Manifestaciones hematológicas, etiopatogenia y exámenes de laboratorio en la enfermedad por virus Ébola

12 min.

El virus del Ébola produce una enfermedad grave, con una dolencia altamente infecciosa contagiosa y epidémica muy severa, que afecta tanto a animales como a seres humanos, con una tasa de letalidad que puede llegar al 90 %. En el siguiente trabajo nos describen las principales manifestaciones hematológicas, así como algunos aspectos de su etiopatogenia y exámenes de laboratorio útiles en el manejo de estos pacientes.

Dr. Juan Carlos Jaime Fagundo, [I]
Dr. Luis Enílber Céspedes Rosales LE, [II]
Dr. Wilfredo Roque García, [I]
Lic. Yanitza Leiva Perdomo [I]

[I] Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.
[II] Hospital Pediátrico Universitario "William Soler". La Habana, Cuba.
Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoter. 2015;31(4):385-392
Recibido: marzo 24, 2015.
Aceptado: junio 17, 2015.

RESUMEN

La enfermedad por el virus del Ébola es una dolencia con frecuencia fatal, causada por una de las cinco cepas altamente contagiosas de este virus que afecta, tanto a animales como a seres humanos, cuya tasa de letalidad puede llegar al 90 %. Desde su detección se han producido varios brotes, incluido el último en abril de 2014. Una de las manifestaciones más importantes es el síndrome hemorrágico que suele darse en las últimas etapas de la enfermedad, cuadro que no ocurre en todos los pacientes afectados. Se describen las principales manifestaciones hematológicas presentes en esta entidad, así como algunos aspectos de su etiopatogenia y exámenes de laboratorio útiles en el manejo de estos pacientes.

Palabras clave: virus Ébola, brote, manifestaciones hematológicas, fiebre hemorrágica, coagulación intravascular diseminada, linfopenia.

INTRODUCCIÓN

El virus del Ébola es el agente causal de la enfermedad por virus Ébola (EVE), una dolencia altamente infecciosa contagiosa y epidémica muy severa, que afecta tanto a animales como a seres humanos, con una tasa de letalidad que puede llegar al 90 %. Se detectó por vez primera en 1976 en dos brotes simultáneos ocurridos en Nzara (Sudán) y Yambuku (República Democrática del Congo). La aldea en que se produjo el segundo de ellos está situada cerca del río Ébola, lo que da nombre al virus. Desde entonces se han producido varios brotes, incluido el último en abril de 2014, que hasta mediados de mayo de 2015 había causado 11 089 muertes. (1-2)

Se han identificado cinco cepas; cuatro de las ellas son responsables de las altas tasas de mortalidad y se denominan: Zaire, Sudán, Tai Forest, y Bundibugyo, siendo la primera la cepa más letal y la causante del actual brote. (3-4)

Se trasmite al ser humano por animales salvajes y de persona a persona a través de fluidos como: orina, heces fecales, sangre, saliva, sudor, leche materna y semen. Este virus no se transmite por el aire, ni por el agua, ni habitualmente por los alimentos. (5-7)

Cada día resulta más probable que un profesional cubano se encuentre en la situación de diagnosticar o tratar a un paciente sospechoso de Ébola, por lo tanto, resulta esencial el conocimiento de los factores relacionados con su patogenia, y en específico, los trastornos hemorrágicos, que se encuentran entre los más frecuentes. Ello justifica describir las principales manifestaciones hematológicas en los pacientes afectados y abordar algunos aspectos de la etiopatogenia que llevan a estas manifestaciones, así como los exámenes complementarios que pueden resultar de ayuda en estos casos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas están precedidas de un período de incubación de 2 - 21 días, durante el cual no hay transmisión de la enfermedad. Posteriormente se inicia un cuadro abrupto de fiebre, cefalea, dolores articulares y musculares, así como odinofagia, enantema y debilidad. Más adelante hay una progresión de los síntomas que incluyen diarreas, vómitos, dolor epigástrico, hipo, rash y adenopatías, con un cuadro devastador de tipo hemorrágico.

El síndrome hemorrágico suele darse en las últimas etapas de la enfermedad, es decir, entre 24 y 48 horas antes de la muerte, pero a pesar de que esta enfermedad es llamada en muchas ocasiones fiebre hemorrágica, este cuadro

no ocurre en todos los pacientes afectados. Por tal motivo, actualmente se prefiere, en lugar de "fiebre hemorrágica viral de Ébola", el término "Enfermedad por virus Ébola", para denotar que una gran parte de los pacientes nunca desarrollan manifestaciones hemorrágicas. (8,9)

Las principales manifestaciones hemorrágicas están dadas por sangramientos por los sitios de punturas, hemorragia conjuntival, petequias y hemorragia gastrointestinal. También se puede presentar epístaxis y gingivorragia. La coagulación intravascular diseminada (CID) es una manifestación prominente en esta entidad y es la causa fundamental del sangramiento. (9)

En un brote típico de Ébola, entre el 30 y el 50 % de los enfermos presentan este síndrome; sin embargo, en el iniciado a comienzos de 2014 en Guinea - Conakry, este síntoma terminal no fue muy frecuente, lo cual llevó a pensar a raíz de los primeros casos en 1976 en la República Popular del Congo y en Sudán, que el virus responsable tal vez no fuera el Ébola. (9-11)

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

La frecuencia de manifestaciones hemorrágicas durante la EVE justifica un examen de los factores medibles que controlan la hemostasia. Así, se ha encontrado un aumento de los dímeros D en las primeras 24 horas después de la exposición al virus, lo que expresa la presencia de CID de forma temprana y se detecta mayormente en pacientes con un desenlace fatal. (12-14) Los niveles de trombomodulina están elevados en pacientes con resultados fatales y en pacientes con manifestaciones hemorrágicas. (14)

Los niveles del factor activador tisular del plasminógeno (TPA, siglas en inglés) son mayores en los pacientes con viremia que en aquellos que no la tienen. Los niveles de factor tisular (FT) pueden estar dentro de valores normales, pero están aumentados en los pacientes con viremia detectable. En muchos casos, los niveles de FT no se asocian con manifestaciones hemorrágicas o la muerte. (14)

La proteína C activada disminuye en el segundo día, lo que favorece los fenómenos trombóticos al estar disminuida su función. (15) Por su parte, el recuento de plaquetas no comienza a caer hasta tres o cuatro días después de la exposición al virus, lo que sugiere que las plaquetas activadas se adhieren a las células endoteliales.

A medida que la enfermedad progresa, la lesión hepática también puede causar una disminución en los niveles plasmáticos de ciertos factores de la coagulación, lo que conduce a las manifestaciones hemorrágicas. En estos pacientes se hace muy difícil el estudio de los factores plasmáticos, como la medición de los valores de fibrinógeno, los productos de la degradación de la fibrina, el tiempo de protombina y los valores de plaquetas de forma rutinaria, debido a las difíciles condiciones en áreas rurales de África. (14,15) Sin embargo, en algunos casos se ha detectado un aumento de la proteína C reactiva (PCR) y de la ferritina en pacientes con manifestaciones hemorrágicas y resultados fatales, y esta última está relacionada con la viremia, independientemente de la asociación con la hemorragia y la muerte. (14)

Los valores de hemoglobina disminuyen en el curso de la infección, lo que se acentúa cuando aparecen las manifestaciones hemorrágicas. Existe una leucopenia importante con marcada linfopenia (<1 000 cel/mm^3) en los primeros días de la enfermedad. Después de unos días se observa, en muchos casos, una leucocitosis con neutrofilia y la aparición de linfocitos atípicos. En los casos fatales, la leucocitosis persiste hasta la muerte. (15,16)

ETIOPATOGENIA DE LAS MANIFESTACIONES HEMORRÁGICAS

El genoma del Ébolavirus está constituido por siete genes que codifican unas 10 proteínas, suficientes para desencadenar una enfermedad con alta letalidad. En el centro de la desregulación inducida por el Ébola se encuentra una temprana y coordinada actuación de las proteínas VP24, VP30 y VP35, que conduce a niveles elevados de replicación viral, a una inapropiada temporización de la cascada de liberación de linfocinas y a la muerte, tanto de células presentadoras de antígenos, como células efectoras. (17)

En general, los mecanismos por los que este virus causa una enfermedad multisistémica con trastornos severos de la hemostasia, no son bien comprendidos y aunque la replicación viral en los tejidos diana es un factor importante, se han utilizado diversas estrategias que restringen la replicación viral, pero solo logran un retraso en la aparición de la enfermedad letal. (18-19)

Después de penetrar en el cuerpo, fundamentalmente a través de las membranas mucosas o heridas en la piel, el virus infecta diferentes tipos de células. Los macrófagos y las células dendríticas son probablemente las primeras en ser

infectadas y los virus se replican fácilmente dentro de estas células "centinelas", lo que provoca su necrosis y la liberación de un gran número de nuevas partículas virales en el líquido extracelular y así logran una rápida propagación sistémica. (20-21)

La evasión de la respuesta de la inmunidad innata es de tal importancia para los virus, que han desarrollado evolutivamente mecanismos para eludir esta respuesta. El ébola es capaz de inhibir las respuestas de interferón tipo I y II en las células diana, especialmente macrófagos, monocitos y células dendríticas. El resultado final es un defecto en la maduración de las células dendríticas y disminución de la activación y proliferación de las células T, que junto con la apoptosis conduce a la linfopenia característica de la EVE. (22-24)

La diseminación a los ganglios linfáticos es seguida de la propagación a través del torrente sanguíneo a las células del hígado, bazo, timo y otros tejidos linfoides. Además, se ha comprobado que otros tipos de células pueden infectarse, entre ellas, las células endoteliales, fibroblastos, hepatocitos, células de la corteza suprarrenal y células epiteliales. Posteriormente se presenta necrosis multifocal en tejidos de estos órganos antes mencionados. (25-26)

Una de las características fundamentales de este virus son los trastornos de la coagulación y las hemorragias que produce. La CID es la causa fundamental del sangramiento. Esta incluye la activación de la coagulación con la consiguiente deposición generalizada de fibrina en la circulación, contribuye al daño orgánico múltiple y altas tasas de mortalidad. (27-28)

Estudios iniciales sugirieron que la glicoproteína del virus era el principal determinante de la lesión vascular como consecuencia directa sobre las células endoteliales y de esta forma se desencadenaba la diátesis hemorrágica. (29,30) Posteriormente se observó que los defectos de la coagulación presentes en la EVE parecen estar inducidos indirectamente a través de la respuesta inflamatoria del huésped. Los macrófagos infectados por el virus sintetizan factor tisular (FT) y de esta forma se activa la vía extrínseca de coagulación. Las citocinas proinflamatorias también inducen la producción marofágica de FT. (31)

Los mediadores liberados de las células endoteliales activadas que incluyen el óxido nítrico, prostaciclinas, interferones (IFNs), interleucina (IL) - 1, IL - 6 e IL - 8, así como el factor de necrosis tumoral, pueden modular el tono vascular, la trombosis y la inflamación. La ocurrencia simultánea de estos dos estímulos explica el rápido desarrollo y la gravedad de la coagulopatía en la EVE. La proteína C activada está disminuida y debido a su función anticoagulante y profibrinolítica, capaz de inactivar los cofactores Va y VIIIa de la coagulación y al inhibidor del activador del plasminógeno-1, favorece los fenómenos trombóticos. (15,32,33)

La linfopenia que acompaña a la infección no es causada por la infección directa del virus sobre estas células, sino por la apoptosis "del espectador", presumiblemente inducida por mediadores inflamatorios y la pérdida de las señales de apoyo a partir de células dendríticas, debido a la inhibición de IFNs en las células diana, especialmente macrófagos, monocitos y células dendríticas. Esto conlleva a un defecto en la maduración de las células dendríticas y a la disminución de la activación y proliferación de las células T, que junto con la apoptosis conduce a la linfopenia característica de la EVE, lo que favorece las infecciones sobreañadidas que provoca mayores trastornos hematológicos. (25,34,35)

En resumen, actualmente se prefiere el término “Enfermedad por virus Ébola,” en lugar de “fiebre hemorrágica viral de Ébola” para denotar que una gran parte de los pacientes nunca desarrollan manifestaciones hemorrágicas y cuando estas se presentan, ocurre un cuadro muy grave y muchas veces fatal. En el centro de la desregulación inducida por el Ébola se encuentra una temprana y coordinada actuación de diferentes proteínas virales que conduce a niveles elevados de replicación viral. Una de las características fundamentales de este virus son los trastornos de la coagulación y las hemorragias que produce. La CID es la causa fundamental del sangramiento con un cuadro hematológico caracterizado por sangramientos en diferentes niveles, anemia, trombocitopenia y leucopenia con marcada linfopenia.

El conocimiento por parte del personal de la salud de algunos aspectos de la etiopatogenia y de la interpretación de algunos exámenes complementarios útiles en la EVE, permite una mejor actuación frente a los pacientes que son afectados por esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centers for Disease Control and Prevention. 2014 Ebola Outbreak in West Africa. [sitio en Internet] [citado 2015 may 15]. Disponible en: (http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/2014-west-africa/index.html.)
2. Feldmann H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. Lancet. 2011 Mar 5;377(9768):849-62.
3. Hartman AL, Towner JS, Nichol ST. Ebola and Marburg hemorrhagic fever. Clin Lab Med. 2011 Mar;30(1):161-77.
4. World Health Organization. Ebola virus disease in Guinea. [sitio en Internet] [citado 2015 feb 4]. Disponible en: http://www.afro.who.int/en/clusters-a-programmes/dpc/epidemic-a-pandemic-alert-and-response/outbreak-news/4063-ebola-hemorrhagic-fever-in-guinea.html
5. World Health Organization. Ebola virus disease fact sheet. [sitio en Internet] [citado 2015 feb 4]. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/en.
6. Beeching NJ, Fletcher TE, Hill DR, Thomson GL. Travellers and viral hae-morrhagic fevers: what are the risks? Int J Antimicrob Agents. 2010 Nov;36 (Suppl 1):S26-35
7. Centers for Diseases Control and Prevention. Outbreaks chronology: Ebola virus disease [sitio en Internet] [citado 2015 feb 4]. Disponible en: http://www.cdc.gov/vhf/ebola/index.html
8. 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 9;371(15):1418-25.
9. McElroy A. Understanding bleeding in ebola virus disease. Clin Adv Hematol Oncol. 2015 Jan;13(1):29-31.
10. Bah EI, Lamah MC, Fletcher T, Jacob ST, Brett-Major DM, Sall AA, et al. Clinical presentation of patients with Ebola virus disease in Conakry, Guinea. N Engl J Med. 2015 Jan 1;372(1):40-7.

11. Bwaka MA, Bonnet MJ, Calain P, Colebunders R, De Roo A, Guimard Y, et al. Ebola hemorrhagic fever in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: clinical observations in 103 patients. J Infect Dis. 1999 Feb;179 (Suppl 1):S1-7.
12. Geisbert TW, Young HA, Jahrling PB, Davis KJ, Kagan E, Hensley LE. Mechanisms underlying coagulation abnormalities in ebola hemorrhagic fever: overexpression of tissue factor in primate monocytes/macrophages is a key event. J Infect Dis. 2003 Dec 1;188(11):1618-29.
13. Hensley LE, Geisbert TW.The contribution of the endothelium to the development of coagulation disorders that characterize Ebola hemorrhagic fever in primates. Thromb Haemost. 2005 Aug;94(2):254-61.
14. McElroy AK, Erickson BR, Flietstra TD, Rollin PE, Nichol ST, Towner J. Ebola hemorrhagic Fever: novel biomarker correlates of clinical outcome. J Infect Dis. 2014 Aug 15;210(4):558-66.
15. Bray M. Pathogenesis of the viral hemorrhagic fevers. Annu Rev Pathol. 2013 Jan 24;8:411-40.
16. Kortepeter MG, Bausch DG, Bray M. Basic clinical and laboratory features of filoviral hemorrhagic fever. J Infect Dis. 2011;204 (Suppl 3):S810-6.
17. McElroy AK, Akondy RS, Davis CW, Ellebedy AH, Mehta AK, Kraft CS. Human Ebola virus infection results in substantial immune activation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Apr 14;112(15):4719-24.
18. Fabozzi G, Nabel CS, Dolan MA, Sullivan NJ. Ebolavirus proteins suppress the effects of small interfering RNA by direct interaction with the mammalian RNA interference pathway. J. Virol.2011;85: 2512–23.
19. Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. Nat. Rev. Immunol. 2014;14,36-49.
20. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. Br J Haematol. 2010 Apr;145(1):24-33.
21. Mahanty S, Bray M. Pathogenesis of filoviral haemorrhagic fevers. Lancet Infect Dis. 2004 Aug;4(8):487-98.
22. García-Dorival I, Wu W, Dowall S, Armstrong S, Touzelet O, Wastling J, Barr JN. Elucidation of the Ebola virus VP24 cellular interactome and disruption of virus biology through targeted inhibition of host-cell protein function. J Proteome Res. 2014 Nov 7;13(11):5120-35.
23. Misasi J, Sullivan NJ.Camouflage and misdirection: the full-on assault of ebola virus disease.Cell. 2014 Oct 23;159(3):477-86.
24. Mateo M, Reid SP, Leung LW, Basler CF, Volchkov VE. Ebolavirus VP24 binding to karyopherins is required for inhibition of interferon signaling. J. Virol. 2011;84: 1169-75.
25. Bradfute SB, Braun DR, Shamblin JD, Geisbert JB, Paragas J, Garrison A, et al. Lymphocyte death in a mouse model of Ebola virus infection. J Infect Dis. 2007;196 (Suppl 2):S296.
26. Kortepeter MG, Bausch DG, Bray M. Basic clinical and laboratory features of filoviral hemorrhagic fever. J Infect Dis. 2011;204(Suppl 3):S810-S6.
27. Basler CF. Interferon antagonists encoded by emerging RNA viruses. In: Modulation of Host Gene Expression and Innate Immunity by Viruses, Palese P (Ed), Springer, Dordrecht, the Netherlands. 2005. p.197.
28. Kreuels B, Wichmann D, Emmerich P, Schmidt-Chanasit J, de Heer G, Kluge S, et al. A case of severe Ebola virus infection complicated by gram-negative septicemia. N Engl J Med 2014; 371:2394.
29. 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;371:2054.
30. Yang Z, Delgado R, Xu L, Todd RF, Nabel EG, Sanchez A, Nabel GJ. Distinct cellular interactions of secreted and transmembrane Ebola virus glycoproteins. Science. 1998 Feb 13;279(5353):1034-7.
31. Yang Z, Duckers HJ, Sullivan NJ, Sanchez A, Nabel EG, Nabel GJ: Identification of the Ebola virus glycoprotein as the main viral determinant of vascular cell cytotoxicity and injury. Nat Med. 2000 Aug;6(8):886-9.
32. Geisbert TW, Young HA, Jahrling PB, Davis KJ, Larsen T, Kagan E, et al. Pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever in primate models: evidence that hemorrhage is not a direct effect of virus-induced cytolysis of endothelial cells. Am J Pathol. 2003 Dec;163(6):2371-82.
33. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA: Relationship between prostacyclin and nitric oxide in the thrombotic process. Thromb Res Suppl. 1990; XI:3-13
34. Mantovani A, Bussolino F, Dejana E: Cytokine regulation of endothelial cell function. EMBO J. 1992; 6:2591-99
35. Streinu-Cercel A.Ebola virus disease - a global threat. Germs. 2014 Sep 1;4(3):58.

TECIL®

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

ISEsweat Test del Sudor

Revolucionaria técnica inalámbrica, no invasiva, para la medición directa de cloruros.

SCREENING NEONATAL

→ Tripsina | TSH | Fenilalanina | Galactosa | 170HProgesterona | Biotinidasa

→ Tarjetas Reglamentarias para Toma de muestra Neonatal Autorizadas por ANMAT

→ Kits RIA - IRMA - ELISA

→ Equipamiento e Insumos

MP Biomedicals™

BACON

LABORATORIOS BACON S.A.I.C.

Tel +54(11) 4709-0171 | Fax +54(11) 4709-2636

www.bacon.com.ar | ventas@bacon.com.ar