

Infecciones por Ébolavirus y Marburgvirus

*Enfermedad por el virus del Ébola y
de Marburgo, Fiebre hemorrágica
del Ébola y de Marburgo, Fiebre
hemorrágica africana*

Última actualización: Agosto de
2014



the Center for
Food Security
& Public Health

IOWA STATE UNIVERSITY®

College of Veterinary Medicine
Iowa State University
Ames, Iowa 50011
Phone: 515.294.7189
Fax: 515.294.8259
cfsph@iastate.edu
www.cfsph.iastate.edu



INSTITUTE FOR
INTERNATIONAL
COOPERATION IN
ANIMAL BIOLOGICS

Iowa State University
College of Veterinary Medicine
www.cfsph.iastate.edu/IICAB/

Importancia

Los virus del Ébola y de Marburgo son patógenos que no son comprendidos totalmente y causan enfermedades graves, frecuentemente mortales, en los seres humanos y en los primates no humanos. Estas enfermedades se conocen como fiebres hemorrágicas del Ébola y de Marburgo respectivamente por los síntomas más dramáticos en casos graves. En la actualidad, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y algunos otros grupos prefieren las denominaciones “Enfermedad del virus del Ébola” o “Enfermedad del virus de Marburgo”.

La mayoría de las especies de virus del Ébola y la única especie conocida de virus de Marburgo aparecen en África. La evidencia actual indica que los hospedadores reservorio son probablemente los murciélagos, aunque otros animales y los seres humanos son hospedadores incidentales. Los seres humanos aparentemente se infectan con el virus de Marburgo en cuevas o minas que alojan a los murciélagos, mientras que las infecciones por virus del Ébola se suelen asociar a la manipulación de tejidos de primates no humanos infectados y otras especies. Una vez que ingresa en una población humana, el virus se puede propagar de persona a persona. Algunas epidemias afectan a cientos de personas, especialmente cuando se produce la transmisión nosocomial debido a que los suministros médicos o los procedimientos de enfermería de contención son inadecuados, o cuando no se detectan los brotes durante períodos prolongados. Aunque la tasa de mortalidad varía, los virus más patogénicos pueden matar hasta un 90 % de las personas infectadas. Las opciones de tratamiento suelen ser limitadas, y generalmente consisten en cuidados paliativos. Las epizootias en gorilas y chimpancés son igualmente graves, y pueden amenazar la supervivencia de estas especies en estado silvestre. Aparentemente otros mamíferos silvestres, entre ellos los antílopes duiker, mueren durante los brotes.

Una especie, el *ébolavirus Reston*, aparece en Filipinas. Este virus no parece afectar a los seres humanos, aunque algunas personas pueden presentar seroconversión. No obstante, puede causar enfermedad mortal en primates no humanos. Entre 1989 y 1996, se aisló el *ébolavirus Reston* repetidamente en centros de cuarentena para primates en EE.UU. e Italia; a excepción de un caso, todos los monos infectados habían sido importados de un único lugar en Filipinas. Nunca se descubrió el origen del virus, pero aparentemente no se han exportado monos infectados desde el cierre de este lugar en 1997. Sin embargo, en 2008 se descubrió el *ébolavirus Reston* en cerdos durante un brote excepcionalmente grave de síndrome respiratorio y reproductivo porcino (SRRP) en Filipinas. Recientemente, también se detectó este virus en cerdos con SRRP en China. En función de los estudios experimentales, el *ébolavirus Reston* por sí sólo no parece causar enfermedad en los cerdos, aunque aún no se han evaluado sus efectos durante la coinfección con otros patógenos. Las pruebas acumuladas indican que los virus del Ébola o sus parientes también pueden aparecer en otros lugares, pero no se conoce con certeza la importancia clínica de estos virus para los seres humanos y los animales domésticos.

Etiología

Las fiebres hemorrágicas del Ébola y de Marburgo son causadas por miembros de los géneros *Ébolavirus* y *Marburgvirus*, respectivamente. Los nombres de estos virus han sufrido varios cambios taxonómicos desde su descubrimiento, entre ellos nuevos cambios que fueron aceptados oficialmente en 2013. Actualmente, el género *Ébolavirus* contiene cinco cepas virales reconocidas: *ébolavirus Zaire*, *ébolavirus Sudán*, *ébolavirus del Bosque Tai* (conocido anteriormente como *ébolavirus Costa de Marfil*), *ébolavirus Reston* y *ébolavirus Bundibugyo*. El nombre común para el único virus en cada una de estas especies es virus del Ébola (anteriormente *ébolavirus Zaire*), virus Sudán (anteriormente *ébolavirus Sudán*), virus del Bosque Tai (anteriormente *ébolavirus Costa de Marfil*), virus Reston (anteriormente *ébolavirus Reston*) y virus Bundibugyo. *Marburgvirus* contiene una sola especie, *marburgvirus Marburgo* (anteriormente *marburgvirus del Lago Victoria*), y dos virus individuales, virus de Marburgo y virus Ravn, dentro de esta especie.

Infecciones por Ébolavirus y Marburgvirus

Recientemente se sugirió la inclusión entre los filovirus de un tercer género, *Cuevavirus*, (especie *Lloviu cuevavirus*; virus Lloviu) descubierto durante un brote de neumonía viral entre los murciélagos de Schreiber (*Miniopterus schreibersii*) en Europa. Se sabe muy poco acerca del virus Lloviu. Hasta la fecha no se ha aislado en cultivos ni detectado en otras especies.

Especies afectadas

Se cree que los murciélagos son los hospedadores reservorio de los filovirus, y aparentemente son portadores asintomáticos de estos virus. Se han detectado anticuerpos contra los ébolavirus y/o ARN viral en varias especies de murciélagos en África, con tasas elevadas de seroprevalencia en varias especies de murciélagos frugívoros. Hasta la fecha todos los estudios examinaron la presencia de *ebolavirus Zaire* y *ebolavirus Reston* en los murciélagos, pero es probable que estos animales sean portadores de otros ébolavirus. Fuera de África se detectaron anticuerpos contra el *ebolavirus Reston* en una especie de murciélago frugívoro (*Rousettus amplexicaudatus*) en Filipinas. El murciélago frugívoro egipcio (*Rousettus aegyptiacus*) que habita en las cavernas parece ser el principal hospedador del *marburgvirus Marburgo*, aunque se han encontrado pruebas de infección en otros murciélagos frugívoros e insectívoros. El *marburgvirus Marburgo* es el único filovirus, hasta la fecha, que fue verdaderamente aislado de los tejidos de murciélagos en estado silvestre.

También podrían existir otros hospedadores reservorio o amplificadores. En 1998, se detectó ARN del *ebolavirus Zaire* en seis ratones (*Mus setulosus* y de la especie *Praomys*) y una musaraña (*Sylvisorex ollula*), y se sugirieron estas especies como posibles huéspedes reservorio. No obstante, los resultados no fueron confirmados por otros grupos y el aislamiento del virus fracasó. Experimentos recientes indican que los cerdos podrían transmitir algunos ébolavirus, entre ellos el *ebolavirus Reston* y el *ebolavirus Zaire*.

Los filovirus africanos (todos los filovirus excepto el *ebolavirus Reston*) causan enfermedades graves tanto en los primates no humanos como en algunos otros animales. Aunque no existe evidencia formal para establecer un factor causal en algunas especies, los brotes de ébolavirus han estado relacionados con informes de animales muertos o moribundos, entre ellos gorilas (*Gorilla gorilla*), chimpancés (*Pan troglodytes*), mandriles (especie de *Mandrillus*), guenones (especie de *Cercopithecus*) y otros primates no humanos, además de antílopes duiker (una especie de antílope del bosque, *Cephalophus dorsalis*), potamoqueros de río (potamoqueros rojos, *Potamochoerus porcus*) y otros animales. Los intentos para aislar los ébolavirus o detectar el ARN del virus tuvieron éxito en chimpancés, gorilas y antílopes duiker. Se han registrado anticuerpos contra estos virus en primates no humanos, entre ellos mandriles, driles (especie de *Mandrillus*),

babuinos (especie de *Papio*), monos colobos (*Colobus badius*), guenones, chimpancés y gorilas. No se han informado enfermedades o muertes inusuales en animales domésticos durante los brotes de virus del Ébola en África. Un estudio detectó anticuerpos en perros, pero no encontró pruebas virológicas de infección. No se encontraron virus durante el muestreo limitado de bovinos, ovejas, cabras y cerdos vivos durante los brotes y aún no se han realizado pruebas serológicas en estos animales. Las especies que se pueden infectar de manera experimental incluyen a primates no humanos, cerdos y cobayos. Otros roedores de laboratorio también se usan como modelos para enfermedades en seres humanos, pero en condiciones normales no son susceptibles a los virus silvestres excepto por inoculación parenteral y cuando son muy jóvenes (por ejemplo, los ratones lactantes hasta 8 días de vida).

Además de los murciélagos, se ha detectado el *ebolavirus Reston* en primates no humanos (por ejemplo, los macacos cynomolgus, *Macaca fascicularis*), que contraen enfermedades, y los cerdos domésticos. Se desconoce si las poblaciones de cerdos pueden mantener el *ebolavirus Reston*. El *marburgvirus Marburgo* afecta a los primates no humanos. Recientemente se encontraron anticuerpos contra los filovirus en orangutanes de Borneo (*Pongo pygmaeus*) en Indonesia.

Potencial zoonótico

El *ebolavirus Zaire*, el *ebolavirus Sudán*, el *ebolavirus Bundibugyo* y el *ebolavirus del Bosque Tai* pueden causar enfermedades graves en los seres humanos, aunque raras veces se documentaron infecciones por el virus del Bosque Tai. Aparentemente el *ebolavirus Reston* no es patogénico para los seres humanos, pero las personas pueden presentar seroconversión después de la exposición a primates no humanos o cerdos infectados.

Distribución geográfica

El *ebolavirus Zaire*, el *ebolavirus Sudán*, el *ebolavirus Costa de Marfil* y el *ebolavirus Bundibugyo* son endémicos en parte de África al sur del desierto del Sahara. Las enfermedades en seres humanos causadas por estos virus se han registrado principalmente en el centro y oeste de África, y generalmente se relacionan con los bosques tropicales. Aunque se han documentado brotes en una cantidad limitada de países, los estudios serológicos en murciélagos y otros animales indican que algunos virus podrían tener una distribución más amplia.

Se ha detectado el *marburgvirus Marburgo* en murciélagos, primates no humanos y/o seres humanos desde África oriental hasta el borde occidental del Congo. La enfermedad en seres humanos parece ser más frecuente en África oriental, aunque se registró un brote en Angola. Un caso registrado en Sudáfrica se podría haber contagiado en Zimbabwe. Esporádicamente se han observado casos importados en seres humanos en otras áreas, entre ellas Europa y América del Norte. En décadas recientes, estos

Infecciones por Ébolavirus y Marburgvirus

casos se han registrado principalmente entre viajeros que regresan de África, pero en 1967 se produjo un brote importante de fiebre hemorrágica de Marburgo en Alemania y Yugoslavia entre trabajadores de laboratorio que estuvieron expuestos a tejidos de monos verdes (o vervet) importados (*Cercopithecus aethiops*).

El *ébolavirus Reston* aparece en Filipinas. Éste y otros filovirus también podrían existir en otros lugares. En el año 2014 se detectó el *ébolavirus Reston* en cerdos durante un brote de SRRP en China. Se han detectado anticuerpos contra los filovirus en varias especies de murciélagos frugívoros en China y Bangladesh, y 18 % de los orangutanes sanos de Borneo (*Pongo pygmaeus*) en establecimientos de rehabilitación resultaron seropositivos en la isla Kalimantan, Indonesia. Los brotes en primates no humanos importados en los Estados Unidos e Italia fueron erradicados.

Transmisión

Aún no se conoce con certeza la forma en que los filovirus se transmiten entre murciélagos o de los murciélagos a otros animales. Aunque estos virus se pueden encontrar en los tejidos y la sangre de los murciélagos, por lo general parecen estar ausentes en las secreciones o excreciones tales como los fluidos orales, la orina y las heces (aunque se encontró el virus en las heces de un murciélago infectado de manera experimental) y los intentos para inocular murciélagos mediante la exposición de las membranas mucosas orales y respiratorias al virus fracasaron. Es posible que la liberación del virus en las secreciones y excreciones ocurra de manera intermitente, en niveles muy bajos y/o bajo ciertas condiciones fisiológicas. Existen algunas pruebas de que la transmisión puede ocurrir cuando los murciélagos tienen crías. Se han registrado cambios estacionales en la prevalencia del ARN del *marburgvirus Marburgo* en especímenes juveniles tardíos de murciélago frugívoro egipcio, con picos durante la temporada de nacimiento dos veces al año. Estos picos parecen coincidir con un riesgo mayor de infección en los seres humanos. Además, la probabilidad de ser seropositivos es mayor en los murciélagos frugívoros gestantes que en las hembras no gestantes.

Los filovirus aparecen periódicamente en los primates no humanos o en las personas después de la infección de una fuente externa. La mayoría de las infecciones por el *marburgvirus Marburgo* en los seres humanos se han relacionado con la transmisión dentro de cuevas, probablemente de murciélagos infectados, aunque algunas personas se infectaron por exposición a los tejidos de primates no humanos en el laboratorio. Es probable que algunos virus del Ébola se contagien directamente de los murciélagos; no obstante, los seres humanos frecuentemente se enferman después de manipular las carcasas de animales encontrados en el bosque, especialmente primates no humanos y antílopes duiker. La sangre, las secreciones y excreciones, y los tejidos de estos

animales pueden contener el virus infeccioso. Se ha informado que los filovirus sobreviven durante cierto tiempo en la sangre y en los tejidos a temperatura ambiente, y se pueden transmitir en fomites, especialmente aquellos que están contaminados con sangre. En los hospedadores incidentales se cree que los filovirus ingresan al cuerpo principalmente a través de las membranas mucosas y las heridas en la piel. Aunque la transmisión por artrópodos es posible en teoría, la mayoría de los autores señalan que es poco probable.

Una vez que los virus del Ébola y de Marburgo infectan a los seres humanos, se pueden propagar de persona a persona. La sangre puede contener el virus en grandes cantidades y contaminar el medio ambiente si los pacientes tienen hemorragias. Además, estos virus se encuentran en muchas secreciones y excreciones que no están visiblemente contaminadas con sangre, entre ellas la saliva, las lágrimas, la leche materna, el semen y las heces. La orina puede ser una de las fuentes del virus, pero durante un brote no se detectó el *ébolavirus Zaire* en la orina de los pacientes. Se ha registrado transmisión por aerosoles en algunos primates no humanos infectados de manera experimental, aunque aparentemente el virus no se propagó con facilidad entre las jaulas en otros estudios. Aunque teóricamente las personas podrían infectarse por esta vía, los aerosoles no parecen tener importancia durante los brotes en seres humanos. Los filovirus desaparecen de la sangre y de la mayoría de los tejidos después de la fase aguda de la enfermedad. Aun así, podrían persistir durante cierto tiempo en algunos sitios “inmuno-privilegiados” tales como los testículos y posiblemente la cámara anterior del ojo. En un paciente, el *marburgvirus Marburgo* aparentemente se contagió por vía sexual, 13 semanas después de la aparición de la enfermedad. También se aisló el *ébolavirus Zaire* del semen de un paciente convaleciente hasta 82 días después de la aparición de los signos clínicos, y mediante la RT-PCR durante hasta 91 días. También se aisló este virus en la leche de una paciente convaleciente, 15 días después de la aparición de la enfermedad, y es posible que se transmita a un bebé lactante. Aún no se conoce con certeza la efectividad con la que los filovirus se contagian por contacto casual durante las fases tempranas de la enfermedad, pero no se ha registrado transmisión en algunos casos, y el aislamiento de las personas infectadas resultó suficiente para detener los brotes en África.

El grado de transmisión entre primates no humanos durante los brotes en estado silvestre es un tema controvertido; no obstante, la evidencia actual indica que estos virus no se propagan de manera eficaz, y es improbable que los primates no humanos actúen como hospedadores de mantenimiento. La propagación del virus probablemente dependa del grado de interacción entre los miembros de la población, además de la infectividad de los fluidos corporales y las carcasas. No se ha estudiado a la mayoría de las demás especies (por ejemplo, los antílopes duiker), pero se está investigando el papel de los cerdos

Infecciones por Ébolavirus y Marburgvirus

domésticos. Los lechones inoculados con *ébolavirus Zaire* eliminaron el virus en los fluidos orales y nasales, y pudieron infectar a los lechones cercanos. También se detectó el ARN viral en las muestras rectales y en la sangre. Los lechones transmitieron el virus a macacos *cynomolgus* alojados en la misma habitación, posiblemente a través de microgotas y/o aerosoles. Algunos de los cerdos inoculados con el *ébolavirus Reston* también eliminaron el virus en las secreciones nasofaríngeas, la orina y/o los hisopados rectales. El *ébolavirus Reston* había desaparecido de la sangre y los tejidos un mes después de la infección. Aún no se ha establecido si se puede producir una transmisión sostenida de ébolavirus en las poblaciones de cerdos.

Desinfección

Se ha informado que tanto los ébolavirus como los marburgvirus son susceptibles al hipoclorito de sodio, el glutaraldehído, la beta-propiolactona, el ácido acético al 3 % (pH 2.5), el formaldehído y el paraformaldehído. Las diluciones recomendadas de hipoclorito de sodio pueden variar según el uso. También se han probado eficazmente el hipoclorito de calcio, el ácido peracético, el metanol, el éter, el desoxicolato de sodio y algunos otros agentes contra los ébolavirus. Además, los filovirus se pueden inactivar mediante la luz ultravioleta, la radiación gamma, el calor a 60 °C (140 °F) durante 30 a 60 minutos, o hervir durante 5 minutos.

Infecciones en animales

Período de incubación

La inoculación experimental de filovirus en primates no humanos suele causar signos clínicos después de 3 a 5 días, aunque se ha informado que el período de incubación puede llegar a 16 días en algunos animales. Los cerdos presentaron fiebre 4 días después de la inoculación con el *ébolavirus Zaire*.

Signos clínicos

Los primates no humanos se ven seriamente afectados por los filovirus. Con frecuencia los chimpancés y gorilas silvestres aparecen muertos. Los signos clínicos que se observan en animales silvestres moribundos (de varias especies) durante los brotes de virus del Ébola incluyen vómitos, diarrea, pérdida de pelo y emaciación, además de sangrado de las fosas nasales. No se conoce con certeza si todos estos signos están asociados con las infecciones por los filovirus o si algunos se deben a otras enfermedades. Durante el brote de *ébolavirus Reston* en Virginia en 1989, los signos clínicos en monos *cynomolgus* incluyeron anorexia, inflamación de los párpados, aumento del lagrimeo, descarga nasal, tos y esplenomegalia. La fiebre, las hemorragias subcutáneas, la epistaxis y/o la diarrea sanguinolenta fueron menos frecuentes. Los signos clínicos más frecuentes en el establecimiento exportador fueron los signos respiratorios y la diarrea, mientras que las

hemorragias fueron poco comunes (1 % de los animales). Los primates no humanos infectados de manera experimental con filovirus pueden presentar fiebre, anorexia, vómitos, diarrea, disnea, esplenomegalia y pérdida de peso. La erupción cutánea es frecuente pero puede estar ausente en algunas especies o en animales inoculados por ciertas vías. Los síntomas hemorrágicos pueden incluir petequias, sangrado en el tracto gastrointestinal o sangrado de las heridas por punción y las membranas mucosas. El shock e hipotermia son seguidos de muerte poco tiempo después. Las especies africanas de virus del Ébola suelen ser más patogénicas que el *ébolavirus Reston*: los signos clínicos son más graves, las hemorragias son más comunes y la tasa de mortalidad más elevada.

Los lechones (aproximadamente 5 a 6 semanas de vida) inoculados con el *ébolavirus Zaire* mostraron fiebre y síntomas respiratorios, que derivaron en disnea, anorexia y letargo, mientras que otros lechones de menor edad inoculados con el mismo virus mostraron síntomas menos graves. Los cobayos infectados con virus de primates obtenidos sin pasajes pueden mostrar fiebre y pérdida de peso, pero se recuperan. En esta especie, únicamente se observa enfermedad grave en animales infectados con virus después de un pasaje seriado y adaptado a los cobayos. No se han registrado signos clínicos en murciélagos silvestres infectados, y los murciélagos infectados de manera experimental permanecen asintomáticos.

El *ébolavirus Reston* aparentemente no causa enfermedades en los cerdos inoculados de manera experimental. No obstante, se ha detectado este virus en cerdos con síndrome respiratorio y reproductivo porcino en Filipinas y China, y se desconoce si el virus puede exacerbar otras enfermedades o predisponer a los animales a otras infecciones. El brote de SRRP en Filipinas fue excepcionalmente grave, pero coincidió con otros brotes causados por virus atípicos del SRRP. Estos cerdos también estuvieron infectados con circovirus porcino tipo 2.

Lesiones post mortem

En la necropsia se pueden observar petequias, equimosis y hemorragias francas. Las hemorragias pueden aparecer en cualquier órgano, pero son especialmente comunes en el tracto gastrointestinal, los riñones y los espacios pleural, pericárdico y peritoneal. El hígado y el bazo aparecen inflamados y friables, y el hígado puede tener un aspecto gravemente reticulado y descolorido. Otras posibles lesiones incluyen neumonía intersticial, nefritis y erupción maculopapular, además de necrosis del hígado, el tejido linfóide, la corteza adrenal o el epitelio pulmonar.

Las lesiones macroscópicas en los cerdos jóvenes infectados de manera experimental con *ébolavirus Zaire* fueron consolidación pulmonar y agrandamiento de los ganglios linfáticos asociados con el pulmón, con hemorragias leves en algunos casos. El atrio derecho presentó hemorragias en algunos animales, pero no se

Infecciones por Ébolavirus y Marburgvirus

determinó bien la causa de esta lesión. Se registraron lesiones leves en los pulmones y ganglios linfáticos en lechones asintomáticos infectados con *ébolavirus Reston*, pero no se pueden atribuir a este virus con certeza.

Pruebas de diagnóstico

Las infecciones por filovirus se pueden diagnosticar mediante la detección de antígenos con un ensayo de captura de antígenos ELISA o inmunotinción, o mediante la detección de ARN viral con ensayos RT-PCR. Los virus del Ébola y de Marburgo se pueden aislar en muchas líneas celulares, entre ellas las células Vero y Vero E6 (es probable que los virus de los cerdos no muestren efecto citopático en las líneas celulares Vero hasta el segundo o tercer pasaje). La microscopía electrónica puede identificar las partículas del virus, que poseen una apariencia pleomórfica filamentosa particular en los tejidos. En los primates, los filovirus se encuentran en altas concentraciones en el hígado, el bazo, los pulmones, los ganglios linfáticos y la piel. Se han tomado muestras del hígado, el bazo, los músculos y la piel de carcasas de animales silvestres en buen estado para control mediante RT-PCR. En algunos casos, este ensayo puede detectar el ARN del virus del Ébola en los huesos de animales en descomposición. El aislamiento del virus es más difícil: datos sin publicar indican que los animales en descomposición en los bosques africanos pueden contener el virus infeccioso únicamente durante 3 o 4 días después de la muerte. En los murciélagos, se han encontrado filovirus en tejidos tales como el hígado y el bazo, y en algunos casos en la sangre.

Las pruebas serológicas incluyen los ensayos de inmunofluorescencia indirecta (IFI) y ELISA, pero las pruebas de neutralización son poco confiables en el caso de los filovirus. Pueden producirse reacciones cruzadas. Se puede utilizar la inmunotinción en la investigación.

Tratamiento

Debido a que la mayoría de las infecciones por filovirus son graves y frecuentemente mortales tanto en seres humanos como en primates no humanos, se suele sacrificar a los animales infectados.

Control

Notificación de la enfermedad

Se debe notificar inmediatamente sobre los animales que pudieran estar infectados con los virus del Ébola o el *marburgvirus Marburgo* para proteger a los seres humanos que podrían estar expuestos y ayudar a controlar el brote.

Prevención

La cuarentena de los primates no humanos durante la importación protege a los seres humanos y a los demás primates sanos contra la exposición a los filovirus. Para prevenir la exportación del *ébolavirus Reston*, el gobierno de Filipinas ha prohibido la exportación de monos silvestres

y ha establecido un período de cuarentena para los primates criados en cautiverio. Durante los brotes, los animales sospechosos y expuestos deben ser aislados, y sacrificados después de confirmar la enfermedad. Se necesitan procedimientos estrictos de control de la infección para evitar la transmisión del virus en fomites. Durante el diagnóstico y las actividades de erradicación; la prevención de la exposición humana es fundamental ya que los seres humanos resultan gravemente afectados por la mayoría de los filovirus.

Aún no se han establecido medidas para prevenir la infección de porcinos con el *ébolavirus Reston*, pero las medidas normales de bioseguridad deberían ser útiles. No se debe permitir el contacto de cerdos con murciélagos o primates no humanos.

Morbilidad y mortalidad

En África, se han registrado altas tasas de mortalidad en las poblaciones de gorilas, chimpancés y antílopes duiker durante algunas epidemias humanas de virus del Ébola. También se han informado primates muertos y moribundos, además de potamoqueros de río y otras especies. Los brotes en animales silvestres pueden aparecer de manera repentina y pueden causar muertes generalizadas en un área pero tener poco o ningún impacto en otras regiones. El efecto en las poblaciones locales puede ser grave. Se calcula que la población de gorilas y antílopes duiker bajó aproximadamente 50% en una reserva, mientras que la población de chimpancés descendió un 88 % durante otro brote. Un estudio calculó una mortalidad de 90 a 95 % (5000 animales) en una población de gorilas. No se realiza la inoculación experimental de gorilas o chimpancés, pero la mortalidad puede ser muy alta en otros primates no humanos inoculados con filovirus africanos. Las infecciones en macacos inoculados con el *ébolavirus Zaire* son casi siempre mortales, pero los animales inoculados con el *ébolavirus Sudán* pueden sobrevivir. También se han registrado anticuerpos en algunas poblaciones de primates silvestres, lo cual indica que algunos animales pueden recuperarse o son resistentes a la enfermedad. En un estudio, ninguno de los 145 chimpancés y mandriles nacidos en cautiverio tenían anticuerpos contra los virus del Ébola, pero 13 % de los chimpancés, 3 % de los mandriles, 7 % de los gorilas, 4 % de los babuinos y 1 % de los guenones nacidos en estado silvestre fueron seropositivos.

El *ébolavirus Reston* también tiene una tasa de letalidad elevada entre los primates susceptibles en cautiverio. Durante el primer brote reconocido, murió un 82 % de los monos cynomolgus en un centro de cuarentena en EE.UU. (Una complicación es que estos monos también estaban infectados con el virus de la fiebre hemorrágica simia, que es patógena para esta especie.) La infección experimental de monos cynomolgus causó una tasa de letalidad superior al 80 %. La tasa de mortalidad fue de 14 % en el establecimiento exportador de origen de estos monos, mientras que en establecimientos similares en

Infecciones por Ébolavirus y Marburgvirus

Filipinas se registró una mortalidad promedio de 2 %. Se detectaron antígenos virales en 32 % de los monos muertos o moribundos y en 4 % de los monos sanos en este lugar. No se descubrió el origen de la infección, pero los primates importados de Filipinas estaban libres del virus después que se cerró el establecimiento exportador infectado en 1997. No obstante, se detectó el *ébolavirus Reston* en cerdos domésticos en Filipinas en 2008 durante la investigación de un brote de SRRP. La seroprevalencia al *ébolavirus Reston* fue alta (70 %) entre los cerdos en las granjas afectadas, pero no se detectaron anticuerpos en los cerdos provenientes de un área que no fue afectada por la enfermedad. Se informaron tasas altas de morbilidad y mortalidad en los cerdos enfermos infectados con ambos virus, pero los cerdos inoculados solamente con el *ébolavirus Reston* permanecieron asintomáticos. En cerdos, actualmente se han descrito infecciones por el *ébolavirus Zaire* únicamente en animales infectados de manera experimental menores a dos meses de vida. La enfermedad parece ser más grave en lechones de más edad que en los animales de un mes de vida, los cuales sobrevivieron en su totalidad en un experimento.

Infecciones en seres humanos

Período de incubación

Resulta difícil establecer el período exacto de incubación para las infecciones por filovirus ya que en la mayoría de los casos no se conoce con certeza o no se describe el momento de la exposición. Algunos cálculos señalan un rango potencial de 2 a 21 días, con síntomas que suelen aparecer en un plazo de 4 a 10 días. Los primeros signos aparecieron después de 3 a 13 días en una cantidad limitada de casos en los que se desconoce el momento de la exposición. Los cálculos del período promedio de incubación durante los brotes oscilaron entre 6 y 13 días, y algunas veces varían aún en el mismo brote.

Signos clínicos

El *marburgvirus Marburgo*, el *ébolavirus Zaire*, el *ébolavirus Sudán* y el *ébolavirus Bundibugyo* aparentemente causan enfermedades similares, aunque la gravedad de la enfermedad y los síndromes más prevalentes pueden variar según el virus. Únicamente se ha publicado una infección por el *ébolavirus del Bosque Tai*, que fue descrita como grave y hemorrágica, y similar a otras infecciones por virus del Ébola. La información publicada sobre signos clínicos durante los brotes es limitada; no obstante, los primeros síntomas fueron descritos como inespecíficos y similares a los de la gripe, con fiebre alta, escalofríos, dolor de cabeza, malestar grave y dolores musculares o dolor generalizado, seguidos de dolor abdominal, náusea, vómitos y diarrea. Puede aparecer erupción maculopapular, eritematosa y no pruriginosa que puede producir escamas finas en el rostro, el torso y las extremidades. Se ha informado que la disfagia, la faringitis

y la congestión de la conjuntiva son comunes. Un resumen clínico describió un exudado de color grisáceo en la faringe, algunas veces con gránulos de color claro blanquecino similares a la tapioca en el paladar blando. Se han mencionado otras lesiones de la mucosa, tales como glositis, gingivitis y lesiones similares a las del herpes labial. El debilitamiento suele ser rápido y se puede observar dolor generalizado. Las mujeres embarazadas pueden abortar. Los cambios frecuentes en los parámetros de laboratorio incluyen leucopenia (en la fase temprana) y trombocitopenia, además de un aumento de las enzimas hepáticas. Se ha informado que algunos pacientes muestran una remisión leve antes de empeorar, mientras que otros se recuperan sin mostrar signos más graves.

Después de algunos días, los pacientes pueden mostrar otros síntomas, entre ellos signos neurológicos, disnea y signos de aumento de la permeabilidad vascular, especialmente inyección conjuntival y edema. También se pueden observar tendencias hemorrágicas leves a graves. En los casos leves, esto se puede limitar a hematomas, sangrado de encías, epistaxis, petequias y/o exudado leve en los sitios de venopunción. En los casos graves, los pacientes tienen hemorragias del tracto gastrointestinal u otros sitios. Se puede observar hemorragia masiva en los casos mortales. Otros signos graves incluyen trastornos metabólicos, deshidratación grave, coagulopatía difusa, shock e insuficiencia multiorgánica. Aunque muchos pacientes mueren, algunos comienzan a recuperarse después de una o dos semanas. Durante la convalecencia, que puede ser lenta, las complicaciones registradas incluyen dolor articular, uveítis, sordera, orquitis, hepatitis recurrente, mielitis transversa, pericarditis y trastorno mental (por ejemplo, psicosis). Las infecciones secundarias pueden aparecer en esta fase, y la piel frecuentemente se descama en la zona de la erupción. Se debe tener en cuenta que por lo general las descripciones de los síndromes causados por los filovirus se limitan a los casos graves observados en hospitales y que probablemente no se observen los casos más leves.

A diferencia de otros filovirus, el *ébolavirus Reston* parece ser patógeno para los seres humanos. Se puede observar seroconversión sin síntomas.

Pruebas de diagnóstico

Las fiebres hemorrágicas del Ébola y de Marburgo se pueden diagnosticar mediante la detección de antígenos con un ensayo de captura de antígenos ELISA o inmunotinción, o mediante la detección de ARN viral con ensayos RT-PCR. Se han descrito métodos de amplificación isotérmica mediada por lazo mediante transcriptasa inversa. También se puede utilizar el aislamiento del virus (aunque sólo se encuentra disponible en unos pocos lugares) y la microscopía electrónica podría resultar útil. En los seres humanos, la detección de los filovirus se realiza de manera más confiable en la sangre (incluido el suero) durante la fase aguda de la enfermedad, pero también se pueden

Infecciones por Ébolavirus y Marburgvirus

encontrar en los fluidos orales y en algunos casos en la orina, la leche materna, el semen, el líquido del segmento anterior del ojo y otros fluidos corporales, y en muchos tejidos, entre ellos la piel. Se pueden realizar biopsias de piel post mortem. Los ensayos serológicos incluyen las pruebas ELISA y de inmunofluorescencia indirecta (IFI), pero las pruebas de neutralización son poco confiables. Debido a las graves consecuencias de un error en el diagnóstico (entre ellos los falsos positivos), se deben utilizar varias técnicas para confirmar la infección siempre que sea posible.

Tratamiento

En la actualidad, el tratamiento estándar consiste en tratamiento paliativo, lo cual incluye mantener el volumen de sangre y el equilibrio electrolítico, además de analgésicos y cuidados habituales de enfermería.

Aún no se ha demostrado la seguridad y eficacia de un tratamiento específico en seres humanos, pero se han probado medicamentos experimentales, vacunas y anticuerpos monoclonales contra filovirus en animales, con distintos grados de éxito en los primates no humanos. Estos tratamientos experimentales son variados y pueden tener como objetivo la inhibición de la replicación del virus y/o su ingreso a las células, el tratamiento de las alteraciones de la coagulación o la sepsis, o el desarrollo de las respuestas inmunitarias. La mayoría de los tratamientos experimentales fueron probados muy temprano en el período de incubación, pero algunos mostraron resultados alentadores cuando se iniciaron hasta 2 días después de la exposición o hasta después de la aparición de los primeros signos clínicos (por ejemplo, leve aumento de la temperatura). Algunos medicamentos llegaron a los ensayos clínicos de fase I en seres humanos, que son las primeras pruebas para establecer si los agentes son seguros para su uso en seres humanos.

Control

Notificación de la enfermedad

Las normas internacionales de salud requieren que las naciones informen inmediatamente los síndromes de fiebre hemorrágica aguda a la OMS, sin esperar la identificación del agente causal. Los casos sospechosos de fiebres hemorrágicas del Ébola y de Marburgo en seres humanos deben ser notificados al servicio de salud pública de la nación de inmediato, para prevenir la transmisión y cooperar con el diagnóstico y el manejo de casos. En los Estados Unidos, los casos son notificados a los departamentos de salud pública y al Departamento de Patógenos Especiales de los CDC.

Prevención

En África, las infecciones por virus del Ébola suelen estar relacionadas con la exposición a los tejidos al matar animales silvestres. Debido a que no se conoce el rango total de hospedadores, se deben evitar todos los animales

silvestres enfermos y muertos (incluso su uso para la alimentación). Para evitar la infección causada por animales que podrían estar infectados pero que aún no muestran signos clínicos obvios, se debe utilizar buena higiene personal en la manipulación o preparación de la carne, y ésta debe estar bien cocida. El control de las muertes y enfermedades en animales silvestres podría proporcionar una alerta temprana para prevenir epidemias humanas, pero no se han observado tales muertes en todos los brotes en seres humanos.

Las infecciones por el *marburgvirus Marburgo* se han relacionado con cuevas, minas y murciélagos que viven en cuevas, pero aún se desconoce el medio de transmisión de los murciélagos a los seres humanos. Si no se puede evitar el contacto (por ejemplo, en casos de exposición ocupacional), se deben utilizar equipos de protección personal y una buena higiene. Algunas cuevas fueron cerradas después de detectar casos humanos.

Las epidemias humanas se pueden detener mediante el aislamiento de pacientes en instalaciones con procedimientos de enfermería de contención y medidas estrictas para el control de la infección. Los trabajadores de la salud deben utilizar el equipo de protección personal actualmente recomendado por los expertos (por ejemplo, guantes, batas, máscaras, protección para los ojos y otros elementos) para prevenir la exposición a la sangre y otros fluidos. Las prácticas de enterramiento deben evitar todo tipo de contacto con el cuerpo o los fomites. Durante la convalecencia, se debe tener en cuenta la posibilidad de exposición durante la lactancia o las relaciones sexuales. Se han encontrado virus del Ébola en la leche 15 días después de la aparición de la enfermedad (aunque se desconoce el período máximo de eliminación del virus) y en el semen durante mucho más tiempo. Se recomienda la abstinencia sexual durante al menos tres meses después de la recuperación.

No se conocen casos de seres humanos afectados por el *ébolavirus Reston*. Como precaución, se debe evitar la manipulación o el consumo de tejidos de los animales infectados. Se deben utilizar una buena higiene y equipo de protección personal adecuado al manipular estos animales o sus tejidos.

Morbilidad y mortalidad

Las enfermedades causadas por los filovirus aparecen como casos aislados, grupos reducidos de casos o brotes grandes que pueden afectar a cientos de personas. Aparentemente algunos brotes tienen su origen en una sola persona mientras que en otros se han informado casos de transmisión múltiple. Las actividades de alto riesgo incluyen la matanza de animales silvestres y las visitas a cuevas y minas. Los brotes se pueden propagar por transmisión a miembros de la familia y a otros contactos cercanos a través de la transmisión nosocomial, el autotratamiento poco seguro en el hogar, las prácticas funerarias y otras vías. Los trabajadores de la salud corren

Infecciones por Ébolavirus y Marburgvirus

mayores riesgos debido a que los suministros hospitalarios son escasos en algunas áreas donde surgen enfermedades por filovirus, y las prácticas de enfermería de contención pueden resultar inadecuadas. Otros factores que contribuyen a propagar la enfermedad incluyen la baja disponibilidad de atención médica, la renuencia a consultar a un profesional médico y la dificultad para diferenciar algunos casos de otras enfermedades graves, especialmente en las fases tempranas. Como consecuencia, algunos brotes fueron identificados meses después de su inicio.

En África se informan brotes de fiebre hemorrágica del Ébola de manera periódica, generalmente durante la temporada lluviosa. La cantidad de brotes notificados aumentó debido a una mayor incidencia o a un mejor reconocimiento de la enfermedad. Sólo recientemente se reconoció que la fiebre hemorrágica de Marburgo es un problema grave y recurrente en los seres humanos. Esta enfermedad fue reconocida por primera vez en 1967 durante un brote en trabajadores de laboratorio expuestos a tejidos de primates infectados. Sólo se describieron seis casos durante las tres décadas siguientes, tres casos en viajeros a África y tres en sus contactos. No obstante, en 1998 este virus causó una epidemia que afectó a cientos de personas en la República Democrática del Congo (RDC). Este brote se relacionó con una mina en la que posteriormente se descubrieron murciélagos infectados. Durante la epidemia se aislaron varias cepas virales distintas, lo cual indica que el virus se introdujo repetidamente en la población a través de mineros infectados. Este brote también dejó al descubierto un patrón de fiebre hemorrágica en la mina que se remontaba a 1987 o antes, y se encontró un sobreviviente de un brote anterior que poseía anticuerpos contra este virus. En los años 2004-2005, se registró otro brote considerable en Angola, un país en el que se pensaba que no existía el *marburgvirus Marburgo*. A diferencia del anterior, este brote aparentemente comenzó con una sola persona y se propagó por transmisión de persona a persona. Desde entonces se han informado varios casos adicionales en mineros o viajeros que visitaron las cuevas.

Las tasas de letalidad suelen ser elevadas en el caso de los filovirus africanos, y el pronóstico es malo en los pacientes que contraen enfermedades graves. Se cree que el *ébolavirus Zaire* es el virus más patógeno, con tasas de letalidad que oscilan entre 44 % y 88 % durante los brotes en África. El *ébolavirus Sudán* parece ser menos virulento y se calcula que la tasa de letalidad es de 41 a 65 %, (o de 26 a 54 %, según los casos incluidos). No obstante, se han registrado mayores tasas de mortalidad en pequeños grupos de individuos que no recibieron tratamiento. Se informó una tasa de letalidad de 36 % en el único brote conocido provocado por el *ébolavirus Bundibugyo*, mientras que en el caso de la fiebre hemorrágica de Marburgo la tasa varía ampliamente. Durante el brote en el laboratorio causado por el *marburgvirus Marburgo* en Europa en 1967 fue de 22 a 23 % y de 50 % en los 6 casos registrados entre 1967 y

1994. Sin embargo, la tasa de letalidad puede haber llegado hasta un 83 % (56 % en los casos confirmados en laboratorio) durante el brote en la RDC, y se informó que fue de 88 % en Angola. Se desconoce si las tasas de letalidad más elevadas se relacionan con filovirus más virulentos (o cepas de estos virus), dosis más altas del virus, desnutrición y enfermedad simultáneas, o la disponibilidad y calidad de la atención médica.

Aún se desconoce si los filovirus africanos pueden causar infecciones leves o asintomáticas. Los informes de anticuerpos y respuestas inmunitarias mediadas por células a filovirus en personas sin antecedentes de enfermedad hemorrágica por virus del Ébola y de Marburgo indican que dichas infecciones son posibles. Las tasas de seroprevalencia suelen ser mayores en grupos que tienen más contacto con animales silvestres o que viven en ecosistemas rurales de bosque. No obstante, algunos casos sin hemorragias pueden haber sido diagnosticados incorrectamente como otras enfermedades, tales como la malaria, que también puede ser grave. Las reacciones cruzadas con otros virus también pueden presentar problemas en las pruebas serológicas. En particular, pueden existir filovirus desconocidos en África (y otros lugares) que sean menos patógeno o no patógenos para los seres humanos.

La seroconversión al *ébolavirus Reston* es posible, pero no parece ser frecuente. En Filipinas, las tasas de seroprevalencia fueron de 1 % o inferiores en personas que estuvieron expuestas a primates no humanos o cerdos infectados. Todas las muestras positivas con exposición a primates provinieron de personas relacionadas con el único establecimiento exportador conocido que haya alojado animales infectados.

Recursos en Internet

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ebola Hemorrhagic Fever

<http://www.cdc.gov/vhf/ebola/>

CDC. Marburg Hemorrhagic Fever

<http://www.cdc.gov/vhf/marburg/>

Public Health Agency of Canada. Pathogen Safety Data Sheets

<http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/index-eng.php>

Wisconsin Primate Research Center. Primate Info Net.

<http://pin.primate.wisc.edu/>

World Health Organization (WHO). Ebola virus disease

<http://www.who.int/csr/disease/ebola/en/>

WHO. Marburg virus disease

<http://www.who.int/csr/disease/marburg/en/>

Referencias

Infecciones por Ébolavirus y Marburgvirus

- Ajemia J, Farnon EC, Tshioko F, Wamala JF, Byaruhanga E, Bwire GS, Kansime E, Kagirita A, Ahimbisibwe S, Katunguka F, Jeffs B, Lutwama JJ, Downing R, Tappero JW, Formenty P, Amman B, Manning C, Towner J, Nichol ST, Rollin PE. Outbreak of Marburg hemorrhagic fever among miners in Kamwenge and Ibanda Districts, Uganda, 2007. *J Infect Dis*. 2011;204 Suppl 3:S796-9.
- Ajelli M, Merler S. Transmission potential and design of adequate control measures for Marburg hemorrhagic fever. *PLoS One*. 2012;7(12):e50948.
- Allela L, Boury O, Pouillot R, Délicat A, Yaba P, Kumulungui B, Rouquet P, Gonzalez JP, Leroy EM. Ebola virus antibody prevalence in dogs and human risk. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:385-90.
- Amman BR, Carroll SA, Reed ZD, Sealy TK, Balinandi S, Swanepoel R, Kemp A, Erickson BR, Comer JA, Campbell S, Cannon DL, Khristova ML, Atimnedi P, Paddock CD, Crockett RJ, Flietstra TD, Warfield KL, Unfer R, Katongole-Mbidde E, Downing R, Tappero JW, Zaki SR, Rollin PE, Ksiazek TG, Nichol ST, Towner JS. Seasonal pulses of Marburg virus circulation in juvenile *Rousettus aegyptiacus* bats coincide with periods of increased risk of human infection. *PLoS Pathog*. 2012;8(10):e1002877.
- Ascenzi P, Bocedi A, Heptonstall J, Capobianchi MR, Di Caro A, Mastrangelo E, Bolognesi M, Ippolito G. Ebolavirus and Marburgvirus: insight the Filoviridae family. *Mol Aspects Med*. 2008;29:151-85.
- Barrette RW, Metwally SA, Rowland JM, Xu L, Zaki SR, Nichol ST, Rollin PE, Towner JS, Shieh WJ, Batten B, Sealy TK, Carrillo C, Moran KE, Bracht AJ, Mayr GA, Sirios-Cruz M, Catbagan DP, Lautner EA, Ksiazek TG, White WR, McIntosh MT. Discovery of swine as a host for the Reston ebolavirus. *Science*. 2009;325(5937):204-6.
- Baskin GB. Pathology of nonhuman primates. *Primate Info Net*. Wisconsin Primate Research Center; 2002. Feb. Available at: <http://www.primare.wisc.edu/pin/pola6-99.html>. * Accessed 23 Oct 2002.
- Bausch DG, Nichol ST, Muyembe-Tamfum JJ, Borchert M, Rollin PE, Sleurs H, Campbell P, Tshioko FK, Roth C, Colebunders R, Pirard P, Mardel S, Olinda LA, Zeller H, Tshomba A, Kulidri A, Libande ML, Mulangu S, Formenty P, Grein T, Leirs H, Braack L, Ksiazek T, Zaki S, Bowen MD, Smit SB, Leman PA, Burt FJ, Kemp A, Swanepoel R; International Scientific and Technical Committee for Marburg Hemorrhagic Fever Control in the Democratic Republic of the Congo. Marburg hemorrhagic fever associated with multiple genetic lineages of virus. *N Engl J Med*. 2006;355:909-19.
- Bausch DG, Towner JS, Dowell SF, Kaducu F, Lukwiya M, Sanchez A, Nichol ST, Ksiazek TG, Rollin PE. Assessment of the risk of Ebola virus transmission from bodily fluids and fomites. *J Infect Dis*. 2007;196:S142-7.
- Becquart P, Wauquier N, Mahlaköiv T, Nkoghe D, Padilla C, Souris M, Ollomo B, Gonzalez JP, De Lamballerie X, Kazanji M, Leroy EM. High prevalence of both humoral and cellular immunity to Zaire ebolavirus among rural populations in Gabon. *PLoS One* 2010;5:e9126.
- Bermejo M, Rodríguez-Teijeiro JD, Illera G, Barroso A, Vilà C, Walsh PD. Ebola outbreak killed 5000 gorillas. *Science*. 2006;314:1564.
- Borchert M, Mutyaba I, Van Kerkhove MD, Lutwama J, Luwaga H, Bisoborwa G, Turyagaruka J, Pirard P, Ndayimirije N, Roddy P, Van Der Stuyft P. Ebola haemorrhagic fever outbreak in Masindi District, Uganda: outbreak description and lessons learned. *BMC Infect Dis*. 2011;11:357.
- Bowen ET, Platt GS, Simpson DI, McArdell LB, Raymond RT. Ebola haemorrhagic fever: experimental infection of monkeys. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1978;72:188-91.
- Bray M, Murphy FA. Filovirus research: knowledge expands to meet a growing threat. *J Infect Dis*. 2007;196:S438-43.
- Brauburger K, Hume AJ, Mühlberger E, Olejnik J. Forty-five years of Marburg virus research. *Viruses*. 2012;4(10):1878-927.
- Breman JG, Piot P, Johnson KM. The epidemiology of Ebola hemorrhagic fever in Zaire, 1976. In: Pattyn S, editor. *Proceedings of an international colloquium on Ebola virus infection and other hemorrhagic fevers; 1977 Dec 6-8: Antwerp, Belgium*. Elsevier/North Holland Biomedical Press; Amsterdam: 1978.
- Carrion R Jr, Ro Y, Hoosien K, Ticer A, Brasky K, de la Garza M, Mansfield K, Patterson JL. A small nonhuman primate model for filovirus-induced disease. *Virology*. 2011;420(2):117-24.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Imported case of Marburg hemorrhagic fever - Colorado, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58(49):1377-81.
- Changula K, Kajihara M, Mweene AS, Takada A. Ebola and Marburg virus diseases in Africa: Increased risk of outbreaks in previously unaffected areas? *Microbiol Immunol*. 2014 Jul 17. [Epub ahead of print]
- Chepurmov AA, Dadaeva AA, Kolesnikov SI. Study of the pathogenesis of Ebola fever in laboratory animals with different sensitivity to the virus. *Bull Exp Biol Med*. 2001;132:1182-6.
- Clark DV, Jahrling PB, Lawler JV. Clinical management of filovirus-infected patients. *Viruses*. 2012;4(9):1668-86.
- Dalgard DW, Hardy RJ, Pearson SL, Pucak GJ, Quander RV, Zack PM, Peters CJ, Jahrling PB. Combined simian hemorrhagic fever and Ebola virus infection in cynomolgus monkeys. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 1992;42:152-157.
- Dowell SF, Mukunu R, Ksiazek TG. Transmission of Ebola hemorrhagic fever: a study of risk factors in family members, Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *Commission de Lutte contre les Epidemies a Kikwit. J Infect Dis*. 1999;179(Suppl. 1):S87-S91.
- Drosten C, Götting S, Schilling S, Asper M, Panning M, Schmitz H, Günther S. Rapid detection and quantification of RNA of Ebola and Marburg viruses, Lassa virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Rift Valley fever virus, dengue virus, and yellow fever virus by real-time reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol*. 2002;40:2323-30.
- Eichner M, Dowell SF, Firese N. Incubation period of Ebola hemorrhagic virus subtype Zaire. *Osong Public Health Res Perspect*. 2011;2(1):3-7.
- Enserink M. Infectious diseases. A puzzling outbreak of Marburg disease. *Science*. 2005;308:31-3.
- Feldmann H, Jones SM, Daddario-DiCaprio KM, Geisbert JB, Ströher U, Grolla A, Bray M, Fritz EA, Fernando L, Feldmann F, Hensley LE, Geisbert TW. Effective post-exposure treatment of Ebola infection. *PLoS Pathog*. 2007;3:e2.

Infecciones por Ébolavirus y Marburgvirus

- Feldmann H, Klenk HD. Filoviruses. In: Baron S, editor. Medical microbiology [online]. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1996. Available at: <http://www.gsbs.utmb.edu/microbook/ch072.htm>. * Accessed 11 Oct 2002.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations [FAO]. Animal Production and Health Division [AGA]. Ebola-Reston virus in pigs. FAO AGA; 11 Dec 2008. Available at: http://www.fao.org/ag/againfo/home/en/news_archive/2008_ebola.html. Accessed 16 Dec 2008.
- Friedrich BM, Trefry JC, Biggins JE, Hensley LE, Honko AN, Smith DR, Olinger GG. Potential vaccines and post-exposure treatments for filovirus infections. *Viruses*. 2012;4(9):1619-50.
- Gehring G, Rohrmann K, Atenchong N, Mittler E, Becker S, Dahlmann F, Pöhlmann S, Vondran FW, David S, Manns MP, Ciesek S, von Hahn T. The clinically approved drugs amiodarone, dronedarone and verapamil inhibit filovirus cell entry. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(8):2123-31.
- Groseth A, Feldmann H, Strong JE. The ecology of Ebola virus. *Trends Microbiol*. 2007;15:408-16.
- Günther S, Feldmann H, Geisbert TW, Hensley LE, Rollin PE, Nichol ST, Ströher U, Artsob H, Peters CJ, Ksiazek TG, Becker S, ter Meulen J, Olschläger S, Schmidt-Chanasit J, Sudeck H, Burchard GD, Schmiedel S. Management of accidental exposure to Ebola virus in the biosafety level 4 laboratory, Hamburg, Germany. *J Infect Dis*. 2011;204 Suppl 3:S785-90.
- Hayman DT, Yu M, Cramer G, Wang LF, Suu-Ire R, Wood JL, Cunningham AA. Ebola virus antibodies in fruit bats, Ghana, West Africa. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(7):1207-9.
- Hensley LE, Alves DA, Geisbert JB, Fritz EA, Reed C, Larsen T, Geisbert TW. Pathogenesis of Marburg hemorrhagic fever in cynomolgus macaques. *J Infect Dis*. 2011;204 Suppl 3:S1021-31.
- Hensley LE, Jones SM, Feldmann H, Jahrling PB, Geisbert TW. Ebola and Marburg viruses: pathogenesis and development of countermeasures. *Curr Mol Med*. 2005;5:761-72.
- Hoenen T, Groseth A, Falzarano D, Feldmann H. Ebola virus: unravelling pathogenesis to combat a deadly disease. *Trends Mol Med*. 2006;12:206-15.
- International Committee on Taxonomy of Viruses Universal Virus Database [ICTVdB] Management. *Filoviridae*. Virus taxonomy: 2013 release. EC 45, Edinburgh, July 2013; Email ratification 2014 (MSL #28) [online]. New York: Columbia University; 2013. Available at: <http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>. Accessed .11Aug 2014.
- Johnson BK, Gitau LG, Gichogo A, Tukei PM, Else JG, Suleman MA, Kimani R, Sayer PD. Marburg, Ebola and Rift Valley fever virus antibodies in East African primates. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1982;76: 307-10.
- Johnson ED, Johnson BK, Silverstein D, Tukei P, Geisbert TW, Sanchez AN, Jahrling PB. Characterization of a new Marburg virus isolated from a 1987 fatal case in Kenya. *Arch Virol Suppl*. 1996;11:101-14.
- Klenk H-D, Slenczka W, Feldmann H. Marburg and Ebola viruses. In: Webster RG, Granoff A, editors. Encyclopedia of Virology. Academic Press Ltd; 1995. Available at: <http://www.bocklabs.wisc.edu/eov-ebola.html>. * Accessed 15 Oct 2002.
- Kortepeter MG, Bausch DG, Bray M. Basic clinical and laboratory features of filoviral hemorrhagic fever. *J Infect Dis*. 2011;204 Suppl 3:S810-6.
- Kobinger GP, Leung A, Neufeld J, Richardson JS, Falzarano D, Smith G, Tierney K, Patel A, Weingartl HM. Replication, pathogenicity, shedding, and transmission of Zaire ebolavirus in pigs. *J Infect Dis*. 2011;204(2):200-8.
- Kortepeter M, Christopher G, Cieslak T, Culpepper R, Darling R, Pavlin J, Rowe J, McKee K, Eitzen E, editors. Medical management of biological casualties handbook [online]. 4th ed. United States Department of Defense; 2001. Viral hemorrhagic fevers. Available at: <http://www.vnh.org/BIOCASU/15.html>. * Accessed 24 Oct 2002.
- Ksiazek TG, West CP, Rollin PE, Jahrling JB, Peters CJ. ELISA for the detection of antibodies to Ebola viruses. *J Infect Dis*. 1999;179:S192-8.
- Kurosaki Y, Takada A, Ebihara H, Grolla A, Kamo N, Feldmann H, Kawaoka Y, Yasuda J. Rapid and simple detection of Ebola virus by reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification. *J Virol Methods*. 2007;141:78-83.
- Lahm SA, Kombila M, Swanepoel R, Barnes RF. Morbidity and mortality of wild animals in relation to outbreaks of Ebola haemorrhagic fever in Gabon, 1994-2003. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101:64-78.
- Leffel EK, Reed DS. Marburg and Ebola viruses as aerosol threats. *Biosecur Bioterror*. 2004;2:186-91.
- Lekone PE, Finkenstädt BF. Statistical inference in a stochastic epidemic SEIR model with control intervention: Ebola as a case study. *Biometrics*. 2006;62(4):1170-1177.
- Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, Rouquet P, Hassanin A, Yaba P, Délicat A, Paweska JT, Gonzalez JP, Swanepoel R. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. *Nature*. 2005;438:575-6.
- Leroy EM, Rouquet P, Formenty P, Souquière S, Kilbourne A, Froment JM, Bermejo M, Smit S, Karesh W, Swanepoel R, Zaki SR, Rollin PE. Multiple Ebola virus transmission events and rapid decline of central African wildlife. *Science*. 2004;303:387-90.
- Leroy EM, Telfer P, Kumulungui B, Yaba P, Rouquet P, Roques P, Gonzalez JP, Ksiazek TG, Rollin PE, Nerrienet E. A serological survey of Ebola virus infection in central African nonhuman primates. *J Infect Dis*. 2004;190:1895-9.
- Lucht A, Formenty P, Feldmann H, Gotz M, Leroy E, Bataboukila P, Grolla A, Feldmann F, Wittmann T, Campbell P, Atsangandoko C, Boumandoki P, Finke EJ, Mieth P, Becker S, Grunow R. Development of an immunofiltration-based antigen-detection assay for rapid diagnosis of Ebola virus infection. *J Infect Dis*. 2007;196(2):S184-92.
- MacNeil A, Farnon EC, Morgan OW, Gould P, Boehmer TK, Blaney DD, Wiersma P, Tappero JW, Nichol ST, Ksiazek TG, Rollin PE. Filovirus outbreak detection and surveillance: lessons from Bundibugyo. *J Infect Dis*. 2011;204 Suppl 3:S761-7.

Infecciones por Ébolavirus y Marburgvirus

- MacNeil A, Farnon EC, Wamala J, Okware S, Cannon DL, Reed Z, Towner JS, Tappero JW, Lutwama J, Downing R, Nichol ST, Ksiazek TG, Rollin PE. Proportion of deaths and clinical features in Bundibugyo Ebola virus infection, Uganda. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(12):1969-72.
- Mahanty S, Bray M. Pathogenesis of filoviral haemorrhagic fevers. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:487-98.
- Marsh GA, Haining J, Robinson R, Foord A, Yamada M, Barr JA, Payne J, White J, Yu M, Bingham J, Rollin PE, Nichol ST, Wang LF, Middleton D. Ebola Reston virus infection of pigs: clinical significance and transmission potential. *J Infect Dis*. 2011;204 Suppl 3:S804-9.
- Maruyama J, Miyamoto H, Kajihara M, Ogawa H, Maeda K, Sakoda Y, Yoshida R, Takada A. Characterization of the envelope glycoprotein of a novel filovirus, Iloviu virus. *J Virol*. 2014 Jan;88(1):99-109.
- Mehedi M, Groseth A, Feldmann H, Ebihara H. Clinical aspects of Marburg hemorrhagic fever. *Future Virol*. 2011;6(9):1091-1106.
- Miranda ME, Ksiazek TG, Retuya TJ, Khan AS, Sanchez A, Fulhorst CF, Rollin PE, Calaor AB, Manalo DL, Roces MC, Dayrit MM, Peters CJ. Epidemiology of Ebola (subtype Reston) virus in the Philippines, 1996. *J Infect Dis*. 1999;179:S115-9.
- Miranda ME, Miranda NL. Reston ebolavirus in humans and animals in the Philippines: a review. *J Infect Dis*. 2011;204 Suppl 3:S757-60.
- Morikawa S, Saijo M, Kurane I. Current knowledge on lower virulence of Reston Ebola virus. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2007;30:391-8.
- Murphy FA. Pathology of Ebola virus infection. In: Proceedings of an international colloquium on Ebola virus infection and other hemorrhagic fevers; 1977 Dec 6-8: Antwerp, Belgium. Available at: <http://www.itg.be/ebola/ebola-17.htm>. * Accessed 28 Oct 2002.
- Muyembe-Tamfum JJ, Mulangu S, Masumu J, Kayembe JM, Kemp A, Paweska JT. Ebola virus outbreaks in Africa: past and present. *Onderstepoort J Vet Res*. 2012;79(2):451.
- Negredo A, Palacios G, Vázquez-Morón S, González F, Dopazo H, Moleró F, Juste J, Quetglas J, Savji N, de la Cruz Martínez M, Herrera JE, Pizarro M, Hutchison SK, Echevarría JE, Lipkin WI, Tenorio A. Discovery of an ebolavirus-like filovirus in Europe. *PLoS Pathog*. 2011;7(10):e1002304.
- Nidom CA, Nakayama E, Nidom RV, Alamudi MY, Daulay S, Dharmayanti IN, Dachlan YP, Amin M, Igarashi M, Miyamoto H, Yoshida R, Takada A. Serological evidence of Ebola virus infection in Indonesian orangutans. *PLoS One*. 2012;7(7):e40740.
- Nfon CK, Leung A, Smith G, Embury-Hyatt C, Kobinger G, Weingartl HM. Immunopathogenesis of severe acute respiratory disease in Zaire ebolavirus-infected pigs. *PLoS One*. 2013;8(4):e61904.
- Nkoghe D, Leroy EM, Toung-Mve M, Gonzalez JP. Cutaneous manifestations of filovirus infections. *Int J Dermatol*. 2012;51(9):1037-43.
- Nkoghe D, Padilla C, Becquart P, Wauquier N, Moussavou G, Akué JP, Ollomo B, Pourrut X, Souris M, Kazanji M, Gonzalez JP, Leroy E. Risk factors for Zaire ebolavirus-specific IgG in rural Gabonese populations. *J Infect Dis*. 2011;204 Suppl 3:S768-75.
- Okware S., Omaswa FG, Zaramba S. An outbreak of Ebola in Uganda. *Trop Med Int Health*. 2002;7(12):1068-1075.
- Olival KJ, Hayman DT. Filoviruses in bats: current knowledge and future directions. *Viruses*. 2014;6(4):1759-88.
- Olival KJ, Islam A, Yu M, Anthony SJ, Epstein JH, Khan SA, Khan SU, Cramer G, Wang LF, Lipkin WI, Luby SP, Daszak P. Ebola virus antibodies in fruit bats, Bangladesh. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(2):270-3.
- Olson SH, Reed P, Cameron KN, Ssebide BJ, Johnson CK, Morse SS, Karesh WB, Mazet JA, Joly DO. Dead or alive: animal sampling during Ebola hemorrhagic fever outbreaks in humans. *Emerg Health Threats J*. 2012;5. doi: 10.3402/ehth.v5i0.9134.
- Onyango CO, Opoka ML, Ksiazek TG, Formenty P, Ahmed A, Tukei PM, Sang RC, Ofula VO, Konongoi SL, Coldren RL, Grein T, Legros D, Bell M, De Cock KM, Bellini WJ, Towner JS, Nichol ST, Rollin PE. Laboratory diagnosis of Ebola hemorrhagic fever during an outbreak in Yambio, Sudan, 2004. *J Infect Dis*. 2007;196:S193-8.
- Pan Y, Zhang W, Cui L, Hua X, Wang M, Zeng Q. Reston virus in domestic pigs in China. *Arch Virol*. 2014;159(5):1129-32.
- Paweska JT, Jansen van Vuren P, Masumu J, Leman PA, Grobbelaar AA, Birkhead M, Clift S, Swanepoel R, Kemp A. Virological and serological findings in *Rousettus aegyptiacus* experimentally inoculated with vero cells-adapted hogan strain of Marburg virus. *PLoS One*. 2012;7(9):e45479.
- Perry DL, Bollinger L, White GL. The baboon (*Papio* spp.) as a model of human Ebola virus infection. *Viruses*. 2012;4(10):2400-16.
- Peters CJ, LeDue JW. An introduction to Ebola: the virus and the disease. *J Infect Dis*. 1999;179:ix-xvi.
- Pittalis S, Fusco FM, Lanini S, Nisii C, Puro V, Lauria FN, Ippolito G. Case definition for Ebola and Marburg hemorrhagic fevers: a complex challenge for epidemiologists and clinicians. *New Microbiol*. 2009;32(4):359-67.
- Pourrut X, Délicat A, Rollin PE, Ksiazek TG, Gonzalez JP, Leroy EM. Spatial and temporal patterns of Zaire ebolavirus antibody prevalence in the possible reservoir bat species. *J Infect Dis*. 2007;196:S176-83.
- Pourrut X, Kumulungui B, Wittmann T, Moussavou G, Délicat A, Yaba P, Nkoghe D, Gonzalez JP, Leroy EM. The natural history of Ebola virus in Africa. *Microbes Infect*. 2005;7:1005-14.
- Pourrut X, Souris M, Towner JS, Rollin PE, Nichol ST, Gonzalez JP, Leroy E. Large serological survey showing cocirculation of Ebola and Marburg viruses in Gabonese bat populations, and a high seroprevalence of both viruses in *Rousettus aegyptiacus*. *BMC Infect Dis*. 2009 28;9:159.
- Promed Mail. Ebola-Reston, porcine – Philippines. Dec 11, 2008. Archive Number 20081211.3896. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 15 Jan 2008.
- Promed Mail. Ebola-Reston, porcine – Philippines. Dec 12, 2008. Archive Number 20081212.3910. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 15 Jan 2008.
- Promed Mail. Ebola-Reston, porcine – Philippines. Dec 14, 2008. Archive Number 20081214.3932. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 15 Jan 2008.

Infecciones por Ébolavirus y Marburgvirus

- Public Health Agency of Canada [PHAC]. Pathogen Safety Data Sheet – Ebola virus. Pathogen Regulation Directorate, PHAC; 2010. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/ebola-eng.php>. Accessed 14 Aug 2014.
- Public Health Agency of Canada [PHAC]. Pathogen Safety Data Sheet – Marburg virus. Pathogen Regulation Directorate, PHAC; 2010. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/marburg-eng.php>. Accessed 14 Aug 2014.
- Raabea VN, Borcherta M. Infection control during filoviral hemorrhagic fever outbreaks. *J Glob Infect Dis*. 2012;4(1):69-74.
- Rouquet P, Froment JM, Bermejo M, Yaba P, Délicat A, Rollin PE, Leroy EM. Wild animal mortality monitoring and human Ebola outbreaks, Gabon and Republic of Congo, 2001-2003. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:283-90.
- Saijo M, Niikura M, Ikegami T, Kurane I, Kurata T, Morikawa S. Laboratory diagnostic systems for Ebola and Marburg hemorrhagic fevers developed with recombinant proteins. *Clin Vaccine Immunol*. 2006;13:444-51.
- Sayama Y, Demetria C, Saito M, Azul RR, Taniguchi S, Fukushi S, Yoshikawa T, Iizuka I, Mizutani T, Kurane I, Malbas FF Jr, Lupisan S, Catbagan DP, Animas SB, Morales RG, Lopez EL, Dazo KR, Cruz MS, Olveda R, Saijo M, Oshitani H, Morikawa S. A seroepidemiologic study of Reston ebolavirus in swine in the Philippines. *BMC Vet Res*. 2012;8:82.
- Shoemaker T, MacNeil A, Balinandi S, Campbell S, Wamala JF, McMullan LK, Downing R, Lutwama J, Mbidde E, Ströher U, Rollin PE, Nichol ST. Reemerging Sudan Ebo la virus disease in Uganda, 2011. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(9):1480-3.
- Smither SJ, Nelson M, Eastaugh L, Laws TR, Taylor C, Smith SA, Salguero FJ, Lever MS. Experimental respiratory Marburg virus haemorrhagic fever infection in the common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Int J Exp Pathol*. 2013 Apr;94(2):156-68.
- Spence IM, Gear JH. Marburg virus disease--an indicator case in South Africa. *S Afr Med J*. 1982;62:796.
- Swanepoel R, Leman PA, Burt FJ, Zachariades NA, Braack LE, Ksiazek TG, Rollin PE, Zaki SR, Peters CJ. Experimental inoculation of plants and animals with Ebola virus. *Emerg Infect Dis*. 1996;2:321-5.
- Swanepoel R, Smit SB, Rollin PE, Formenty P, Leman PA, Kemp A, Burt FJ, Grobbelaar AA, Croft J, Bausch DG, Zeller H, Leirs H, Braack LE, Libande ML, Zaki S, Nichol ST, Ksiazek TG, Paweska JT; International Scientific and Technical Committee for Marburg Hemorrhagic Fever Control in the Democratic Republic of Congo. Studies of reservoir hosts for Marburg virus. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:1847-51.
- Taniguchi S, Watanabe S, Masangkay JS, Omatsu T, Ikegami T, Alviola P, Ueda N, Iha K, Fujii H, Ishii Y, Mizutani T, Fukushi S, Saijo M, Kurane I, Kyuwa S, Akashi H, Yoshikawa Y, Morikawa S. Reston Ebolavirus antibodies in bats, the Philippines. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(8):1559-60.
- Timen A, Koopmans MP, Vossen AC, van Doornum GJ, Günther S, van den Berkmortel F, Verduin KM, Dittrich S, Emmerich P, Osterhaus AD, van Dissel JT, Coutinho RA. Response to imported case of Marburg hemorrhagic fever, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2009 Aug;15(8):1171-5.
- Towner JS, Amman BR, Sealy TK, Carroll SA, Comer JA, Kemp A, Swanepoel R, Paddock CD, Balinandi S, Khristova ML, Formenty PB, Albarino CG, Miller DM, Reed ZD, Kayiwa JT, Mills JN, Cannon DL, Greer PW, Byaruhanga E, Farnon EC, Atimmedi P, Okware S, Katongole-Mbidde E, Downing R, Tappero JW, Zaki SR, Ksiazek TG, Nichol ST, Rollin PE. Isolation of genetically diverse Marburg viruses from Egyptian fruit bats. *PLoS Pathog*. 2009; 5(7): e1000536.
- Towner JS, Pourrut X, Albariño CG, Nkogwe CN, Bird BH, Grard G, Ksiazek TG, Gonzalez JP, Nichol ST, Leroy EM. Marburg virus infection detected in a common African bat. *PLoS ONE*. 2007;2:e764.
- Towner JS, Sealy TK, Khristova ML, Albariño CG, Conlan S, Reeder SA, Quan PL, Lipkin WI, Downing R, Tappero JW, Okware S, Lutwama J, Bakamutumaho B, Kayiwa J, Comer JA, Rollin PE, Ksiazek TG, Nichol ST. Newly discovered ebola virus associated with hemorrhagic fever outbreak in Uganda. *PLoS Pathog*. 2008;4:e1000212.
- Vogel G. Infectious disease. Are bats spreading Ebola across sub-Saharan Africa? *Science*. 2014 Apr 11;344(6180):
- Weingartl HM, Embury-Hyatt C, Nfon C, Leung A, Smith G, Kobinger G. Transmission of Ebola virus from pigs to non-human primates. *Sci Rep*. 2012;2:811. doi: 10.1038/srep00811.
- Weingartl HM, Nfon C, Kobinger G. Review of Ebola virus infections in domestic animals. *Dev Biol (Basel)*. 2013;135:211-8.
- Wong G, Qiu X, Olinger GG, Kobinger GP. Post-exposure therapy of filovirus infections. *Trends Microbiol*. 2014;22(8):456-463.
- World Organization for Animal Health (OIE). Immediate notification report. Porcine reproductive and respiratory syndrome. Ref OIE: 7596. Report Date: 10/12/2008, Country: Philippines. Available at: http://www.oie.int/wahis/reports/en_imm_0000007596_20081210_125559.pdf. * Accessed 16 Dec 2008.
- Yuan J, Zhang Y, Li J, Zhang Y, Wang LF, Shi Z. Serological evidence of ebolavirus infection in bats, China. *Virology*. 2012;9:236.
- Zumbrun EE, Bloomfield HA, Dye JM, Hunter TC, Dabisch PA, Garza NL, Bramel NR, Baker RJ, Williams RD, Nichols DK, Nalca A. A characterization of aerosolized Sudan virus infection in African green monkeys, cynomolgus macaques, and rhesus macaques. *Viruses*. 2012;4(10):2115-36.

* Enlace inactivo a partir de 2014