

Las fiebres hemorrágicas víricas

Galán-Torres JA.¹

Sanid. mil. 2023; 79 (2): 8-9, ISSN: 1887-8571

Existe un gran número de enfermedades infecciosas víricas, la gran mayoría zoonóticas, que pueden cursar con síntomas hemorrágicos. Constituyen el grupo de las llamadas «fiebres hemorrágicas», cuyas dos representantes más conocidas y referidas por los medios de comunicación, tienen como agentes patógenos a *Filovirus*: la fiebre del Ébola y la fiebre de Marburg, denominada durante algunos años como «Fiebre del virus del Lago Victoria».

A riesgo de ser exhaustivo, para dar una idea, citaré otras enfermedades que cursan con sintomatología, en cierto modo, parecida: son la fiebre hemorrágica venezolana o Guanarito, la fiebre hemorrágica boliviana o Machupo, la fiebre hemorrágica argentina o Junín, la fiebre hemorrágica brasileña o Sabiá, (provocadas por *Arenavirus*, vehiculado por roedores y sus excretas), también la fiebre de Crimea-Congo, si bien en este caso la enfermedad es producida por un *Nairovirus*, de la familia *Bunyaviridae*, transmitido por garrapatas, y en la cual juegan un papel importante los rumiantes domésticos y los avestruces, estando distribuida por el este de Europa, antiguas repúblicas soviéticas, Crimea, Paquistán, Afganistán, China y África. Todas estas enfermedades son de curso grave, con alta mortalidad, y su manejo requiere un nivel de contención biológico 3-4.

Hay otros muchos *Arenavirus* que producen enfermedades más o menos conocidas, entre ellas la fiebre de Lassa, un tipo de fiebre hemorrágica que afecta a humanos y primates, considerada emergente, en África Occidental. Se transmite por contacto con utensilios o alimentos contaminados por orina o heces de roedores. En las fases agudas puede existir contagio interpersonal.

También debemos referirnos a otras dos enfermedades hemorrágicas: la fiebre hemorrágica de Omsk, endémica de Siberia y la enfermedad de la selva de Kyasanur, en el sur de la India, ambas producidas por *Flavivirus*, su vector son las garrapatas y afectan a monos y roedores, también al ganado, aunque su papel en la transmisión a humanos es limitado. Asimismo, cabe mencionar la forma hemorrágica del dengue, transmitido por mosquitos, aunque aquí el principal reservorio es el propio ser humano, si bien en el ciclo selvático de la enfermedad juegan un papel los monos y los perezosos.

Recientemente, el pasado 7 de febrero, se ha informado de un presunto brote de fiebre de Marburg en Guinea Ecuatorial, con al menos ocho muertes ocurridas en los treinta días anteriores en dos aldeas del distrito de Nsok Nsomo (provincia de Kié-Ntem), en la región de río Muni, próxima a la frontera con Camerún. Este

suceso ha llevado al confinamiento de casi 4.500 personas. Los casos presentaron fiebre, seguida de debilidad, vómitos y diarrea sanguinolenta; dos de ellos también cursaron con lesiones cutáneas y otorragia. El 12 de febrero se recogieron muestras de sangre de otros contactos y se enviaron al Instituto Pasteur de Dakar, resultando una de ellas positiva para el virus de Marburg mediante RT-PCR. El paciente tenía vínculos epidemiológicos con cuatro personas fallecidas, presentaba fiebre, vómitos no sanguinolentos, diarrea sanguinolenta y convulsiones; falleció dos días después.

En España, se ha comunicado un caso sospechoso en Valencia en un varón de 34 años que presentaba síntomas compatibles con la enfermedad tras una estancia en Guinea durante un periodo de tiempo que se podía corresponder con el curso de la infección, sin embargo, no ha sido confirmado.

Esta enfermedad zoonótica está causada por alguno de los dos tipos de *Marburgvirus*, el virus de Marburgo y el virus de Ravn, del cual, en 2009, se obtuvieron aislamientos en murciélagos frugívoros de la especie *Rousettus aegyptiacus*.

El nombre del patógeno procede de la ciudad alemana donde se dieron los primeros casos conocidos. Pertenece a la familia *Filoviridae*, cuya denominación hace referencia a la forma alargada, como una hebra o hilo, que tiene su morfología. Son ARN monocatenario negativo e infectan principalmente a primates y expresan o sintetizan entre seis y diez proteínas. Su estructura general está formada por una envoltura con espículas de glicoproteínas, una nucleocápside tubular, una polimerasa, que juega un papel muy importante en su replicación, y una matriz proteica, identificada como VP40.

Este virus se documentó por vez primera en 1967, cuando 31 personas enfermaron en las ciudades alemanas de Marburg y Fráncfort, también en Belgrado (Serbia), con 24 infecciones primarias, 7 muertes y 6 casos secundarios no letales. El brote fue atribuido a monos procedentes de Uganda *Cercopithecus aethiops*, ahora *Cholorocebus aethiops*, utilizados para desarrollar vacunas para la polio. Este mono catarrino del Viejo Mundo, conocido como «mono verde» es muy utilizado en los laboratorios, entre otros motivos por haber dado origen a una línea de células procedentes de riñón –las llamadas células Vero–, que se utilizan para cultivos en placas con el fin de replicar inicialmente algunos tipos de virus, entre ellos el VIH (originario de los chimpancés), y comprobar su efecto citopático, (nosotros las hemos venido utilizando en el Servicio de Microbiología del CEMILVET en la preparación de vacunas para la influenza del caballo, paso previo a infectar embriones de pollo, de cuyo líquido amniótico se obtiene el preparado inmunizante después de su inactivación). Veterinaria Militar tiene entre sus cometidos la inspección de instalaciones, la vigilancia de la sanidad ambiental, la desinfección de material de campaña y el control de vectores y plagas, contando con los equipos necesarios para tal fin.

1. Coronel veterinario (retirado), doctor en veterinaria, especialista en microbiología, higiene y sanidad ambiental, diplomado por la Escuela Nacional de Sanidad, profesor de Enfermedades Infecciosas y Zoonosis.
Dirección para correspondencia: dvmgalan@hotmail.com.

Recibido: 09 de marzo de 2023.

Aceptado: 16 de marzo de 2023.

DOI: 10.4321/S1887-85712023000200002.

Como señalábamos más arriba, la enzima polimerasa o transcriptasa que produce este virus es determinante, ya que se necesita para ser traducido a ARN positivo, de este modo, actúa como un ARNm viral, que se traduce en proteínas tempranas por los ribosomas de la célula receptora. Estas proteínas resultantes se dedican directamente a la producción de los elementos estructurales de los nuevos viriones, tales como las proteínas de la nucleocápside; posteriormente, se produciría su gemación a través de la membrana celular, de donde obtiene la envoltura viral. Muchos genes conservan regiones no codificantes de cierta longitud.

No se conoce con certeza la forma en que los *filovirus* se transmiten entre murciélagos o de estos a otros animales, dado que no se han evidenciado de forma clara en los fluidos orales, heces u orina, y los intentos experimentales de transmisión no son del todo concluyentes. Es posible que la liberación del virus en los fómites ocurra de modo intermitente, en niveles muy pequeños o bajo ciertas condiciones fisiológicas, como cuando estos animales tienen crías o durante su gestación. Estos virus aparecen de manera periódica en primates o en personas después de la infección de una fuente externa. Los *Marburgvirus* son endémicos de zonas de África ecuatorial. La mayoría de las infecciones se asociaron a personas que habían visitado cuevas naturales o trabajadores de minas. En España, en 2012, se identificó otro miembro de esta familia de virus, el virus de Lloviu, la Cueva del Lloviu es un espacio protegido de la zona oriental de Asturias, donde se identificaron centenares de murciélagos insectívoros muertos, de donde procede el nombre *Cuevavirus*. Posteriormente, ha sido identificado en Hungría. En estudios experimentales se ha comprobado que los cerdos pueden infectarse por filovirus y eliminarlos de su organismo.

Anteriormente, otros casos de fiebre de Marburg se han producido en personal de laboratorio o personal sanitario, tras autopsias, pinchazos accidentales, etc. En Rodesia (1975), en Kenia (1980, 1987), en laboratorios (1988-1990 en un centro secreto estatal ruso), en 1998-2000, hubo un gran brote en mineros ilegales en la República Democrática del Congo, con 154 casos y 128 muertes. En 2004 y 2005 en Angola, que acabó siendo el mayor brote conocido, con una tasa de mortalidad del 88 %. En 2007, en Uganda, en varios mineros; también en 2008, 2012-2014. En 2022, tres personas se contagiaron y dos murieron en Ghana. La transmisión interhumana se produce por contacto directo con sangre o fluidos corporales, incluso semen de personas infectadas, donde se ha documentado que el virus puede permanecer durante meses. En mujeres infectadas durante el embarazo, persiste en la placenta, líquido amniótico y el feto. También en la leche durante la lactancia. Parece ser que los niños son más susceptibles a la infección que los adultos.

Tras el periodo de incubación de esta enfermedad, con una media de dos a siete días, aparece fiebre alta, cefalea, acompañada de malestar general, mialgias y conjuntivitis; hacia el tercer día, cursa con dolor abdominal y diarrea acuosa grave, calambres, náuseas y vómitos; se instaura un rápido debilitamiento del paciente con letargo, ojos hundidos, y alteraciones mentales. En la primera semana aparece linfadenopatía cervical y enantema en amígdalas y paladar, equimosis, petequias y hematomas. Es característica la aparición de un exantema no pruriginoso que afecta a rostro y cuello y se extiende a las extremidades. Se pro-

duce sangrado nasal, hemoptisis y hematemesis, así como hemorragias en encía y/o vagina. Finalmente, se instaura un síndrome de fallo multiorgánico y se produce la muerte del enfermo en un porcentaje muy alto de los casos.

En los enfermos que sobreviven son comunes las complicaciones, como orquitis y atrofia testicular, caída del cabello, alteraciones psicóticas, uveítis, anorexia, pancreatitis y miocarditis. La analítica revela trombocitopenia, leucopenia, AST y ALT elevadas. Además del daño directo sobre los tejidos, hay que añadir la permeabilidad vascular debida a la acción directa del agente, que se ve mediada por la liberación de citoquinas, como interleuquinas, interferón α y β , y por desajuste de la cascada de coagulación, así como la propia respuesta inmunitaria del hospedador, que impide la eliminación del virus debido a la infección de macrófagos y monocitos.

Son comunes las necrosis focales del hígado, donde se localizan cuerpos eosinófilos en los hepatocitos, similares a los cuerpos de Councilman que se observan en la fiebre amarilla. También hay necrosis focales en pulmones, órganos linfoides, riñones, ovarios y testículos. Existen otras enfermedades que no son producidas por virus, como la malaria, fiebre tifoidea, disentería bacteriana, leptospirosis, rickettsiosis, etc., y esto se debe considerar, sobre todo al inicio de la enfermedad, para establecer un correcto diagnóstico diferencial.

Los métodos de diagnóstico más utilizados en laboratorios especializados son pruebas serológicas como ELISA y determinación de anticuerpos por IFI; reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) con retrotranscriptasa. En centros con nivel de bioseguridad 4 se pueden utilizar cultivos celulares, seroneutralización y estudios con microscopía electrónica.

No existe tratamiento específico contra esta enfermedad, solo de soporte: electrolitos, aporte de O_2 , mantenimiento de la presión sanguínea, etc. Se han ensayado algunas vacunas y otras están en fase de desarrollo, mediante la utilización de otros virus modificados genéticamente a los que se insertan genes del Marburg. Algunas parece que han resultado eficaces en monos tras su infección experimental.

Entre las medidas de prevención y control de esta fiebre hemorrágica, hay que destacar que su manejo debe ser en un nivel de seguridad 4 de contención, con uso estricto de equipos de protección individual, gafas y mascarillas, doble guante y ropa protectora desechable, desinfección escrupulosa del material utilizado y aislamiento estricto de los enfermos. Seguimiento y cuarentenas para el personal de contacto y/o sospechoso, mucha precaución en el manejo de cadáveres, así como cremación de los fallecidos, sus fómites y ropas, evitando la costumbre de tocarlos, algo habitual en las zonas endémicas. Fomentar medidas de higiene y lavado frecuente con agua y jabón.

En la actualidad no hay tratamientos específicos autorizados para el virus de Marburg, podrían ensayarse algunos antivirales que se han utilizado en estudios clínicos, como el Remdesivir y Favipiravir, quizás el segundo sea más interesante, se encuentra en fase experimental. Se trata de un derivado de la pirazinamida y actúa inhibiendo la acción de la RNA polimerasa. Hace tres años se concedió autorización para el desarrollo de dos vacunas, una de ellas contiene un virus modificado para que exprese proteínas de filovirus, pero aún no se ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos.