbiol.* 2002; 10 (Suppl): S3-7.
20. McMichael AJ. Environmental and social influences on emerging infectious diseases: past, present and future. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2004; 359: 1049-58
21. Murphy FA. Emerging zoonoses: the challenge for public health and biodefense. *Prev Vet Med.* 2008; 86: 216-23.
22. Patz JA, Epstein PR, Burke TA, et al. Global climate change and emerging infectious diseases. *JAMA.* 1996; 275: 217-23.
23. Groseth A, Marzi A, Hoenen T, et al. The Ebola virus glycoprotein contributes to but is not sufficient for virulence in vivo. *PLoS Pathog.* 2012; 8: e1002847.
24. Wang YP, Zhang XE, Wei HP. Laboratory detection and diagnosis of filoviruses. *Virolog Sin.* 2011; 26: 73-80.
25. Brady O. Scale up the supply of experimental Ebola drugs. *Nature.* 2014; 512: 233.
26. Grolla A, Lucht A, Dick D, et al. Laboratory diagnosis of Ebola and Marburg hemorrhagic fever. *Bull Soc Pathol Exot.* 2005; 98: 205-9.
27. Marzi A, Feldmann H. Ebola virus vaccines: an overview of current approaches. *Expert Rev Vaccines.* 2014; 13: 521-31.
28. Galvani AP, Ndeffo-Mbah ML, Wenzel N, Childs JE. Ebola Vaccination: If Not Now, When? *Ann Intern Med.* 2014. Doi: 10.7326/M14-1904.
29. Boozary AS, Farmer PE, Jha AK. The Ebola outbreak, fragile health systems, and quality as a cure. *JAMA.* 2014 Oct 6. doi:10.1001/jama.2014.14387
30. World Health Organization. UN Mission for Ebola Emergency Response in Accra. <http://www.who.int/csr/disease/ebola/en/>. [consultado el 2 de octubre de 2014].
31. Rid A, Emanuel EJ. Why should high-income countries help combat Ebola? *JAMA.* 2014; 312: 1297-8.
32. Eiros JM, Bachiller R. Del Virus Ebola al de la "Fiebre Amarilla". *Europa SUR (Algeciras)*, 12 de agosto de 1999, pag 25.
33. Eiros Bouza JM. Ebola y Otros Virus Emergentes. *El País*, 3 de septiembre de 2014, pag 27.
34. Jin J. Ebola Virus Disease. *JAMA.* 2014 Oct 6. doi: 10.1001/jama.2014.13759.