

La Reemergencia del Virus del Ebola en Africa

Los miembros de la familia *Filoviridae*, que actualmente consiste en los virus del Ebola y Marburg, ocasionan severas y frecuentemente mortales fiebres hemorrágicas en humanos y primates no humanos. La identificación y aislamiento reciente de un nuevo virus del Ebola de un solo caso humano no fatal en Côte d'Ivoire (1) y el brote más reciente de fiebre hemorrágica del Ebola en y alrededor de Kikwit, Zaire (2,3), ha elevado el interés sobre la amenaza en la salud pública de estos patógenos humanos. Los *Filovirus* se clasifican como agentes de nivel 4 de bioseguridad a causa de la extrema patogenicidad de ciertas cepas y la carencia de una vacuna protectora o de una efectiva droga antiviral. Además, los filovirus están entre los grupos de virus más misteriosos conocidos porque sus reservorios y la historia natural permanecen indefinidos y sus patogénesis es pobremente entendida.

Las infecciones virales del Ebola fueron primariamente reconocidas en 1976, cuando brotes simultáneos pero separados de enfermedad humana ocasionados por dos subtipos virales distintos irrumpieron al norte del Zaire y el sur de Sudán (4) y resultó en centenares de muertes. El subtipo Zaire del virus del Ebola tuvo un alto caso-fatalidad, aproximadamente 90%, mientras el subtipo Sudán tuvo un caso-fatalidad de un valor de aproximadamente del 50%. Antes de 1995, el último brote identificado de enfermedad del Ebola en Africa ocurrió en 1979, cuando el subtipo Sudán del virus del Ebola infectó a 34 personas (5). A fines de 1989, en Reston, Virginia, un nuevo virus del Ebola infectó una colonia de macacos *cynomolgus* que se habían importado desde las Filipinas (6). El nuevo virus, llamado Virus Reston, identificado por investigadores en los Centers for disease Control and Prevention (CDC) mostró ser antigénica y genéticamente distinto del virus Ebola Africano, aún a pesar de su alta patogenicidad para primates no humanos, no pareció ocasionar enfermedad en humanos. Varias personas que manejaron los animales infectados desarrollaron anticuerpos al virus del Ebola pero ninguno mostró señales de enfermedad; una de estas personas se infectó mientras desempeñaba una necropsia sobre un animal que había muerto de una infección del virus Reston. En 1992, una repetición del episodio Reston de 1989 ocurrió en Siena, Italia cuando se recibieron macacos del mismo exportador Filipino; no se encontró evidencia de una infección humana

(7). El nuevo virus del Ebola recientemente aislado de un paciente en Côte d'Ivoire se ha mostrado genéticamente distinto de los aislamientos previos del Ebola (A. Sanchez, datos inéditos) y es la primer evidencia del virus del Ebola en el Oeste Africano.

Las investigaciones de estos brotes, así como también de aquellos causados por el virus de Marburg, tienen aún que producir evidencias considerables para el hospedador natural (s) de filovirus. Los Filovirus no persisten en primates no humanos experimentalmente infectados por lo tanto, los primates no humanos son los probables hospedadores naturales. Como los humanos, estas especies probablemente se infectan cuando entran en contacto indirecto o directo con el hospedador natural.

Las recientes noticias de un gran brote de Ebola en Kikwit, Zaire, alarmó a la audiencia en todo el mundo ya sensibilizada por un conjunto de libros, artículos de revista, programas de televisión, y películas que tratan el peligro de la enfermedad por el virus del Ebola. El interés público es resaltado por la potencialidad de la diseminación de estos virus a regiones alejadas del mundo como resultado del viaje internacional y comercio en avión. El brote de Kikwit fue parecido al original de 1976 el episodio en Zaire, se centró alrededor la aldea pequeña de Yambuku unos 1000 km al norte (8). Como en el brote de 1976, la transmisión secundaria del virus en Kikwit ocurrió mediante contacto personal estrecho con sangre infecciosa y otros fluidos corporales y fue facilitado por la carencia de instalaciones médicas modernas y el abastecimiento médico que puede protegerlos brindando cuidado a los pacientes inicialmente afectados. La diferencia principal entre el episodio de Yambuku y el brote de este año es que Kikwit es un centro grande y densamente poblado cerca de grandes ciudades, tales como Kinshasa y Brazzaville, y la potencialidad para la transmisión a toda la comunidad y la diseminación a áreas vecinas es mayor. La vigilancia retrospectiva de caso sugiere que el caso índice puede haber sido un obrero del carbón que trabajó en el bosque afuera de Kikwit. La transmisión humano-humano ocurrió sin ser reconocida hasta fines de Abril de 1995. La fiebre hemorrágica del Ebola se sospechó cuando las infecciones nosocomiales en los equipos quirúrgicos y en el personal de enfermería siguieron a repetidas laparotomías en un técnico laboratorio infectado en el Kikwit General Hospital. Los especímenes se enviaron al CDC mediante el Tropical Institute of Antwerpen (Bélgica). Los equipos de expertos del CDC, la organización Mundial de la Salud, Bélgica, Francia, Sudáfrica, y Suecia viajaron a la región para ayudar en la implementación del seguro cuidado del paciente, gestión, y contención del brote del virus del Ebola. A partir

de Julio 1, 1995, 233 muertes se habían informado entre los 293 casos.

La caracterización y diagnóstico rápido del virus del Ebola se realizó en los CDC en Atlanta sobre los especímenes de sangre de 14 pacientes recibidos en Mayo 9. Nueve horas después que las muestras habían sido entregadas al CDC, se confirmó al virus del Ebola por antígeno y/o anticuerpo a este virus en especímenes desde 13 de los pacientes. Cuatro horas después, la prueba de reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa-reversa (RT-PCR) sobre regiones conservadas de la polimerasa del filovirus o de los genes de la glicoproteína del virus del Ebola detectó el RNA del virus en 12 de los pacientes. El análisis subsiguiente del perfil genético del virus fue especialmente importante para comprender la epidemiología del brote de Kikwit. Dentro de 48 horas de recibir los especímenes, el análisis de secuencia del DNA (528 pb) amplificado del gen de la glicoproteína por PCR derivado de cuatro pacientes diferentes mostró que el virus del Ebola era un subtipo Zaire que difirió de la cepa original de 1976 en cuatro bases (<1%). No se observaron diferencias cuando los productos del PCR del gen de la polimerasa (~350 pb) de esos cuatro pacientes fueron secuenciados, lo que indicó que se habían infectado con el mismo virus. Tres días después, los datos de secuencia del análisis expandido del gen de la glicoproteína entera se compararon con los del aislamiento original de 1976 Yambuku (9) y mostró que la diferencia total entre estos virus del Ebola fueron menos del 1,6%. Tan poco cambio viral que ocasionaron brotes de enfermedad en extremos fines del Zaire separados por un trecho de aproximadamente 19 años, pueden indicar que el genoma del virus del Ebola (y los filovirus en general) son inusualmente estables y han evolucionado para ocupar nichos especiales en la naturaleza.

La capacidad de un diagnóstico rápido y característico de las infecciones por filovirus es crítica a la capacidad de los profesionales de salud pública para identificar y limitar la diseminación de brotes futuros de enfermedad por filovirus. Un compromiso continuado para investigar y para los modernos programas de vigilancia de la enfermedad es necesario para minimizar o excluir los brotes por filovirus similares a los de Kikwit. La posibilidad de brotes es cada vez más probable dada las continuadas incursiones humanas en los bosques Africanos y la vulnerabilidad de las grandes poblaciones empobrecidas a la transmisión rápida de enfermedad como resultado de inadecuados servicios de salud pública. Con el brote actual bajo control, los CDC y los colaboradores han comenzado sus esfuerzos para identificar el hospedador natural mediante envíos de equipos de científicos a recolectar es-

pecímenes del área donde el paciente putativo índice trabajaba. Los intentos de identificar el reservorio después de brotes en 1976 y 1979 fueron ineficaces por la carencia de herramientas diagnósticas satisfactorias que son críticas para detectar cantidades pequeñas del virus. Sin embargo, ahora que un inmunoensayo enzimático sensible y los análisis de PCR se han desarrollado para filovirus, las oportunidades son mucho mejores que, si los materiales apropiadas pueden recolectarse en el campo, el virus puede detectarse.

En conclusión, queremos médicos alertas y agencias de salud pública que encuentren personas que tienen síntomas y signos clínicos de enfermedad hemorrágica reemergente de fiebre del virus del Ebola. Las recomendaciones para el manejo de la fiebre hemorrágica atribuibles a filovirus en los Estados Unidos se publicaron recientemente en *Morbidity and Mortality Weekly Report* (1995; 44:475-79).

Anthony Sanchez, Thomas G. Ksiazek, Pierre E. Rollin, Clarence J. Peters, Stuart T. Nichol, Ali S. Khan, and Brian W. J. Mahy
National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA

Referencias

1. Le Guenno B, Formenty P, Wyers M, Gounon P, Walker F, Boesch C. Isolation and partial characterisation of a new strain of Ebola virus. *Lancet* 1995;345:1271-4
2. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of Ebola viral hemorrhagic fever Zaire, 1995. *MMWR* 1995;44:381-2.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Update: outbreak of ebola viral hemorrhagic fever Zaire, 1995. *MMWR* 1995;44:399.
4. Bowen ETW, Platt GS, Lloyd G, Baskerville A, Harris WJ, Vella EC. Viral haemorrhagic fever in southern Sudan and northern Zaire: preliminary studies on the aetiological agent. *Lancet* 1977;1:571-3.
5. Baron RC, McCormick JB, Zubeir OA. Ebola virus disease in southern Sudan: hospital dissemination and intrafamilial spread. *Bull WHO* 1983;62:997-1003.
6. Jahrling RB, Geisbert TW, Dalgard DW, et al. Preliminary report: isolation of Ebola virus from monkeys imported to USA. *Lancet* 1990;335:502-5.
7. World Health Organization. Viral haemorrhagic fever in imported monkeys. *Wkly Epidemiol Rec* 1992;67:142-3.
8. World Health Organization. Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. *Bull WHO* 1978;56:271-93.
9. Sanchez A, Kiley MP, Holloway BP, Auperin DD. Sequence analysis of the Ebola virus genome: organization, genetic elements, and comparison with the genome of Marburg virus. *Virus Res* 1993;29:215-40.