



## Editorial

## El virus del Ébola: comprendiendo el brote de 2014



## Ebola virus: Understanding the 2014 outbreak

José Ángel Lorente<sup>a,b,c,\*</sup>, Lluís Blanch<sup>a,d</sup> y Andrés Esteban<sup>a,b</sup><sup>a</sup> CIBER de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España<sup>b</sup> Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España<sup>c</sup> Universidad Europea, Madrid, España<sup>d</sup> Critical Care Center, Corporació Sanitaria Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

La epidemia causada por el virus del Ébola (VE) no es nueva en África. El VE se identificó por primera vez en 1976. El actual es el 25.º brote conocido de infección por el VE<sup>1,2</sup>. A 28 de noviembre, se habían registrado un total de 16.933 casos (10.585 confirmados en laboratorio), con 6.002 fallecimientos<sup>3</sup>. Los casos registrados corresponden a países con una transmisión extendida (16.899 casos en Guinea, Liberia y Sierra Leona), países con un caso inicial o transmisión limitada (4 casos en los EE.UU. y 8 casos en Mali) y países afectados previamente (uno en Senegal, 20 en Nigeria y uno en España, donde los brotes se declararon erradicados el 17 de octubre, el 19 de octubre y el 2 de diciembre de 2014, respectivamente). Un brote nacional de enfermedad por el VE (EVE) se considera erradicado cuando ha transcurrido el doble del período de incubación ( $21 \times 2 = 42$  días) desde que los resultados de laboratorio del último paciente en aislamiento dieron negativo.

El cuadro clínico, la duración de la enfermedad, el nivel de transmisibilidad y la mortalidad de la EVE en la epidemia actual son similares a los de epidemias anteriores. Por lo tanto, las repercusiones sanitarias del brote actual no se deben a las características biológicas del virus, sino, más bien, a una combinación de factores sociales, como sistemas sanitarios deficientes, movilidad demográfica, costumbres locales (p. ej., entierros tradicionales) y falta de concienciación internacional<sup>1,4</sup>.

La EVE se debe a una infección por una de las cepas del VE, que puede provocar la enfermedad en humanos y otros primates (monos, gorilas y chimpancés). Los ébolavirus pertenecen a la familia *Filoviridae*, un grupo taxonómico de virus con envoltura, de ARN de cadena negativa no segmentado, que incluye a los géneros *Marburgvirus*, *Cuevavirus* y VE. Identificado originalmente en 1976 en Yambuku (Zaire; actual República Democrática del Congo) y Nzara (Sur de Sudán), el VE —que recibe su nombre de un río de Zaire— incluye 5 especies distintas: Ébolavirus Zaire, Ébolavirus Bundibugyo, Ébolavirus Taï Forest, Ébolavirus Sudán y Ébolavirus

Reston<sup>5</sup>. Todos los VE africanos conocidos pueden infectar a humanos y causan síntomas similares, pero pueden variar en cuanto a evolución de la enfermedad y virulencia. La cepa que ha causado la epidemia actual en África Occidental presenta un 97% de homología con el VE Zaire descubierto en la República Democrática del Congo y la República Gabonesa.

Los VE son patógenos zoonóticos de los que se cree son portadores varias especies de murciélagos frugívoros. La introducción en humanos se produce por contacto directo con murciélagos o sus excrementos o secreciones o por contacto con otros portadores finales, como los simios antropoides. Los brotes que iniciaron la transmisión entre humanos comenzaron con una sola introducción del reservorio silvestre u otro portador final<sup>7</sup>. El VE se propaga principalmente mediante contacto con los fluidos corporales de los pacientes sintomáticos o con objetos contaminados por el virus. Los profesionales sanitarios, los familiares y los amigos en contacto directo con los pacientes infectados o personas en contacto con la fauna silvestre (manipulando carne de animales silvestres o en contacto con murciélagos infectados) son los que tienen mayor riesgo de infectarse.

El período de incubación suele ser de entre 5 y 7 días (oscila entre los 2 y los 21 días). La reacción en cadena de la polimerasa suele dar positivo un día antes de que aparezcan los síntomas. La EVE se caracteriza por síntomas inespecíficos como fiebre, cansancio, inapetencia, vómitos, diarrea, dolor de cabeza y dolor abdominal, así como hemorragia en menos de la mitad de los casos<sup>5,6</sup>. La mayoría de pacientes tienen entre 15 y 44 años. La mitad son varones y la tasa de mortalidad se sitúa en torno al 70%. Se ha registrado dificultad para respirar en el 23% de los pacientes<sup>4</sup>.

Cuando los pacientes se recuperan del Ébola, ya no pueden contagiar a otras personas con el virus. Aunque se ha hallado el VE en el semen de pacientes recuperados, se desconoce si el virus se puede transmitir por vía sexual. Los pacientes que se recuperan de infección por Ébola desarrollan anticuerpos que duran al menos 10 años. Se desconoce si la inmunidad es permanente o si los pacientes pueden volver a infectarse con otra especie de VE. Se han registrado complicaciones a largo plazo, como problemas articulares o visuales<sup>3</sup>.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: joseangel.lorente@salud.madrid.org (J.Á. Lorente).

La transmisión se puede evitar con una combinación de diagnóstico precoz y medidas de control del brote<sup>1,2</sup>. Para responder a los casos, se precisa aislamiento y tratamiento de los pacientes, rastreo de contactos y supervisión de todos los contactos durante 21 días. Es esencial asegurarse de que se utiliza el equipamiento de protección personal (traje, guantes, mascarilla, protección ocular, máximo cuidado al quitarse el equipamiento)<sup>1,7</sup>. El agua con jabón, los desinfectantes para manos a base de alcohol y la lejía diluida inactivan las partículas víricas. Es necesario identificar los contactos para tomarles la temperatura a diario durante 21 días y aislarlos si tienen fiebre. En la esfera local, algunas de las medidas preventivas más importantes son: (i) detección precoz y aislamiento, ya que el mayor riesgo de transmisión no corresponde a los pacientes con infección diagnosticada sino a los pacientes todavía no identificados; (ii) educación para cambiar las prácticas funerarias locales y evitar así el contacto con fluidos corporales de víctimas de la EVE, lo que constituye la segunda forma más habitual de propagación del virus; (iii) evitar manipular la carne de animales silvestres y el contacto con murciélagos (que podrían ser el principal reservorio del VE).

Los cuidados médicos complementarios (oxigenoterapia, reanimación con líquidos, tratamiento de otras infecciones) pueden reducir sustancialmente las tasas de mortalidad. Se están estudiando vacunas (cAd3-EBOV y rVSVΔG-EBOV-GP) en humanos. Ambas propuestas de vacuna han demostrado una eficacia del 100% en estudios con primates<sup>8</sup>.

Parece que la primera intervención terapéutica que estará disponible será el tratamiento con anticuerpos. Ha sido muy exitosa en macacos, incluso cuando se administraban los anticuerpos pasadas más de 72 h tras la infección<sup>9</sup>. ZMapp es un medicamento biofarmacéutico experimental con 3 anticuerpos monoclonales quiméricos que se está desarrollando para tratar la EVE. Todavía no se ha realizado un estudio comparativo aleatorizado para establecer su seguridad y eficacia<sup>8,9</sup>. Se sabe que algunos pacientes han recibido inmunosero hiperinmune de pacientes que han superado la enfermedad. Sin embargo, la información sobre su efectividad y posibles efectos secundarios sigue siendo limitada.

Otros abordajes terapéuticos incluyen ARN moduladores (p. ej., ARN pequeños de interferencia u oligómeros de morfolino fosforodiamidato). TKM-Ebola (Tekmira Pharmaceuticals Corp. Vancouver, Canadá) es una combinación de ARN pequeños de interferencia dirigido a 3 de las 7 proteínas del VE (polimerasa L, proteína VP24 asociada a membrana y proteína del complejo de polimerasa VP35 del Ébola Zaire), formulada con la tecnología de nanopartículas lipídicas de Tekmira<sup>10</sup>. La FDA permite usarla con acceso ampliado en los pacientes infectados por VE.

Los oligómeros de morfolino fosforodiamidato AVI-7537 se dirigen a la proteína VP24 del VE mediante una tecnología de ARN de interferencia. Este fármaco ha mejorado la supervivencia en primates<sup>11</sup>. BCX-4430, un análogo de la adenosina, funciona frente al VE en roedores y consiguió proteger a los primates frente al virus Marburg<sup>12</sup>. Se han llevado a cabo estudios con pacientes no humanos. Para tratar la EVE, se han propuesto fármacos homologados para otras indicaciones, como la cloroquina o el imatinib, que han mostrado actividad frente al VE *in vitro*<sup>13</sup> y, en algunos casos, en modelos con roedores.

En resumen, al contrario que los brotes anteriores, la epidemia actual de VE se caracteriza por: (i) el gran número de muertes causadas; (ii) la afectación de todo el territorio de 3 países (Guinea, Liberia y Sierra Leona); (iii) la gran duración (un año a día de hoy); (iv) el territorio afectado (África Occidental) que no había sufrido antes la EVE; (v) el potencial de este brote, al contrario que los anteriores, de volverse endémico en África Occidental y ser un reservorio de propagación del virus a otras zonas del mundo<sup>1,2</sup>. Entender mejor la transmisión de la enfermedad y sus mecanismos ayudará a controlar los brotes de forma efectiva y a mejorar el tratamiento individual de los pacientes.

## Bibliografía

- Farrar JJ, Piot P. The Ebola emergency—immediate action, ongoing strategy. *N Engl J Med*. 2014;371:1545–6.
- Frieden TR, Damon I, Bell BP, Kenyon T, Nichol S. Ebola 2014—new challenges, new global response and responsibility. *N Engl J Med*. 2014;371:1177–80.
- [consultado 2 Dic 2014]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/2014-west-africa/index.html>
- 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;371:1481–95.
- Fauci AS. Ebola—underscoring the global disparities in health care resources. *N Engl J Med*. 2014;371:1084–6.
- Feldmann H. Ebola—a growing threat? *N Engl J Med*. 2014;371:1375–8.
- Baize S, Pannetier D, Oestereich L, Rieger T, Koivogui L, Magassouba N, et al. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea. *N Engl J Med*. 2014;371:1418–25.
- Kanapathipillai R, Restrepo AM, Fast P, Wood D, Dye C, Kieny MP, et al. Ebola Vaccine - An Urgent International Priority. *N Engl J Med*. 2014;371:2249–51.
- Goodman JL. Studying «secret serums»—toward safe, effective Ebola treatments. *N Engl J Med*. 2014;371:1086–9.
- Geisbert TW, Lee AC, Robbins M, Geisbert JB, Honko AN, Sood V, et al. Postexposure protection of non-human primates against a lethal Ebola virus challenge with RNA interference: A proof-of-concept study. *Lancet*. 2010;375:1896–905.
- Iversen PL, Warren TK, Wells JB, Garza NL, Mourich DV, Welch LS, et al. Discovery and early development of AVI-7537 and AVI-7288 for the treatment of Ebola virus and Marburg virus infections. *Viruses*. 2012;4:2806–30.
- Warren TK, Wells J, Panchal RG, Stuthman KS, Garza NL, van Tongeren SA, et al. Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430. *Nature*. 2014;508:402–5.
- Uebelhoer LS, Albariño CG, McMullan LK, Chakrabarti AK, Vincent JP, Nichol ST, et al. High-throughput, luciferase-based reverse genetics systems for identifying inhibitors of Marburg and Ebola viruses. *Antiviral Res*. 2014;106:86–94.