

Generalidades de la familia Filoviridae y el virus del Ébola: una actualización de sus implicaciones en la población humana

Eric Ernesto Burgueño-Sosa^{1*}, Luis Roger Esquivel-Gómez², Elena Rivadeneyra-Gutiérrez¹, Armando Alberto León-López³

¹Escuela Preparatoria Uno, Universidad Autónoma de Yucatán, Yucatán, México. ²Max Planck Institute for the Science of Human History, Jena, Germany. ³Unidad Académica Cozumel, Universidad de Quintana Roo, Quintana Roo, México

ABSTRACT

Characteristics of the family Filoviridae and the Ebola virus: an update of its implications in the human population

The family Filoviridae is integrated by a group of filamentous RNA viruses that cause severe hemorrhagic fevers in primates and other mammals, including humans, mainly in the African continent. *Ebolavirus*, *Marburgvirus* and *Lloviu cuevavirus* are the members of this family, and their main reservoirs are bats from the family Pteropodidae. The present review describes the main characteristics of the Filoviruses, pathophysiology and epidemiology on the human population, with a focus on the *Ebolavirus*, a pathogen of great epidemiological importance responsible for the death of 13 293 people since 1976. The Ebola outbreak of 2014-2016 was the largest in history, with 28 652 cases, representing more than 90% of the total number of cases reported since the origin of the disease (31 685). The transmission of the virus between humans can happen directly, through contaminated fluids, or indirectly, by parenteral transmission and fomites. The incubation period ranges from 2 to 21 days and the symptomatology is divided in four phases: a febrile phase with nonspecific symptoms, a phase characterized by gastrointestinal symptoms, and two with the presence of critical symptoms. Although there is no specific treatment for the Ebola virus disease, the development of potential vaccines is currently underway, and some have showed positive results in animal models. This could lead to the appearance of an effective treatment that increases the survival of infected patients, and better epidemiological control.

Historial del artículo

Recibido: 2 ene 2019

Aceptado: 2 jul 2019

Disponible en línea: 1 ene 2020

Palabras clave

Filoviridae, fiebres hemorrágicas, fisiopatología, virus del Ébola, control epidemiológico

Keywords

Filoviridae, hemorrhagic fevers, pathophysiology, Ebola virus, epidemiological control

Copyright © 2020 por autores y Revista Biomédica.

Este trabajo está licenciado bajo las atribuciones de la *Creative Commons* (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

*Autor para correspondencia: Eric Ernesto Burgueño Sosa, Universidad Autónoma de Yucatán. Escuela Preparatoria Uno. Calle 41 S/N Ex-Terrenos del Fénix C.P. 97155. Mérida, Yucatán, México
correo electrónico: eric.burgueno@correo.uady.mx
<http://revistabiomedica.mx>

RESUMEN

La familia Filoviridae está integrada por virus filamentosos de ARN causantes de fiebres hemorrágicas letales alrededor del mundo, principalmente en el continente africano. *Ebolavirus*, *Marburgvirus* y *Lloviu cuevavirus* son los miembros representantes de esta familia, cuyos reservorios naturales principales son los murciélagos de la familia Pteropodidae, así como primates y otros mamíferos, incluido el ser humano. La presente revisión describe las características generales de la familia Filoviridae, fisiopatología y epidemiología implicada en la población humana, así como el diagnóstico, tratamiento y prevención de estos agentes infecciosos; además, se centra principalmente en el virus del Ébola, de gran importancia epidemiológica, ya que ha causado la muerte de 13 293 personas desde 1976, siendo la epidemia del 2014-2016 la más grande de la historia con 28 652 casos, representando más del 90 % del total de casos reportados desde el origen de la enfermedad (31 685). La transmisión del virus en los seres humanos puede ocurrir de manera directa a través de fluidos contaminados o indirecta por vía parenteral y fómites. El período de incubación va de dos hasta 21 días y la sintomatología se divide en cuatro fases, una febril con síntomas inespecíficos, otra caracterizada por síntomas gastrointestinales y otras dos con presencia de síntomas críticos. No existe un tratamiento específico para la enfermedad, pero, actualmente, se están desarrollando vacunas potenciales con efectividad en modelos animales, lo que podría conllevar a un tratamiento eficaz que incremente la supervivencia de los pacientes infectados y a un mejor control epidemiológico.

INTRODUCCIÓN

Los virus pertenecientes a la familia Filoviridae representan una seria amenaza a la salud, al ser los agentes causales de fiebres hemorrágicas de alta letalidad que afectan a los mamíferos, incluyendo al ser humano y otros primates (1). Dentro de esta familia de virus filamentosos, se encuentran el virus de Marburgo y el virus Ravn (género *Marburgvirus*), el virus de Lloviu (*Lloviu cuevavirus*) y el virus del Ébola (*Ebolavirus*) (2).

El virus de Marburgo fue el primer filovirus descubierto, luego de causar un brote en la ciudad de Marburg, Alemania, en el año 1967 (3). En años posteriores ha sido detectado en países africanos como Angola, la República Democrática del Congo, Kenia, Zimbabwe y Uganda (4), alcanzando una tasa de letalidad de hasta 88 % (5). Su huésped natural es el murciélago de la fruta egipcio (*Rousettus aegyptiacus*) (6). En 1996 el virus Ravn, una segunda especie de Marburgvirus, fue identificada en Kenia, aunque, inicialmente, fue clasificado como un subtipo del virus de Marburgo (4).

El virus de Lloviu fue identificado en cientos de murciélagos muertos de la especie *Miniopterus schreibersii* en una cueva de España (de ahí el origen del nombre *Cuevavirus*) en el año 2012 y posteriormente en Hungría en 2016, donde también se le vincula con una elevada mortalidad en poblaciones de murciélagos (7). Este virus aún no ha podido ser cultivado en células (8); y el extremo 5' de su genoma no ha podido ser secuenciado (9), por lo que su potencial patológico en humanos es totalmente desconocido (8), de tal manera que es necesario realizar más investigaciones que permitan conocer sus características y su distribución natural.

El virus del Ébola es el filovirus más conocido y ha causado varias epidemias, principalmente en el continente africano, donde surgió en áreas selváticas en el año 1976, en la pequeña villa de Yambuku, cerca del río Ébola, en la República Democrática del Congo (antes Zaire), donde 318 personas fueron infectadas, de las cuales 280 fallecieron, resultando en una mortalidad de 88 % (10). A partir de este primer brote han ocurrido otros 27 episodios (11), principalmente en Sudán, Uganda, Guinea, Liberia y Sierra Leona (12).

La epidemia causada por el virus del Ébola en 2014-2016 se considera la mayor de la historia (13, 14); la Organización Mundial de la Salud (OMS), en un primer comunicado durante marzo de 2014, informó 29 muertes y posteriormente en agosto declaró situación de emergencia internacional de salud pública, debido a que ya existían más de 3 000 casos y 1 000 fallecimientos (13), para que subsiguientemente

la epidemia se extendiera de forma grave por África Occidental.

Para noviembre del 2014, la OMS reportó una incidencia de más 20 000 infectados por este agente viral, lo que conllevó una crisis humanitaria, afectando significativamente la salud y la economía de varios países de África, así como al personal de salud implicado en el manejo de los pacientes y de las muestras a analizar en los laboratorios, ya que se reportó hasta un 5.2 % de los casos confirmados de Ébola en este sector (11). Esta epidemia no sólo fue notable por su magnitud, sino por ser la primera en donde transmisiones del virus fueron reportadas fuera de África, al ocurrir en centros de salud de Estados Unidos y España (15).

Desde su aparición, la enfermedad por virus del Ébola ha causado la muerte de más de 13 000 personas, y a pesar de décadas de investigación no hay ningún tratamiento autorizado que haya demostrado neutralizar el virus. Por lo anterior, la prevención y control de brotes por medio de un eficiente plan de vigilancia epidemiológica y un correcto manejo de muestras biológicas en laboratorio, ha sido, hasta ahora, la principal forma de controlar esta enfermedad.

Debido a los alcances epidemiológicos del virus del Ébola y su relevancia a nivel global, es necesario conocer aspectos biológicos importantes de este agente infeccioso; por ello, el objetivo de la presente revisión es describir las generalidades que posee el virus del Ébola y otros miembros de la familia Filoviridae, así como sus implicaciones en la población humana.

Para la realización de esta revisión descriptiva se consultaron las bases de datos científicas de PubMed y Google Académico, utilizando los descriptores “población”, “Filoviridae” y “fisiopatología” (“population”, “Filoviridae” y “pathophysiology” en MeSH). Se presentan, en primera instancia, temas relacionados con la epidemiología del virus del Ébola; posteriormente, se describen las características generales de la familia Filoviridae incluyendo su ciclo viral, la fisiopatología en la que están implicados y finalmente, se discuten las medidas de diagnóstico y tratamientos existentes.

Epidemiología

La transmisión del virus del Ébola puede ocurrir de manera directa, debido al contacto con fluidos de personas infectadas, que se encuentran en la etapa febril o cadáveres (16, 17), enfatizando que se han encontrado partículas víricas o material genético en sangre, heces, saliva, lágrimas, leche materna, secreciones genitales y piel de los enfermos (16), aunque también es posible que una persona se contagie al tener contacto con restos de mamíferos infectados (18). De igual forma, existe la posibilidad de una transmisión de manera indirecta por medio de la vía parenteral o por fómites contaminados con el virus (19). Es importante mencionar que estudios recientes han demostrado la transmisión sexual del virus del Ébola, y que este ha sido detectado en el semen hasta 101 días y en el flujo vaginal hasta 33 días después de la aparición de la sintomatología (20).

Los filovirus son extremadamente patogénicos (nivel de riesgo 4), lo que indica que el personal debe estar capacitado para utilizar el equipo de protección adecuado, así como para tomar y manipular las muestras, ya que estos virus se asocian a una elevada tasa de morbilidad y mortalidad, su transmisión se da de persona a persona y tienen un potencial infeccioso a gran escala; por lo que es importante establecer una vigilancia epidemiológica que permita identificar casos sospechosos de enfermedad para luego valorarlos adecuadamente (18).

La susceptibilidad a la enfermedad es universal, los pacientes son contagiosos a partir de la aparición de los síntomas, teniendo un mayor riesgo durante los últimos días del padecimiento, cuando la viremia es más alta, pero no durante la incubación viral (13). Algunos estudios también han mostrado una menor mortalidad en niños mayores de cuatro años y un mayor riesgo en niños menores de dos, con poca diferencia entre sexos. Una posible asociación entre la vía de infección y la mortalidad también ha sido propuesta, ya que, durante el primer brote de Ébola, un 100% de mortalidad se registró en individuos que adquirieron la enfermedad por vía parenteral, mientras que la mortalidad entre pacientes que fueron infectados por contacto directo con fluidos contaminados fue de 80% (21).

Una manera de estimar la contagiosidad de una enfermedad es mediante el número reproductivo básico (R_0), destacando que, en el caso del virus del Ébola, su R_0 es menor que 2 (cada persona infectada, durante su período de contagio, generará la aparición de dos nuevos casos) (22). Comparado con otras enfermedades virales (**Figura 1**), como el sarampión, la parotiditis o la rubéola (13), el número reproductivo básico del virus del Ébola no es muy elevado, pero su letalidad sí lo es, llegando en algunos casos hasta 90% (23).

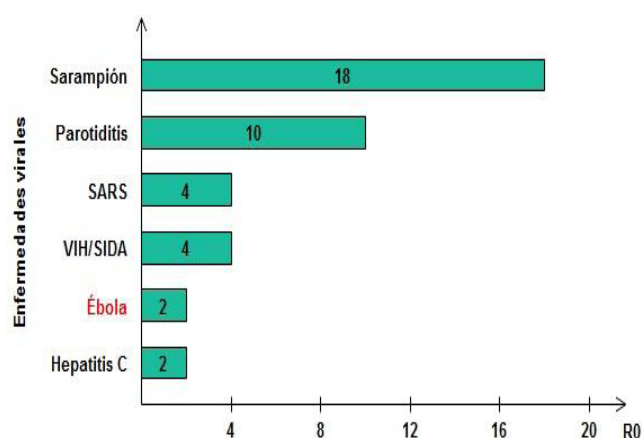


Figura 1. Número reproductivo básico (R_0) de diversas enfermedades virales

Respecto a la distribución de la enfermedad (Figura 2), se han identificado dos focos epidemiológicos, uno centroafricano que incluye a Sudán, República del Congo, Uganda y Gabón, causados por los subtipos Zaire, Sudán y Bundibugyo, y otro foco africano occidental, integrado por Guinea, Sierra Leona, Liberia, Nigeria, Senegal (un caso importado) y Mali, ocasionados por el subtipo Zaire (13).

Se cree que la epidemia de Ébola del 2014-2016 se originó en la pequeña villa de Meliandou en Guéckédou, Guinea, en diciembre del 2013. Después de la infección inicial, la enfermedad continuó transmitiéndose por contacto directo entre infectados sin ser detectada por varios meses (24). Se estima que el virus cruzó las fronteras de Guinea a comienzos de abril del 2014 llegando al distrito Kailahun de Sierra Leona y de ahí se expandió

rápidamente a Liberia, en donde se reportaron más de 500 casos nuevos cada semana durante el mes de septiembre. Para marzo del 2015, la epidemia fue controlada en Liberia y en el este de Guinea, aunque transmisiones del virus continuaron de manera sostenida en la frontera oeste de Guinea y Sierra Leona (25).

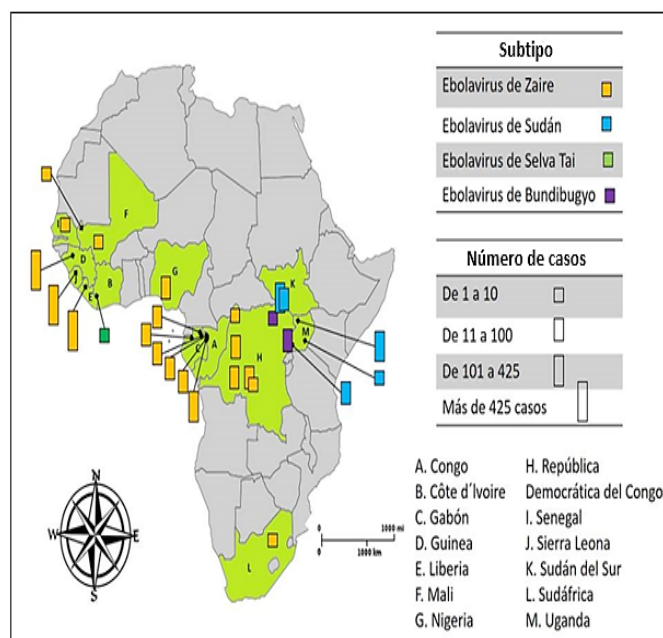


Figura 2. Distribución de los brotes de *Ebolavirus* por subtipo y número de casos en el continente africano, desde 1976 al 2018. Para la elaboración del mapa se utilizó la base de datos de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, Estados Unidos (15).

El 1 de agosto de 2018, el Ministerio de Salud de la República Democrática del Congo, declaró una nueva epidemia de Ébola en las provincias de North Kivu e Ituri. Hasta el 19 de diciembre de ese mismo año se reportaron 560 casos (512 confirmados) y 336 muertes (288 entre los casos confirmados). Entre las personas infectadas se encontraron 55 trabajadores del sector salud, 19 de los cuales fallecieron (26). De acuerdo con datos de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos y la Organización Mundial de la Salud, de 1976 a 2018 se reportaron un total de 31 685 casos de Ébola y 13 293 fallecimientos (15).

El virus del Ébola es un patógeno zoonótico infrecuente en el ser humano y normalmente se encuentra circulando en otros hospederos, lo que se relaciona con las apariciones intermitentes y de comportamiento impredecible en la población. Los huéspedes naturales de la familia Filoviridae son los murciélagos frugívoros de la familia Pteropodidae (1), como *Hypsignathus monstrosus*, *Epomops franqueti* y *Myonycteris torquata*, cuya distribución geográfica coincide con la del virus del Ébola (27), aunque estudios recientes sugieren que murciélagos insectívoros de la familia Molossidae, como *Mops condylurus*, pueden ser reservorios naturales del Ébola relacionado con los brotes más recientes (8).

Aunque los murciélagos frugívoros son considerados los principales reservorios de la enfermedad, en el ciclo viral muy probablemente participen otros animales infectados, ya que el virus puede permanecer de manera asintomática o subclínica y activarse solamente de forma esporádica cuando se generan estímulos que favorecen las condiciones adecuadas para la diseminación de la enfermedad, como el estrés, mecanismos de coinfección o cambios en las fuentes alimenticias (16).

Características generales de la familia filoviridae

Los virus de la familia Filoviridae presentan una estructura formada por una envoltura espiculada de glucoproteínas, nucleocápside tubular, enzima polimerasa y una matriz proteica (**Figura 3**). Se tratan de virus filamentosos de ARN monocatenario, de polaridad negativa como material genético, de una longitud aproximada de 19 kb (5,12), que codifica para varias proteínas no estructurales con funciones reguladoras, y siete proteínas estructurales: NP (nucleoproteína), VP24, VP30, VP35, VP40, GP (glucoproteína) y L (ARN polimerasa dependiente de ARN). Además, se caracterizan por ser virus que pueden alcanzar grandes longitudes (hasta 1 400 nm de largo y 80 nm de diámetro) (13).

La envoltura viral contiene glucoproteínas (GP1 y GP2) y fosfatidilserina, moléculas que permiten el acoplamiento y entrada de las partículas virales a la célula (28); de igual manera, los virus de la familia Filoviridae están constituidos por una

nucleocápside helicoidal de aproximadamente 50 nm (11), y entre esta y la envoltura viral existe una matriz de proteínas, donde VP40 y VP24 proporcionan soporte estructural (28), mientras que VP35, un antagonista del interferón, participa en el ensamblaje de la nucleocápside y VP30 actúa como un factor de transcripción esencial para la activación y modulación del ARN viral (5). Por otra parte, el genoma viral está formado por dos genes: el NP, que codifica para la nucleoproteína viral NP que formará a la cápside que protege al ARN y el L, el cual codifica para la proteína L, una ARN, polimerasa relacionada con el ciclo de replicación viral (11).

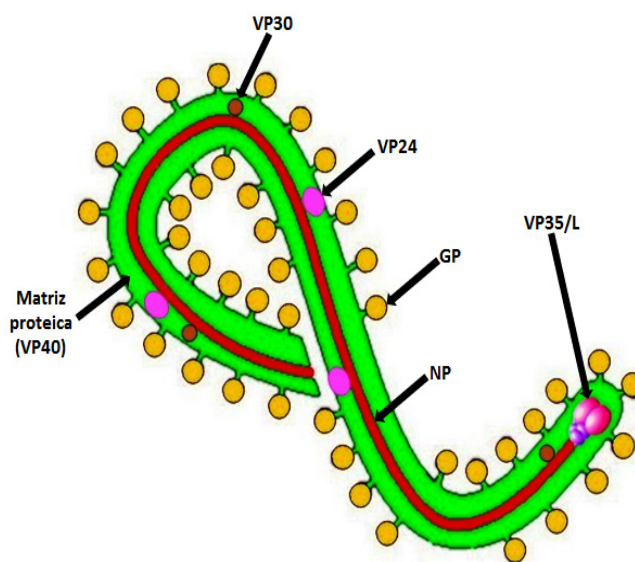


Figura 3. Estructura viral, familia Filoviridae. Se señalan las proteínas estructurales.

El nombre de la familia Filoviridae deriva del latín *Filum*, debido a la apariencia de hilo que presentan los viriones al ser observados al microscopio electrónico (5, 19). Los tres miembros de esta familia, *Ebolavirus*, *Marburgvirus* y *Lloviu cuevavirus*, comparten muchas características con las familias Paramyxoviridae y Rhabdoviridae, estableciendo de manera conjunta el orden de los mononegavirales (11).

Los géneros de *Ebolavirus* y *Marburgvirus* poseen diferentes hospederos, pero similares

características biológicas y morfológicas, así como un típico modo de replicación y expresión génica, lo que sugiere que pudieron haberse originado a partir de un ancestro común (5). Actualmente, existen identificados 5 subtipos de *Ebolavirus*:

1. Zaire ebolavirus (EBOV): responsable de la mayor cantidad de infecciones desde 1976, principalmente en la República Democrática del Congo y Gabón, en el caso de África Central (27, 29). Durante la epidemia iniciada en 2014 en África occidental, la variante EBOV-Makona fue descubierta y se cree que ha sido la causante de las más de 28 000 infecciones reportadas (30).

2. Sudán ebolavirus (SUDV): responsable de los brotes en Sudán y la mayoría de los brotes en Uganda (15, 27, 29).

3. Reston ebolavirus (RSTV): ha causado muertes en otras especies de primates, pero en humanos solo se ha observado en unos pocos pacientes asintomáticos (27, 29).

4. Taï Forest ebolavirus (TAFV): aislado de un paciente en 1994 en Costa de Marfil (27, 29).

5. Bundibugyo ebolavirus (BDBV): aislado en Uganda en 2007 y reportado en la República Democrática del Congo en 2012 (15, 27, 29).

Una comparación de los genomas de miembros de la familia Filoviridae con otros virus del orden Mononegavirales demuestra una similitud en su estructura, por lo que se sugiere que los mecanismos de replicación y transcripción también son similares. De igual forma, es importante mencionar que tanto el *Ebolavirus* como el *Marburgvirus* presentan un genoma que solo ocupa el 1.1% del peso total del virión y dicho genoma es de 19 kb de ARN de polaridad negativa, lo que los relaciona en la manera que infectan a la célula huésped (5).

Como otros virus con genoma de ARN, los Filovirus evolucionan rápidamente y se han estimado tasas evolutivas medias para EBOV de 0.9×10^{-3} substituciones/posición/año (31) y de 1.2×10^{-3} para EBOV Makona (32). A pesar de esto,

todavía no está claro el efecto que las mutaciones pueden tener sobre el fenotipo viral (incluyendo virulencia, transmisibilidad y antigenicidad) y sobre vacunas y tratamientos. En el caso de la epidemia del 2014-2016, es probable, debido a su duración y alcance, que ciertas mutaciones hayan mejorado la capacidad del virus para ser transmitido en humanos. Particularmente, la mayor diversidad genética durante esta epidemia se ha encontrado en el gen codificante de la glucoproteína (GP), destacando una sustitución de alanina por valina en el residuo 82 (dominio de unión al receptor) (33), que podría alterar la interacción entre el virus y los receptores celulares, aunque esta hipótesis aún no ha sido comprobada.

En cuanto al ciclo viral (**Figura 4**), primero se lleva a cabo la adhesión del virus a la célula huésped gracias a la presencia de las glucoproteínas virales (GP), que se unen a los receptores celulares de fosfatidilcolina (TIM-1), los que envuelven la fosfatidilserina de la envoltura viral y permiten la entrada a la célula (28) por medio de macropinocitosis (34). Posteriormente el transporte del virus ocurre por endosomas; sin embargo, como las glucoproteínas virales se encuentran protegidas por glucanos y dominios mucínicos (28), es necesario eliminar estas regiones altamente glicosiladas para que el genoma viral pueda ser liberado al citoplasma. Esta importante proteólisis es realizada por las catépsinas B y L (35), tras la cual quedan expuestos los dominios para la unión con el receptor Niemann-Pick C1 (NPC1) (34, 36), facilitando la salida del genoma viral del endosoma para que inicien los procesos de transcripción y replicación (28).

Debido a que los miembros de la familia Filoviridae presentan ARN de polaridad negativa, para la transcripción se utiliza la ARN polimerasa que produce ARN mensajero viral (de polaridad positiva), el cual codifica proteínas virales. Posteriormente, la fosforilación de VP30 provoca la disociación del complejo VP35/L, generando la señal para pasar de transcripción a replicación viral y el material genético duplicado de polaridad negativa será cubierto por NP, VP24,

VP30 y VP35. Finalmente, la NP se asocia con la proteína de la matriz VP40 durante el ensamblaje y las partículas virales son liberadas a través de la membrana plasmática de la célula huésped (34).

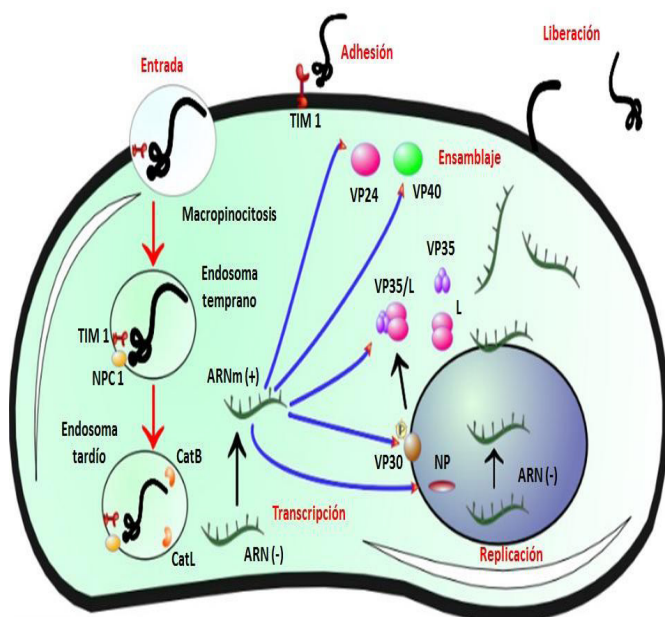


Figura 4. Ciclo de replicación de la familia Filoviridae. Se indican los procesos de adhesión del virus a la célula huésped, entrada, transcripción, replicación, ensamblaje y liberación viral.

Fisiopatología

El virus del Ébola presenta un período de incubación que va de dos hasta 21 días, con un promedio de ocho a 10 días (18); en la última epidemia en África (2014-2016), el promedio de dicho período fue de nueve a 11 días (37).

La infección viral ocurre principalmente en macrófagos, hepatocitos, células endoteliales y dendríticas, liberándose al espacio extracelular nuevos virus capaces de invadir órganos linfoides, como los ganglios linfáticos y el bazo (19, 28). Debido a la invasión de las células dendríticas por los Filovirus, estas no pueden madurar, ocasionando una activación ineficaz de los linfocitos T y, por lo tanto, una inmunosupresión. Posterior a la infección de tejidos linfáticos, esta se dirige a los fibroblastos y otras líneas celulares como las células endoteliales del tejido nervioso central, células corticales de las

glándulas adrenales y epiteliales y glandulares del aparato digestivo, causando una gran respuesta sistémica proinflamatoria y atracción de citoquinas, factores tisulares e interferón (28).

Se han propuesto varios factores que determinan la virulencia de los filovirus, incluyendo la citotoxicidad de las glucoproteínas virales, la producción de citoquinas proinflamatorias y la disregulación de la cascada de coagulación (38). Estos procesos, sin embargo, dependen de la replicación viral, por lo que la capacidad del virus para evadir el sistema inmune del huésped al comienzo de la infección tiene un papel central en su virulencia. La proteína VP24 es la encargada de prevenir la actividad antiviral inducida por la célula huésped a través de la inhibición de interferones IFN- α/β , mientras que VP35 inhibe la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad y detiene la maduración de células dendríticas, limitando la estimulación de los linfocitos T (39).

La sintomatología ocasionada por *Ebolavirus* (40) se divide en cuatro fases:

Primera. También denominada fase febril, predominan síntomas inespecíficos, como fiebre, malestar general, astenia y mialgias. Dicha sintomatología perdura normalmente hasta el tercer día de la enfermedad.

Segunda. Aparición de signos y síntomas gastrointestinales, como dolor epigástrico, náuseas, vómito y diarrea. Puede persistir la fiebre, astenia, inyección conjuntival, cefalea, odinofagia, exantema, dolor torácico, artralgias, mialgias y desorientación. Esta fase ocurre aproximadamente del día tres al nueve de la enfermedad.

Tercera. Ocurre entre el día 7 y 12 de la enfermedad, pueden presentarse síntomas críticos como deterioro de la conciencia, oliguria, anuria, taquipnea e, incluso, coma y la muerte. En algunos casos, el paciente puede mostrar mejoría y dirigirse hacia una recuperación.

Cuarta. Puede ocurrir a partir del día 10, con aparición de hemorragias gastrointestinales, meningoencefalitis y alteraciones nerviosas.

Diagnóstico, tratamiento y prevención

El diagnóstico está basado en técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que permite la detección del genoma viral, el cual previamente se somete a un proceso de transcripción inversa para obtener ADN. Recientemente, es posible también realizar el diagnóstico por medio de la detección del antígeno VP40 proveniente de sangre capilar (28).

El tratamiento es sintomático, ya que aún no existe un tratamiento específico para la enfermedad; por lo que es importante una terapia de soporte, basada en reposición hidroelectrolítica y evitar complicaciones derivadas del shock, así como evitar el uso de medicamentos que pudieran agravar la hemorragia, como el ácido acetilsalicílico o el ibuprofeno, y mantener una buena oxigenación del paciente (19, 28). Se desconoce si la inmunidad adquirida por los pacientes que logran recuperarse de la infección es efectiva ante diferentes subtipos del virus; dichos pacientes, sin embargo, han desarrollado complicaciones articulares y visuales (41).

Actualmente, varias vacunas potenciales están en desarrollo e investigación; aunque se ha confirmado la efectividad de algunas en modelos animales, ninguna vacuna o tratamiento efectivo ha sido aprobado desde el primer brote de Ébola (42). Más de 30 vacunas contra el virus del Ébola han sido diseñadas desde 1980. Una de las más prometedoras es EBOVΔVP30, diseñada usando partículas virales inactivadas de EBOV sin la región codificante de la proteína VP30, la cual ha logrado establecer inmunidad contra el virus en macacos (43).

La vacuna rVSV-ZEBOV, desarrollada a base del virus de estomatitis vesicular (VSV) y la glucoproteína de EBOV, es capaz de proteger a primates no humanos expuestos a dosis letales. Estudios clínicos en humanos han sido realizados desde noviembre de 2014 con resultados prometedores, aunque con la presencia de efectos adversos como fiebre (en 30% de los participantes) y artralgias (22%) (44).

Otras vacunas experimentales contra el virus del Ébola son la Ad5-ZEBOV, desarrollada a partir de un Adenovirus tipo 5 recombinante (Ad5), y la

vacuna GamEvac-Combi, que contiene partículas virales atenuadas de VSV y AD5 expresando la glucoproteína de EBOV. Ambas ya han sido probadas en humanos alcanzando niveles de anticuerpos satisfactorios. Reacciones adversas de leves a moderadas, principalmente fiebre, fatiga, cefalea y mialgias, fueron observadas en un 87% de los voluntarios vacunados con Ad5-ZEBOV (45) y en un 90% de las personas que recibieron una dosis completa de GamEvac-Combi (46). También se han desarrollado vacunas que utilizan variantes recombinantes de *Citomegalovirus*, *Paramyxovirus* y *Rhabdovirus*, así como vacunas de ADN capaces de expresar GP (21).

El “cóctel” terapéutico MBP134^{AF}, conformado por dos anticuerpos humanos ampliamente neutralizantes (bNAbs), representa otro tratamiento potencial contra el virus del Ébola y ha sido efectivo en conferir protección contra EBOV, SUDV y BDBV en hurones (47). Otro avance importante en cuanto a un tratamiento del Ébola lo está desarrollando la empresa japonesa “Fujifilm”, mediante el uso de una molécula denominada favipiravir, la cual ha demostrado eficacia contra el virus en estudios en ratones y se utiliza actualmente de manera experimental (12).

CONCLUSIÓN

Los virus que integran la familia Filoviridae son agentes altamente infecciosos que representan un gran riesgo para la salud pública global, ya que presentan una tasa de letalidad muy elevada y, en algunos casos, puede llegar hasta 90%; debido probablemente a mutaciones que han mejorado su eficiencia en los mecanismos de transmisión virulencia, aunque esto aún no ha sido demostrado con evidencias científicas contundentes.

Los cuadros hemorrágicos ocasionados por los filovirus suelen diseminarse de manera muy rápida en la población, ocasionando un daño significativo en la salud humana, como en el caso de la epidemia por el virus del Ébola de 2014-2016 en África Occidental, en donde existieron más de 11 000 fallecimientos y 28 000 casos. Por ello, el sector salud debe de estar preparado para tomar

acciones adecuadas de bioseguridad, que eviten su propagación, ya sea mediante la ejecución efectiva de planes de vigilancia epidemiológica o el manejo adecuado de las muestras biológicas.

Por otra parte, los miembros de la familia Filoviridae presentan una estructura vírica y un genoma similar, lo cual explica el parecido de los mecanismos de replicación y transcripción que forman parte del ciclo viral en la célula huésped; por lo que procesos relacionados con inmunosupresión, como la inhibición de interferones e inactivación de los linfocitos T, deben ser estudiados con mayor profundidad, con el objetivo de conocer de manera más amplia los mecanismos de virulencia empleados por estos agentes infecciosos. De igual manera, es importante hacer más eficientes los métodos de diagnóstico actuales para la detección de los filovirus, así como los tratamientos sintomáticos para los pacientes infectados, permitiendo así aumentar la probabilidad de su supervivencia.

Actualmente, se están realizando diversos estudios científicos en diversas etapas clínicas, con el objetivo de encontrar un tratamiento eficaz que permita establecer una inmunidad contra los virus de la familia Filoviridae, ya sea con la utilización de partículas víricas atenuadas, anticuerpos o variantes recombinantes de los virus; sin embargo, aunque existen avances y resultados prometedores, con alto potencial, estos tratamientos conllevan una serie de efectos adversos que deben ser considerados, antes de la aplicación en seres humanos. A pesar de ello, existen buenas perspectivas de éxito en la generación de vacunas contra estos agentes infecciosos.

REFERENCIAS

1. Lugones-Botell M, Ramírez-Bermúdez M. Virus del Ébola. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2014 Oct; 30(4):487-97. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-2125201400040001
2. Anthony SM, Bradfute SB. Filoviruses: One of These Things is (not) Like the Other. *Viruses.* 2015 Sep 29;7(10):5172-90. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/7/10/2867>
3. Ascenzi P, Bocedi A, Heptonstall J, Capobianchi MR, Di Caro A, Mastrangelo E, *et al.* *Ebolavirus and Marburgvirus: Insight the Filoviridae Family.* *Mol Aspects Med.* 2008 Sep; 29:151-85. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2007.09.005>
4. Kuhn JH, Becker S, Ebihara H, Geisbert TW, Johnson KM, Kawaoka Y, *et al.* Proposal for a revised taxonomy of the family Filoviridae: classification, names of taxa and viruses, and virus abbreviations. *Arch Virol.* 2010 Dec; 155(12):2083-103. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00705-010-0814-x>
5. World Health Organization. Marburg virus disease. Key facts: WHO; 2018. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs_marburg/en/
6. Miraglia CM. Marburgviruses: An Update. *Lab Medicine.* 2019 Jan; 50(1):16-28. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmy046>
7. Kemenesi G, Kurucz K, Dallos B, Zana B, Földes F, Boldogh S, *et al.* Re-emergence of Lloviu virus in *Miniopterus schreibersii* bats, Hungary, 2016. *Emerg Microbes Infect.* 2018 Apr;7(1):1-4. <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0067-4>
8. Hurtado JC, Martínez MJ. Actualización en la infección por el virus del Ébola. *Rev Esp Quimioter.* 2015 Sep; 28(1):43-7. Disponible en: <https://seq.es/resumen-del-articulo/resumen-articulo-2015/rev-esp-quimioter-201528suppl-143-47/>
9. Burk R, Bollinger L, Johnson JC, Wada J, Radoshitzky SR, *et al.* Neglected filoviruses. *FEMS Microbiol Rev.* 2016 Jul;40(4):494-519. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuw010>
10. World Health Organization. Ebola virus disease. Key facts: WHO; 2018. Disponible en <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>
11. Maguiña-Vargas C. Enfermedad por el virus del Ébola. *Rev Med Hered.* 2015 Jul; 26: 195-201. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2015000300010
12. Carrillo-Ésper R, Díaz-Ponce-Medrano JA, Peña-Pérez CA, Flores-Rivera OI, Barragán-Hernández IJ, Hernández-Trujillo E, *et al.* Ébola. Una enfermedad emergente. *Med Int Méx.* 2015 May; 31:454-64. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2015/mim1541.pdf>
13. Menéndez JM, Simón F, Barberán J. Enfermedad por virus de Ébola, una visión global. *Rev Esp Quimioter.* 2014 Dic; 27(4):230-8. Disponible en: <http://seq.es/revista-de-la-seq/2014-revista-de-la-seq/diciembre2014vol274/>
14. Vicente-Herrero MT, López-González AA, Ramírez-Iñiguez de la Torre MA, Capdevila-García LM, Terradillos-García MJ, Aguilar-Jiménez E. Infección por virus del Ébola. Corta historia, larga repercusión. *Duazary.* 2015 Dic; 12(2): 174-81. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/305296580_

- Infeccion_por_virus_del_Ebola_Corta_historia_larga_repercusion
15. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreaks chronology: Ebola virus disease. Outbreaks: CDC; 2018. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/history/chronology.html>
16. Eiros-Bouza JM, Pérez-Rubio A. Emergencia del virus Ébola. *An R Acad Med Cir Valladolid*. 2014; 51: 15-21. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5403058>
17. Godoy P, Mayoral JM, Sierra MJ, Aragonés N, Cano R, Pousa A, et al. El brote de Ébola: la crisis local no debe impedir ver el grave problema en África Occidental. *Gac Sanit*. 2015 Ene; 29(1): 1-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2014.11.009>
18. Bucknor-Johnson K. Enfermedad por el virus del Ébola. Medidas de bioseguridad. *Med Leg Costa Rica*. 2015 Sep; 32(2): 1-11. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152015000200011
19. Ponce LF, Rubí PE, Erazo K, Martínez-Beckerat R. Ébola, una verdadera emergencia mundial. *Act Ped Hond*. 2015 Oct; 6(2): 506-15. <http://dx.doi.org/10.5377/pediatrica.v6i2.3544>
20. Fischer WA, Wohl DA. Confronting Ebola as a sexually transmitted infection. *Clin Infect Dis*. 2016 May; 62: 1272-76. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw123>
21. Bower H, Smout E, Bangura MS, Kamara O, Turay C, Johnson S, et al. Deaths, late deaths, and role of infecting dose in Ebola virus disease in Sierra Leone: retrospective cohort study. *BMJ*. 2016 May; 353:1-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2403>
22. Khan A, Naveed M, Dur-e-Ahmad M, Imran M. Estimating the basic reproductive ratio for the Ebola outbreak in Liberia and Sierra Leone. *Infect Dis Poverty*. 2015 Feb; 4(13): 1-8. <https://doi.org/10.1186/s40249-015-0043-3>
23. Arévalo AR, Saavedra M, Alarcón J. Enfermedad por virus del Ébola. *Rev Med La Paz*. 2014 Jul; 20(2):69-81. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582014000200010
24. 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 Oct; 371:1418-25. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1404505>
25. Dudas G, Carvalho LM, Bedford T, Tatem AJ, Baele G, Faria NR, et al. Virus genomes reveal factors that spread and sustained the Ebola epidemic. *Nature*. 2017 Apr; 544(7650):309-15. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature22040>
26. World Health Organization. Ebola virus disease, Democratic Republic of the Congo: WHO; 2018. Disponible en: <https://www.who.int/ebola/situation-reports/drc-2018/en/>
27. Puerto FI, Dzúl-Rosado KR, Lugo-Caballero C, Zavala-Castro J, González-Martínez P. Ébola. Pánico con sentido. *Rev Biomed*. 2014 Sep; 25(3): 107-9. Disponible en: <http://revistabiomedica.mx/index.php/revbiomed/article/view/53>
28. De la Calle-Prieto F, Arsuaga-Vicente M, Mora-Rillo M, Arnalich-Fernández F, Arribas JR. Enfermedad por virus Ébola. Actualización. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016 Ago; 34(7):452-60. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-enfermedad-por-virus-ebola-actualizacion-S0213005X15004498>
29. Mérens A, Bigaillon C, Delaune D. Ebola virus disease: Biological and diagnostic evolution from 2014 to 2017. *Med Mal Infect*. 2018 Mar; 48(2):83-94. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2017.11.002>
30. World Health Organization. Ebola situation reports: archive: WHO; 2016. Disponible en <https://www.who.int/csr/disease/ebola/situation-reports/archive/en/>
31. Gire SK, Goba A, Andersen KG, Sealfon RS, Park DJ, Kanneh L, et al. Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak. *Science*. 2014 Sep; 345:1369-72. Disponible en: <http://science.sciencemag.org/content/345/6202/1369.long>
32. Holmes EC, Dudas G, Rambaut A, Andersen KG. The Evolution of Ebola virus: Insights from the 2013–2016 Epidemic. *Nature*. 2016 Oct; 538(7624): 193–200. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature19790>
33. Carette JE, Raaben M, Wong AC, Herbert AS, Obernosterer G, Mulharker N, et al. Ebola virus entry requires the cholesterol transporter Niemann-Pick C1. *Nature*. 2011 Aug; 477:340–3. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature10348>
34. Betancourt-Álvarez PR, Luján-Risco Y, Ramírez-Zayas R, Calderín-Marín O. Ebolavirus: biología molecular y evasión de la respuesta inmune. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2015 Oct; 31(4):372-84. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892015000400005
35. Alonso-Remedios A, Pérez-Cutiño M, Pardo-Martínez D, Piloto-Orraca Y, Ojeda-Martínez B, Casenave-Cambet-Ramírez R. Respuesta inmune en la infección por el virus del Ébola. *MediSur*. 2016 Abr; 14(3):313-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2016000300014
36. White JM, Schornberg KL. A new player in the puzzle of filovirus entry. *Nat Rev Microbiol*. 2012 Apr; 10:317-22. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrmicro2764>
37. Kolbach M, Carrasco-Zuber JE, Vial-Letelier V. Ébola: Caracterización, historia y manifestaciones

- cutáneas; lo que debemos saber. *Rev Med Chile*. 2015 Nov; 143: 1444-48. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872015001100010>
38. Cárdenas WB. Evasion of the interferon-mediated antiviral response by filoviruses. *Viruses*. 2010 Jan;2(1):262-82. <https://doi.org/10.3390/v2010262>
39. Jadav SS, Kumar A, Ahsan MJ, Jayaprakash V. Ebola virus: current and future perspectives. *Infect Disord Drug Targets*. 2015;15(1):20-31. Disponible en: <http://www.eurekaselect.com/129698/article>
40. Chertow DS, Kleine C, Edwards JK, Scaini R, Giuliani R, Sprecher A. Ebola virus disease in West Africa- Clinical manifestations and management. *N Engl J Med*. 2014 Nov; 371:2054-57. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1413084>
41. Centers for Disease Control and Prevention. Ebola (Ebola Virus Disease): CDC; 2015. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/>
42. Su QD, He SH, Yi Y, Qiu F, Lu XX, Jia ZY, et al. Intranasal vaccination with ebola virus GP amino acids 258-601 protects mice against lethal challenge. *Vaccine*. 2018 Oct; 36(41):6053-60. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.09.003>
43. Reynolds P, Marzi A. Ebola and Marburg virus vaccines. *Virus Genes*. 2017 Aug; 53(4):501-515. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11262-017-1455-x>.
44. Agnandji ST, Huttner A, Zinser ME, Njuguna P, Dahlke C, Fernández JF, et al. Phase 1 Trials of rVSV Ebola Vaccine in Africa and Europe. *N Engl J Med*. 2016 Apr; 374(17):1647-60. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoA1502924>
45. Wu L, Zhang Z, Gao H, Li Y, Hou L, Yao H, et al. Open-label phase I clinical trial of Ad5-EBOV in Africans in China. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Sep; 13(9):2078-85. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1342021>
46. Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Dzharullaeva AS, Tukhvatulina NM, Shcheblyakov DV, et al. Safety and immunogenicity of GamEvac-Combi, a heterologous VSV- and Ad5-vectored Ebola vaccine: An open phase I/II trial in healthy adults in Russia. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Mar; 13(3):613-620. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1238535>
47. Bornholdt ZA, Herbert AS, Mire CE, He S, Cross RW, Wec AZ, et al. A Two-Antibody Pan-Ebolavirus Cocktail Confers Broad Therapeutic Protection in Ferrets and Nonhuman Primates. *Cell Host Microbe*. 2019 Jan; 25(1):49-58. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.12.005>