

Reflexiones ante el mayor brote de Ébola de la historia

Erina Petrera y Andrea Barquero

Laboratorio de Virología: Agentes antivirales y citoprotectores, Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, IQUIBICEN-CONICET, Buenos Aires, Argentina.

Contacto: Erina Petrera y Andrea Barquero - epetrera@qb.fcen.uba.ar, alecab@qb.fcen.uba.ar

Resumen

Nos encontramos frente a la mayor epidemia de Ébola de la historia con 13042 casos probables y 4818 muertos. A pesar de que el actual brote en África Occidental no tiene precedentes en escala, el curso clínico de la infección y la transmisibilidad del virus son similares a los de los brotes anteriores. Debido a esto nos corresponde reflexionar sobre las razones que propiciaron su propagación desmedida para intentar corregir los errores y prevenir futuras epidemias.

Palabras clave: virus del Ébola, EVE, epidemia, filovirus

Some thoughts about the largest Ebola outbreak in history

Summary

We are facing the largest epidemic of Ebola in history with 13042 probable cases and 4818 deaths. Although the current outbreak in West Africa is unprecedented in scale, the clinical course of the infection and the transmissibility of the virus are similar to those of previous outbreaks. For this reason it is important to ponder the reasons of the epidemic propagation in order to avoid actual mistakes and prevent future epidemics.

Keywords: Ebola virus, EVD, epidemic, filovirus.

Nos encontramos frente al mayor brote de fiebre hemorrágica causada por el virus Ébola de la historia. Hasta el 2 de noviembre de 2014 el número de casos probables era de 13042 y la cantidad de muertos ascendía a 4818. Estos datos fueron registrados en ocho países afectados: Guinea, Liberia, Malí, Sierra Leona, España, los Estados Unidos de América, Nigeria y Senegal. Las cifras son alarmantes si se tiene en cuenta que la suma de los casos diagnosticados en todos los brotes de Ébola registrados desde el año 1967 hasta la fecha es de 1388 casos y 1098 muertos [1,2].

La epidemia actual comenzó en Guinea durante diciembre de 2013. La Organización Mundial de la Salud (OMS) fue notificada oficialmente de la rápida evolución del brote el 23 de marzo de 2014 cuando ya había casos en varios distritos de Liberia. Durante mayo, el foco de la epidemia en Guinea se expandió a distritos vecinos en Sierra Leona. A partir de julio, hubo un gran aumento en el número de casos no solamente en los focos epidémicos de los tres países sino también en otros sitios distantes del epicentro y en las ciudades capitales de Conakry, Freetown, y Monrovia. El 8 de agosto la OMS declaró a la epidemia como una "emergencia de salud pública de preocupación internacional" [3].

Actualmente, la incidencia semanal de la enfermedad por virus Ébola (EVE) parece haberse estabilizado en Guinea, aunque en Sierra Leona sigue aumentando, mientras que en Liberia parece estar disminuyendo. De todos modos, la transmisión en estos tres países sigue siendo continua y generalizada, sobre todo en las ciudades capitales. Todos los distritos administrativos en Liberia y Sierra Leona han informado, al menos, un caso confirmado o probable de EVE desde que comenzó el brote. Se cree que los casos y las muertes reportadas son inferiores a los valores reales en este brote.

Debido a una respuesta exitosa para controlar la dispersión de la enfermedad, Senegal y Nigeria fueron declarados libres de Ébola el 17 de octubre y 19 de octubre de 2014 respectivamente. Esto se logra luego de cumplidos 42 días desde que el último paciente da negativo las pruebas de laboratorio [1].

De los países con transmisión localizada, Malí y los Estados Unidos de América continúan vigilando posibles contactos. En España, los 83 contactos de una enfermera infectada en Madrid han completado el período de seguimiento de 21 días [1].

A pesar de que la actual epidemia de EVE en África Occidental no tiene precedentes en escala, el curso clínico de la infección y la transmisibilidad del virus son similares a los de los brotes anteriores. El período de incubación, duración de la enfermedad y tasa de letalidad (70%), están todos dentro de los rangos reportados para las epidemias anteriores. La combinación de los signos y síntomas registrados entre el inicio de los síntomas y la presentación clínica es también similar a la de otros informes. La epidemia actual es excepcionalmente grande, probablemente no por las características biológicas del virus, sino más bien debido a los atributos de las poblaciones afectadas y debido a que los esfuerzos de control han sido insuficientes para detener la propagación de la infección.

En este sentido, ciertas características de las poblaciones afectadas pueden haber dado lugar a la rápida difusión geográfica de la infección. Las poblaciones de Guinea, Liberia y Sierra Leona están altamente interconectadas, con mucho tráfico transfronterizo en el epicentro y conexiones relativamente sencillas por carretera entre las ciudades y las aldeas rurales y entre las capitales nacionales densamente pobladas. La población entremezclada ha facilitado la propagación de la infección, pero a pesar de esto, una gran epidemia podría haber sido evitable. El determinante crítico del tamaño de la epidemia pudo ser en este caso, la lentitud en la aplicación de medidas de control rigurosas [3].

Debido a que el virus de Ébola se transmite principalmente a través del contacto con los fluidos corporales de los pacientes sintomáticos, la transmisión puede ser detenida por una combinación de diagnóstico precoz, seguimiento de contactos, aislamiento y atención del paciente, control de infecciones, y entierro seguro. Antes de la actual epidemia en el África occidental los brotes de EVE en el centro de África habían sido limitados en tamaño y extensión geográfica, afectando a unos pocos cientos de personas en su mayoría en las zonas boscosas remotas, dentro de las 2 a 3 semanas después de la introducción de medidas de control.

Cifras que impactan

La epidemia actual de EVE en África Occidental está causando un impacto considerable sobre la economía de los países afectados, en términos de disminución del producto bruto interno (PBI); mayor déficit fiscal; aumento de los precios; menores ingresos reales en los hogares; y una acentuación de la pobreza. Como comunidad científica también debemos estar al tanto de esta situación.

El Banco Mundial elaboró un informe al respecto para estimar los impactos económicos de la epidemia en el corto y mediano plazo. Dado el considerable grado de incertidumbre, respecto de la contención y la trayectoria de la epidemia, se utilizaron dos hipótesis diferentes para calcular el impacto a mediano plazo. El primer escenario se denominó "ébola mínimo", que contempla la contención rápida de la epidemia para comienzos de 2015, y prevé un total de alrededor de 20.000 casos. En cambio, la hipótesis de "ébola máximo", considera que la enfermedad tendrá un freno más lento, por lo que los casos alcanzarían a unos 200.000 y el brote empeoraría significativamente hasta mediados de 2015. Las pérdidas, en términos del PBI para África occidental en su conjunto, oscilarían entre US\$2.200 millones en 2014 y US\$1.600 millones en 2015 en la situación hipotética de "ébola mínimo", hasta US\$7.400 millones para 2014 y US\$25.200 millones en 2015 en el marco de la hipótesis de "ébola máximo" [4].

El informe también señala que la crisis económica tiene diferentes componentes como son los costos directos derivados del tratamiento de la enfermedad (gasto público en atención de la salud) y la menor productividad laboral de las personas que se enferman, mueren o que tienen que atender a los familiares enfermos. Sin embargo, el mayor costo económico es consecuencia de lo que se denomina "conducta de aversión", es decir el factor de temor al contagio que ocasiona el cierre de las fronteras, las interrupciones en el transporte y en las actividades comerciales en los países más afectados. Lo mismo se observó en 2002-2004 durante la epidemia de síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y en 2009 con la epidemia de gripe H1N1, hasta el 80% y el 90% de su impacto económico total se debió a efectos conductuales [4].

Luego de este informe, los máximos responsables de la ONU, el Banco Mundial y el Fondo Monetario Internacional, así como los mandatarios de los tres países de África Occidental más afectados por el Ébola (Guinea, Liberia y Sierra Leona) participaron de una reunión para debatir sobre las necesidades más apremiantes y las posibles soluciones para hacer frente a las consecuencias de esta enfermedad sobre los servicios de salud, la economía y la sociedad.

El Secretario General de la ONU, Ban Ki-moon, aseguró que el mejor antídoto para el miedo que está causando el virus es una respuesta rápida y efectiva, destacando la necesidad de tratar a los infectados, proveer servicios esenciales y prevenir la propagación del virus.

El virus Ébola

El virus Ébola pertenece a la familia *Filoviridae*, orden *Mononegavirales*, donde taxonómicamente se agrupan a los virus con genoma de RNA monocatenario de polaridad negativa. Actualmente, según el noveno informe del Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV), la familia está organizada en tres géneros *Ebolavirus*, *Marburgvirus* y *Cuevavirus*. El primer género está integrado por cinco especies (*Tai Forest*, *Reston*, *Sudan*, *Zaire* y *Bundibugyo ebolavirus*) mientras que los otros dos géneros contienen únicamente las especies *Marburg marburgvirus* y *Lloviu cuevavirus*, respectivamente. Los nombres actuales de los virus que conformar cada especie y sus abreviaturas figuran en el cuadro 1.

Todos los *Ebolavirus* africanos infectan a los humanos pero varían en términos de progresión de la enfermedad y de virulencia, con tasas de letalidad que van desde menos del 40% para el virus Bundibugyo, aproximadamente 50% para el virus Sudán y de 70% a 90% para el virus Zaire (agente causal del actual brote). La virulencia del virus Tai Forest es difícil de evaluar porque sólo ha habido un caso registrado. La única especie asiática identificada, *Reston ebolavirus*, parece causar una infección asintomática en seres humanos. El último filovirus descrito, el virus de Lloviu, se encontró en cadáveres de murciélagos hallados en la Cueva del Lloviu, Asturias, España. Las propiedades biológicas de este nuevo filovirus aún no han sido caracterizadas, porque hasta el momento no se han aislado partículas infecciosas, ya que en las muestras sólo se encontró RNA con secuencia genómicas propias de esta familia de virus [5,6].

Género	Especie	Virus
<i>Marburgvirus</i>	<i>Marburg marburgvirus</i>	Marburgo virus (MARV)
		Ravn virus (RAVV)
<i>Ebolavirus</i>	<i>Tai Forest ebolavirus</i>	Tai Forest virus (TAFV)
	<i>Reston ebolavirus</i>	Reston virus (RESTV)
	<i>Sudan ebolavirus</i>	Sudan virus (SUDV)
	<i>Zaire ebolavirus</i>	Ebola virus (EBOV)
	<i>Bundibugyo ebolavirus</i>	Bundibugyo virus (BDBV)
<i>Cuevavirus</i>	<i>Lloviu cuevavirus</i>	Lloviu virus (LLOV)

Cuadro 1: Taxonomía de los filovirus

Los filovirus, cuando multiplican en cultivos celulares, presentan estructuras filamentosas (de ahí su nombre) de hasta 20 µm de largo, pero también aparecen morfologías más cortas, en "U" o "6" y configuraciones circulares. Los viriones con una copia de RNA tienen un tamaño aproximado de 980 nm de largo con un diámetro de 98 nm. El genoma de los tres géneros es

similar en longitud (19 kb) y se empaqueta en una nucleocápside de simetría helicoidal de 50 nm de diámetro, que a su vez está rodeada de una envoltura lipídica que deriva de la membrana plasmática de la célula hospedadora. La molécula de RNA lineal, simple cadena, y de polaridad negativa codifica para siete genes: la nucleoproteína (NP); la RNA polimerasa dependiente de RNA (L); el cofactor de la polimerasa VP35; el factor de transcripción VP30; las dos proteínas de la matriz, VP40 y VP24; y la glicoproteína de membrana (GP_{1,2}). Además de la GP_{1,2}, los ebolavirus y los cuevavirus, codifican para dos glicoproteínas no estructurales, la GP soluble (sGP) y la GP soluble pequeña (ssGP), todas las GP se obtienen a partir del mismo gen mediante la edición del mRNA [7].

El ciclo de replicación de los filovirus comienza con la unión de la subunidad GP1 de la glicoproteína del virión al receptor celular. Varias proteínas celulares han sido implicadas en la adsorción de los filovirus aunque todavía no está claro si existe un receptor "primario" y diferentes co-receptores, que proporcionan el acceso a las células blanco. Entre ellas se encuentran: el receptor de asialoglicoproteína; DC-SIGN y hMGL; L-SIGN y LSECtin; y las α 1-integrinas, entre otras. Después de la adsorción, los viriones son internalizados en los endosomas celulares mediante diferentes mecanismos que incluyen: la endocitosis dependiente de caveolina o de clatrina y la macropinocitosis. La fusión entre la envoltura viral y la membrana endosomal conlleva a la liberación de la nucleocápside en el citoplasma de la célula hospedadora, donde tienen lugar la transcripción y la replicación viral. Durante ambos eventos, la nucleocápside, más que el RNA desnudo, sirve como molde para la síntesis de los mRNA y de los intermediarios de replicación de polaridad positiva (RNA anti-genómico) durante la transcripción y la replicación, respectivamente. Las nucleocápsides acumuladas en el citoplasma se detectan como cuerpos de inclusión prominentes que se pueden visualizar fácilmente por inmunofluorescencia y microscopía electrónica. Después del ensamblaje, y cuando los niveles de las proteínas de matriz y envoltura son suficientes, las nucleocápsides recién sintetizadas son transportadas a los sitios de brotación, ya sea en las membranas intracelulares, los cuerpos multivesiculares, o en la membrana plasmática [8, 9].

¿Por qué son tan letales?

La EVE es una fiebre hemorrágica aguda y severa en humanos, con alta tasa de mortalidad. El inicio de la enfermedad es abrupto, comenzando con fiebre, malestar, escalofríos, pérdida de apetito, dolor muscular y dolor de cabeza. Estos síntomas pueden ser seguidos por dolor abdominal, náuseas, vómitos, tos, dolor de garganta, artralgias, diarrea y hemorragia, produciéndose la muerte por shock. A menudo, entre los 5 y 7 días de la enfermedad se desarrolla una erupción maculopapular. Luego de la exposición, el inicio de los síntomas clínicos oscila entre 2 y 21 días, sin embargo, la mayoría de los pacientes infectados sucumben a la enfermedad en 7 a 10 días.

La información sobre la patología y la patogénesis de la EVE en el hombre es escasa. Esta deficiencia se debe en parte a la falta de acceso a las regiones geográficas en las que ocurren estas infecciones naturales. Si bien todavía los cambios pato-fisiológicos no se encuentran establecidos con claridad se ha podido determinar que ocurre una leucopenia temprana y profunda seguida de una neutrofilia marcada con desviación izquierda y muy poca infiltración monocítica en sitios de necrosis parenquimal en el hígado pero sin evidencia de coagulación

intravascular diseminada. El antígeno viral se localiza en el hígado, bazo, riñón y glándulas adrenales, donde las partículas de virus pueden ser vistas por microscopía electrónica [8].

Los sobrevivientes a la infección con filovirus tienen un aumento rápido y de vida media corta de quemoquinas en suero, lo que indica la inducción del sistema inmune innato. Por otro lado, personas infectadas con EBOV que no sobrevivieron presentaron niveles extremadamente altos de citocinas pro-inflamatorias y quemoquinas que aumentaron inmediatamente después del inicio de la enfermedad y continuaron hasta el último muestreo 2-3 días antes de la muerte. Los monocitos y macrófagos infectados podrían ser los mediadores primarios de esta respuesta inflamatoria y la secreción de citocinas y quemoquinas resultante aumentaría la permeabilidad de la capa endotelial de venas y arterias y causaría así la inducción del shock. Los filovirus evaden el sistema inmune previniendo la maduración de las células dendríticas (CD), principales productoras de interferón, así como también codificando para múltiples proteínas virales implicadas en la evasión a la respuesta de esta citocina. De este modo inhiben la activación de los linfocitos y eliminan todo aquello capaz de montar una respuesta inmune efectiva contra el virus. El EBOV infecta y replica rápidamente en las células presentadoras de antígeno tales como monocitos, macrófagos y CD lo que resulta en la producción de grandes cantidades de progenie viral que es diseminada a través del cuerpo desde el sitio de infección. A pesar de que el número de CD aumenta en circulación, aquellas infectadas con filovirus no pueden madurar o activarse, por lo tanto no son capaces de inducir adecuadamente la respuesta de los linfocitos T, B y de las células natural killer (NK). La consecuencia inmediata es una profunda disfunción de las células presentadoras de antígeno con una marcada ausencia de la inmunidad adaptativa. El número de NK y de otros linfocitos se encuentra muy disminuido durante la infección, presumiblemente debido a que sufren apoptosis. En los casos fatales el número de células T CD4+ y T CD8+ está groseramente reducido con respecto a aquellos que sobreviven (6–10% contra 20–40% respectivamente) [10].

El deterioro de la respuesta inmune innata combinada con un retardo en la activación de la respuesta inmune adaptativa resulta en una infección descontrolada y altamente diseminada. Los casos fatales de fiebre hemorrágica por filovirus están asociados con una marcada falta de inmunidad adaptativa. En los sobrevivientes a la infección con EBOV, la respuesta inflamatoria temprana y regulada es rápidamente seguida por una respuesta de células T. Concomitantemente, se observa un aumento transiente y temprano de IgM seguido rápidamente por niveles crecientes de IgG específicos contra EBOV. Esta respuesta inmune rápida que elimina el EBOV circulante de forma temprana puede resultar en la supervivencia a la infección con filovirus.

Los niveles de anticuerpos son generalmente bajos o nulos en las infecciones fatales de filovirus, llevando a la hipótesis de que la supresión tanto de la respuesta de las células B como de la producción de anticuerpos correlaciona con la fatalidad. Sin embargo, también podría tratarse de una menor producción de anticuerpos funcionales. La transferencia de sangre entera de convalecientes con IgG+ a pacientes infectados con EBOV reduce la letalidad de la enfermedad del 80% al 20% [10,11].

Tratamiento y prevención: cuando el tiempo apremia.

Actualmente no existe un antiviral específico para esta enfermedad o una vacuna que prevenga la infección con el virus, aprobados para su uso en humanos. La terapia paliativa (reemplazo de fluidos, transfusiones, antibióticos para prevenir infecciones secundarias, etc) es la principal herramienta que se utiliza para el tratamiento de la mayoría de los enfermos de EVE. Sin embargo, durante el brote actual, algunos pacientes han sido tratados con drogas experimentales (ZMapp, brincidofovir, TKM-Ébola y favipiravir) o con plasma de convalecientes (obtenido de enfermos que se han recuperado) pero no bajo las normas de los ensayos clínicos controlados. Por lo tanto, todavía no hay datos sobre la seguridad, la eficacia o la efectividad de dichos medicamentos [12].

En particular, el gobierno de Estados Unidos (US Biomedical Advanced Research and Development Authority, BARDA) ha firmado un contrato millonario con el fabricante de la droga experimental ZMapp (Mapp Biopharmaceutical, San Diego, California) para acelerar su desarrollo. Inicialmente Mapp recibirá 25 millones de dólares para apoyar el trabajo dirigido a la aprobación de la droga por la FDA (US Food and Drug Administration). El contrato podrá ampliarse hasta un máximo de 42 millones de dólares para mejorar su proceso de fabricación y aumentar los rendimientos de producción [13].

ZMapp es una combinación de tres anticuerpos monoclonales humanizados, producidos en plantas de tabaco genéticamente modificadas, dirigidos contra tres epítopes de la glicoproteína del virus Ébola. Recientemente, los investigadores han publicado resultados muy alentadores en un estudio realizado en macacos *Rhesus sp.* infectados con EBOV, donde el 100% de los animales tratados con ZMapp sobrevivió a la infección. Aunque nunca se ha probado en humanos, el fármaco se administró en casos de emergencia a un número de pacientes con EVE, cinco de estos pacientes han sobrevivido, y dos han muerto [14].

Brincidofovir es una versión modificada de un fármaco antiviral llamado cidofovir, que inhibe la replicación de una variedad de virus con genoma a DNA como los poxvirus y los herpesvirus. El cidofovir es análogo de la citidina, su forma fosforilada es utilizada por las DNA polimerasas virales que lo incorporan al DNA viral inhibiendo la replicación. Aunque el EBOV tiene genoma de RNA, se encontró que brincidofovir es un potente inhibidor de la replicación del virus en cultivos celulares. Basándose en este hallazgo, y el hecho de que el compuesto había sido probado para la seguridad en los seres humanos, la FDA autorizó su uso de emergencia en un paciente de Dallas (TX; USA).

Favipiravir (T-705) se encuentra actualmente en fase avanzada de desarrollo clínico para el tratamiento de la gripe. Presumiblemente actúa como un análogo de nucleótido que inhibe selectivamente la RNA polimerasa viral dependiente de ARN o causa mutagénesis letal tras la incorporación en el RNA del virus. T-705 ha mostrado actividad antiviral potente contra el virus de la gripe y contra otros virus a RNA segmentado de cadena negativa tales como arenavirus y bunyavirus, y contra virus RNA de cadena positiva como norovirus y flavivirus. Un estudio reciente llevado a cabo en un modelo in vivo de ratones infectados con Ébola demostró que la administración de T-705 en el día 6 después de la infección, reduce los parámetros bioquímicos de la gravedad de la enfermedad, e impide un resultado letal en el 100% de los animales. Este fue el fármaco que se probó en la enfermera que se contagió en Madrid y que sobrevivió a la infección [15].

Por otro lado, en una reunión llevada a cabo en Ginebra, entre científicos, funcionarios de salud pública y representantes de organismos de la industria y de las agencias de regulación se debatió a fondo sobre las dos vacunas que se perfilan como mejores candidatas. Una de ellas (cAd3-EBOV) fue obtenida por GlaxoSmithKline con la colaboración del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos. Utiliza como vector un adenovirus obtenido del chimpancé al que se le ha insertado el gen de la glicoproteína del EBOV en la versión monovalente, e incluye la del virus SUDV en la forma bivalente. La otra (rVSV?G-EBOV-GP) fue obtenida por el Organismo de Salud Pública del Canadá en Winnipeg. La licencia para comercializarla es propiedad de una empresa estadounidense, NewLink Genetics, con sede en Ames (Iowa). Utiliza un virus atenuado de la estomatitis vesicular (VSV), una enfermedad del ganado, en cuyo genoma se reemplaza la glicoproteína G por la glicoproteína del EBOV [16].

En la actualidad ambas están siendo evaluadas en la Fase I de los ensayos clínicos y se están planificando ensayos de Fase II en África occidental.

Reflexiones

Nos enfrentamos al peor brote de Ébola de la historia. Considerando que no será posible erradicarlo, por la existencia de reservorios naturales, corresponde reflexionar sobre las razones que propiciaron su propagación desmedida y corregir los errores para prevenir futuras epidemias.

El lugar geográfico donde se originó el brote, y las condiciones socioeconómicas de su población, fueron un factor determinante. La explotación minera y maderera de la zona boscosa de Meliandou sin dudas tuvo su participación, acercando a los murciélagos de la fruta a los asentamientos humanos. Por otra parte, en Meliandou convergen las fronteras de Guinea, Liberia y Sierra Leona, tres países con un altísimo nivel de pobreza. Muchas personas se mueven a diario de un país a otro en búsqueda de empleo. Cuando comenzaron las muertes, nadie sospechó que se trataba de EVE, porque nunca antes había habido un caso en esa región. Por eso el virus se fue propagando en forma silenciosa pero efectiva durante tres meses.

El rastreo del primer caso confirmado de EVE en Sierra Leona, ejemplifica cómo las prácticas funerarias también tuvieron un rol fundamental en la diseminación del virus. En Kailahun vivía una curandera muy conocida y respetada, tanto que muchos de los enfermos de este "mal desconocido" que estaba asolando Guinea viajaron en búsqueda de sus poderes curativos. Lejos de curarlos, como era de esperar, la mujer murió de EVE. Cientos de personas asistieron a su funeral para honrar su memoria, una de ellas fue una mujer embarazada que ingresó al hospital público de Kailahun por un aborto espontáneo y se terminó confirmando que tenía EVE. Luego, se pudo estimar que alrededor de 365 muertes estarían relacionadas con la participación en dicho funeral.

La infraestructura sanitaria pública seriamente deteriorada de los países afectados sea tal vez lo que contribuyó en mayor medida a la rápida expansión del virus. Disponer de un número suficiente de camas, para lograr el correcto tratamiento y aislamiento de los enfermos, así

como de personal sanitario suficiente y capacitado para el manejo de los pacientes, es fundamental.

Si bien todavía no hay ninguna certeza sobre la evolución del brote, el panorama no es tan desalentador como hace un par de meses atrás, dos de los cinco países donde la epidemia fue detectada ya han sido declarados libres del virus.

El éxito de Nigeria y Senegal en la detención de la transmisión de EVE pone en evidencia el rol crítico de la preparación en países con alto riesgo de un brote. Entre los factores importantes en la prevención de la propagación de la EVE en ambos países se incluyen un fuerte liderazgo político, la detección y la respuesta temprana, las campañas de concientización del público y un fuerte apoyo de las organizaciones internacionales.

Por lo tanto, si bien existe el riesgo de que aparezcan casos de EVE en países que actualmente no se encuentran afectados, el riesgo de un mayor brote mundial es bajo. Por un lado, porque el virus se transmite a través de contacto directo con fluidos corporales, contrariamente a lo que ocurre con los virus transmitidos por aire. Por el otro, quedó demostrado que con las herramientas convencionales de control, niveles adecuados de preparación y recursos, las introducciones de la enfermedad pueden ser contenidas antes de que se conviertan en grandes brotes, incluso en muchos países fuera de África Occidental.

Las terapias y vacunas experimentales ofrecen promesas para el futuro, pero es poco probable que estén disponibles rápidamente y en cantidades suficientes para hacer una diferencia sustancial respecto de las medidas de control. Por otra parte, se requerirá una cuidadosa evaluación de los medios más eficaces de utilización de este tipo de intervenciones (por ejemplo, vacunación o tratamiento de contactos frente a trabajadores de la salud), mientras las existencias sigan siendo limitadas.

Una última reflexión sobre los recursos en I+D destinados a esta enfermedad que apareció hace casi 40 años, pero que siempre ha estado circunscrita geográficamente a naciones africanas pobres. Ahora, que la EVE tomó estado público y es una amenaza mundial, sí se convertirá en un tema de interés para la industria farmacéutica, que generalmente no invierte en productos para mercados que no pueden pagar. La EVE es de las fiebres hemorrágicas de origen viral desatendidas por esta razón, pero también lo están las producidas por los virus Dengue, Lassa, Hanta, Machupo, Guanarito, Junín, etc. Desafortunadamente, las áreas endémicas de estos virus se están ampliando, con el agravante de que los tratamientos son limitados o inexistentes. En nuestro país, para la prevención y el control de estas infecciones funciona con éxito el sistema nacional de vigilancia epidemiológica, que establece criterios de conducta para la acción inmediata y estratégica. Hasta el presente sólo dos vacunas están autorizadas para prevenir esta enfermedades: YF17D y Candid # 1, versiones atenuadas del virus de la fiebre amarilla y Junín, respectivamente [17]. Por esta razón, es importante continuar con la investigación y el desarrollo de nuevas opciones de prevención y control.

Referencias:

1. World Health Organization. Ebola response roadmap situation. 5 Noviembre de 2014.
2. Organización Mundial de la Salud. Centro de prensa. Enfermedad por el virus del Ébola. Nota descriptiva n.º103. Abril de 2014

3. **WHO Ebola Response Team.**(2014) Ebola Virus Disease in West Africa - The First 9 Months of the Epidemic and Forward Projections. *The New England Journal of Medicine* Sep 22.
4. The Economic Impact of the 2014 Ebola Epidemic: Short and Medium Term Estimates for West Africa. The World Bank Group. October 7, 2014.
5. **Barrette RW, Xu L, Rowland JM, McIntosh MT** (2011)Current perspectives on the phylogeny of Filoviridae *Infection, Genetics and Evolution* 11 1514–1519.
6. **Kuhn JH, Becker S, Ebihara H, Geisbert TW, Johnson KM, Kawaoka Y, Lipkin WI, Negredo AI, Netesov SV, Nichol ST, et al** (2010) Proposal for a revised taxonomy of the family Filoviridae: Classification, names of taxa and viruses, and virus abbreviations. *Archives of Virology* 155 2083–2103.
7. **Booth TF, Rabb MJ, Beniac DR** (2013) How do filovirus filaments bend without breaking?. *Trends in Microbiology* 21 583-593.
8. **Feldmann H, Geisbert TW** (2011) Ebola haemorrhagic fever. *Lancet*. 2011 377: 849–862.
9. **Olejník J, Ryabchikova E, Corley RB, Mühlberger E** (2011) Intracellular events and cell fate in filovirus infection. *Viruses* 3 1501-1531.
10. **Warfield KL and Olinger GG** (2011) Protective Role of Cytotoxic T Lymphocytes in Filovirus Hemorrhagic Fever. *J Biomedical Biotechnology* 2011 984241.
11. **Bradfute SB and Bavari S** (2011) Correlates of Immunity to Filovirus Infection. *Viruses* 3 982–1000.
12. **Bishop BM** (2014) Potential and Emerging Treatment Options for Ebola Virus Disease. *Annales of Pharmacotherapy* Nov 20. pii: 1060028014561227
13. **Michael McCarthy** (2014) US signs contract with ZMapp maker to accelerate development of the Ebola drug. *BMJ*; 349 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g5488>
14. **Qiu X1 et al** (2014) Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp. *Nature* 514(7520):47-53
15. **Oestereich L et al.** (2014) Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. *Antiviral Research* 105 17–20.
16. **Kanapathipillai RI et al** (2014) Ebola Vaccine - An Urgent International Priority. *New England Journal of Medicine*. Oct 7.
17. **Zapata JC, Cox D, Salvato MS** (2014) The role of platelets in the pathogenesis of viral hemorrhagic fevers. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. Jun 12;8(6):e2858. doi: 10.1371/journal.pntd.0002858. eCollection 2014.

Erina Petrera es Jefe de Trabajos Prácticos exclusivo y Andrea Barquero es Jefe de Trabajos Prácticos exclusivo e Investigadora de CONICET.



ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista Química Viva

Volumen 13, Número 3, Diciembre de 2014

ID artículo: F0203

DOI: no disponible

[Versión online](#)