



**Organización
Panamericana
de la Salud**

Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud

Salud Pública Veterinaria
Centro Panamericano de Fiebre Aftosa

AFT: Documento

ENCEFALITIS EQUINAS TRANSMITIDAS POR ARTRÓPODOS

ENCEFALITIS EQUINAS TRANSMITIDAS POR ARTRÓPODOS

Las encefalitis Equina Venezolana, del Este, del Oeste y del Nilo Occidental (EEV, EEE, EEO y ENO respectivamente) son zoonosis transmitidas por mosquitos a humanos y equinos y son mantenidos en la naturaleza en ciclos enzooticos de transmisión entre mosquitos y roedores silvestres o aves que son sus huéspedes naturales. Su circulación es enzootica de estos virus ocurre en áreas geográficas definidas pero tienen capacidad de causar epidemias/epizootias con morbilidad y mortalidad que puede ser importancia significativa.

Los virus de EEV, EEE y EEO pertenecen a la familia *Togoviridae* genero *Alphavirus*. Son virus con envoltura genoma tipo ARN no segmentado y polaridad positiva de aproximadamente 11.5 kb. Los dos tercios del genoma en su terminal 5' codifican para cuatro proteínas no estructurales (nsP1 a nsP4) que conforman un complejo de enzimas requeridas para la replicación viral. El resto del genoma codifica para las proteínas estructurales cápside y glicoproteínas E1 y E2 ⁽²⁾.

Encefalitis Equina Venezolana

Los virus del complejo EEV son clasificados en seis subtipos antigénicos (I a VI), históricamente solo el subtipo I variantes IAB y IC son capaces de producir epidemias/epizootias con una mortalidad hasta el 85% en equinos ⁽¹¹⁾. La variante ID es responsables de pequeños brotes en humanos en zonas rurales de Panamá, Colombia, Venezuela, Ecuador, Perú y Bolivia, mientras que la variante IE es responsable de brotes de la enfermedad en equinos en México, Belize y Guatemala. Los virus del complejo EEV son mantenidos en ciclos enzooticos selváticos en bosques tropicales y subtropicales pantanosos en el Norte, Centro y sur America transmitidos a roedores o aves acuáticas por mosquitos de las especies *Culex melanoconium* ⁽¹⁰⁾; la infección de equinos y humanos puede ocurrir cuando entran en el ciclo enzootico o cuando las condiciones climáticas favorecen la proliferación de mosquitos de diferentes especies amplificándose el ciclo de transmisión dando lugar a epizootias/epidemias (Fig. #1).

Históricamente las epizootias/epidemias de EEV asociadas a la variante IC han estado limitadas a la región noroeste y noreste de Sur America (Venezuela, Colombia Ecuador Perú y Trinidad). Sin embargo entre 1969-1972 ocurrió una gran epizootia/epidemia asociada con la variante 1AB que se extendió desde Guatemala toda Centroamérica hasta el sur de Texas ⁽¹⁰⁾. La última epizootia/epidemia asociada a la variante IC ocurrió en 1995, afectándose la región centro-occidental de Venezuela y la Guajira Colombiana. Durante esta epidemia/epizootia se registraron mas de 100,000 casos humanos en Venezuela y 231,000 casos en

Colombia y mas de 600 muertes en ambos países y un numero incontable de casos en equinos con mas del 85% de muertes ⁽¹¹⁾.

Reportes mas recientes indican que durante la estación lluviosa entre abril y diciembre frecuentemente ocurren pequeños brotes en poblaciones de áreas rurales donde los caballos y burros no vacunados son usados como medio de transporte ⁽⁴⁾.

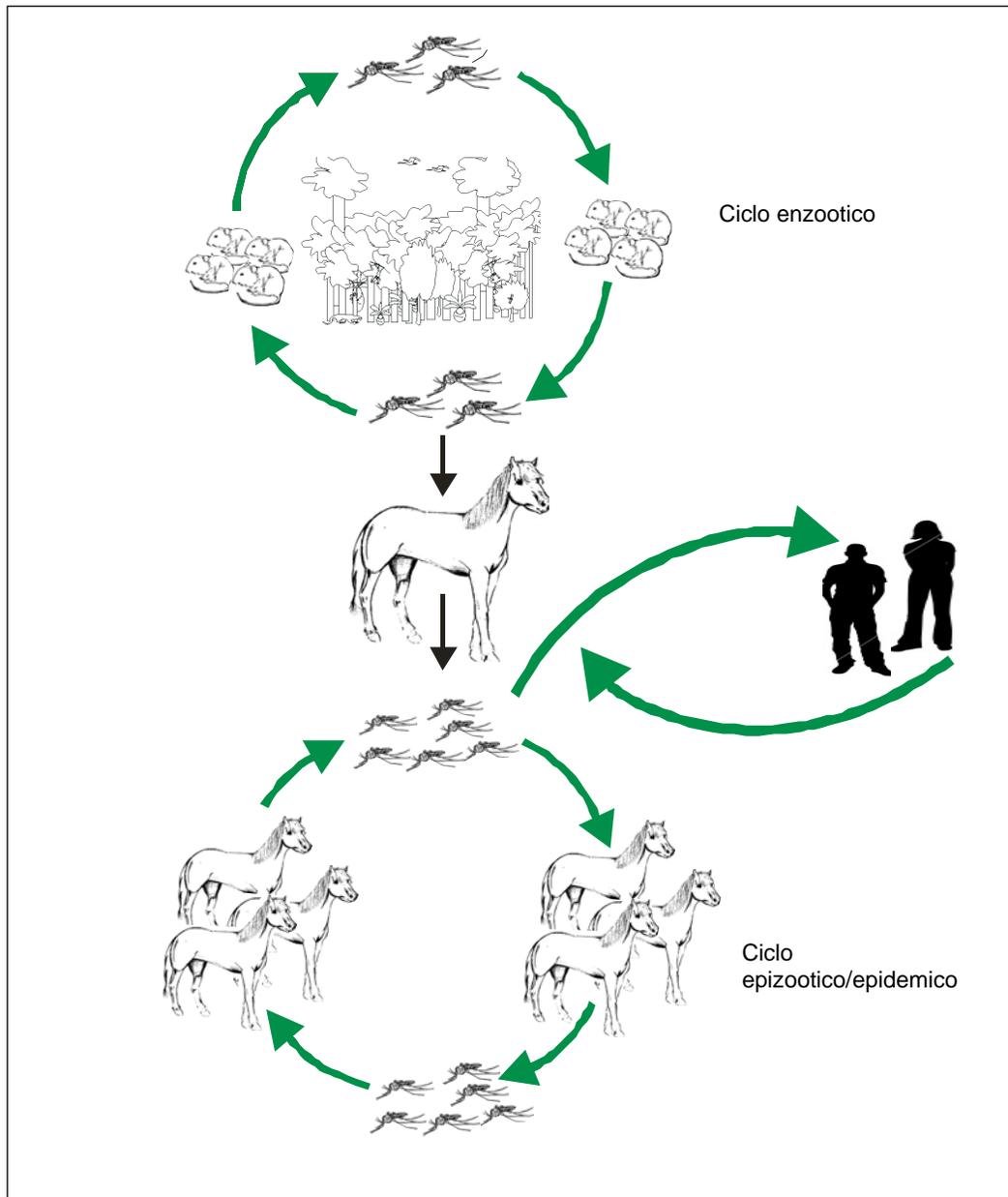


Figura #1 Ciclos de transmisión de la Encefalitis Equina Venezolana

El periodo de incubación de la EEV varia entre 1-5 días, la enfermedad tiene un comienzo súbito con escalofrío, dolor de cabeza, fiebre, dolores musculares y postración, leves movimientos de los ojos y rigidez de la nuca; la astenia, el mareo y el malestar general producen incapacitación del paciente. La temperatura es moderadamente alta acompañada de congestión conjuntival y enrojecimiento facial; pueden estar presentes faringitis linfadenitis cervical y distensión abdominal. Los síntomas disminuyen en pocos días con desaparición de la fiebre pero el dolor de cabeza y la debilidad persisten por varios días ⁽⁹⁾.

Los síntomas neurológicos y encefalitis solo ocurre en un 4-14% de los casos especialmente en niños y ancianos, sin embargo es muy frecuente la somnolencia y los tremores lo que sugieren una leve afección neurológica. De los pacientes hospitalizados con afecciones neurológicas incluyen: 85% niños < de 10 años, 15% de adultos > de 50 años y 1% adultos jóvenes. Los síntomas neurológicos aparecen al final de la enfermedad durante la defervescencia y frecuentemente se asocian con convulsiones, debilidad motora, parálisis y signos específicos de cerebelitos; más de la mitad de los pacientes hospitalizados presentan aumento de la presión intracraneana pero el estupor y coma son menos frecuentes. La mortalidad es del 10 al 25% entre los pacientes hospitalizados con encefalitis y 0,2% de todos los casos sintomáticos. Actualmente no existe un medicamento específico para el tratamiento de la EEV, por lo tanto este se basa en el manejo sintomático y de soporte con anticonvulsivantes, debe monitorearse la ventilación en pacientes con la disminución del nivel de conciencia, igualmente los niveles de sodio y la osmolaridad en suero para minimizar la inflamación del cerebro ⁽⁹⁾.

En equinos la enfermedad producida por EEV es indistinguible a aquella causada por EEE, EEO y ENO excepto en la tasa de mortalidad. El periodo de incubación varía de 2 días a 3 semanas. La enfermedad se caracteriza por un periodo febril inicial que persiste por 24 a 72 horas acompañada de anorexia y depresión y estos pueden ser solamente los signos de la infección en el caso de las EEE, EEO y ENO o presentarse en forma bifásica. Los signos nerviosos pueden incluir: hipersensibilidad, irritabilidad y agresividad, acompañado de ceguera, caminar compulsivo en círculos o cabeceo, parálisis facial, rechinar de dientes, ataxia y paresia del tronco y de los miembros; los signos suelen progresar a una severa depresión el animal tiene la cabeza gacha, el labio inferior y orejas caídas, miembros separados y somnoliento. Al final de la enfermedad el animal permanece echado con parálisis faringea y puede convulsionar, el cuadro evoluciona a un estado comatoso y muerte, la cual ocurre en 2-10 días después del primer signo clínico. La mortalidad puede variar entre 75-100% de los casos que evolucionan a la forma encefálica de la enfermedad ⁽¹⁰⁾.

Encefalitis equina del Este

Los virus de la EEE se han clasificado antigénicamente y genéticamente en dos subtipos: el Norte Americano (NA) y el Sur Americano, los cuales presentan diferencias biológicas importantes en su virulencia y ciclos de transmisión. El subtipo NA es genéticamente más homogéneo y es patógeno para equinos y humanos, mientras que los virus del subtipo SA son genéticamente muy heterogéneos y menos o no virulentos para el humano ⁽⁵⁾. Los virus del subtipo NA son transmitidos en el hemisferio este de Canadá, Estados Unidos, México y el Caribe, la transmisión enzootica y epizootica del subtipo SA se ha descrito desde México hasta Argentina.

La transmisión del virus de la EEE ocurre generalmente en zonas boscosas anegadas siendo el vector principal el mosquito *Culiseta melanura* que transmite el virus a pájaros especialmente faisanes. Otros mosquitos tales como *Aedes sollicitans*, *Aedes vexans*, *Aedes canadiensis* y *Coquillitidea perturbans* sirven de puente para la transmisión a equinos y humanos quienes son huéspedes finales ⁽⁶⁾. (Fig. N° 2).

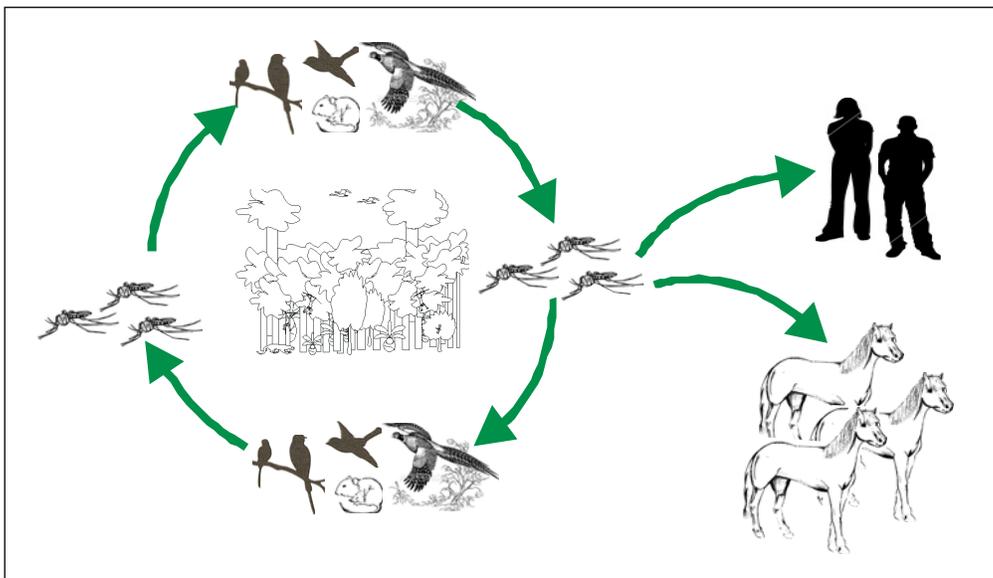


Figura N° 2 Ciclo de Transmisión del virus de la Encefalitis Equina del Este

La transmisión enzootica de los virus del subtipo SA ha sido reportada en México, Guatemala, Honduras, Panamá, Cuba, Colombia, Venezuela, Perú, Guyana y Brasil. La transmisión viral ocurre en zonas boscosas entre mosquitos *Culex melanoconion* y roedores, marsupiales y pájaros y pueden ocurrir epizootias esporádicas ⁽⁶⁾.

Los casos de EEE en Norte America ocurren usualmente entre Julio y Octubre o hasta el comienzo del frío en el otoño mientras que en Florida los casos son reportados a lo largo del año. La mayoría de los casos tiene historia de residir cerca de las áreas enzooticas donde los vectores epizooticos son prevalentes, sin embargo las áreas suburbanas están también a riesgo por el movimiento de pájaros y vectores ⁽⁶⁾.

Los niños y ancianos están más propensos a enfermar; el periodo de incubación varia entre 3-10 días; en niños el cuadro se caracteriza por inicio súbito y evolución rápida de los síntomas neurológicos que conducen al coma y la muerte en un 30-70% de los casos. En algunos niños y adultos puede presentarse un pródromo de varios días antes de más manifestaciones neurológicas, este periodo incluye fiebre, mialgias fotofobia estos síntomas que pueden mejorar pero en pocos días se produce una exacerbación del dolor de cabeza, mareo, vomito letargo, seguido de rigidez de nuca, confusión y convulsiones que conducen al coma en 24 a 48 horas. La fiebre puede ser superior a 39° C los signos de Kernig o de Bruzinski están presentes en la mayoría de los pacientes, otras anomalías como nistagmus, desviación de la pupila, parálisis flácida o espástica y reflejos anormales, el examen radiológico revela edema cerebral e inflamación del SNC, El deterioro neurológico progresa hasta el coma y muerte. Al igual que en la EEV no existe tratamiento específico para la EEE, por lo que este debe basarse en el manejo intensivo del paciente ⁽⁹⁾.

Encefalitis equina del Oeste

El virus de la EEO es responsable de epizootias más o menos extensas en equinos y de epidemias de encefalitis en Norte America y se ha descrito que también ocurre la pampa y zonas del norte de Argentina. La actividad viral se ha reportado en el oeste de Estados Unidos, Canadá, Guyana Brasil, Argentina y Uruguay.

En Norte America el virus es transmitido entre mosquitos *Culex tarsialis*, pájaros especialmente gorriones. El ciclo de transmisión se amplifica debido a la proliferación de mosquitos cuando hay precipitaciones e inundaciones durante la primavera y con frecuencia concurren epidemias de EEO y de encefalitis de San Luis (ESL) el cual también es transmitido en el mismo ciclo enzootico ⁽⁷⁾.

Las infecciones subclínicas son muy frecuentes entre habitantes de las áreas rurales, se estima que la proporción de infecciones aparentes/inaparentes es de 1:58 en niños menores de 4 años y de 1:1.150 en adultos. Estudios de seroprevalencia realizados hace varias décadas demostraron una prevalencia del 20% de anticuerpos para el virus de la EEO, sin embargo esta prevalencia se ha reducido en las últimas décadas debido a los cambios en el uso de la tierra y estilo de vida que han reducido la transmisión y por tanto el riesgo de infección.

En Sur America también se han reportado muy pocos casos a pesar de la vigilancia activa que se implementa durante epizootias en caballos ⁽⁴⁾.

El periodo de incubación varía de 2 a 10 días y la enfermedad tiene un comienzo súbito con dolor de cabeza seguido de decaimiento, escalofrío, fiebre, mialgias y malestar general. Estos síntomas se acentúan en los días siguientes, con vomito, somnolencia, confusión y postración. Los síntomas neurológicos se limitan a debilidad y temblores generalizados especialmente de las manos, labios y lengua. Generalmente la mejoría comienza varios días después de la defervescencia, entre 1 semana a 10 días. Los casos leves de la enfermedad presentan fiebre, dolor de cabeza y fatiga que persiste por varios días o semanas ⁽⁹⁾.

Diagnostico virológico de las EEV, EEE y EEO

Diagnostico virológico de las EEV, EEE y EEO se realiza mediante el aislamiento viral en una variedad de líneas celulares o ratones lactantes a partir sangre LCR o muestras de tejidos. A pesar de su sensibilidad, el uso del aislamiento viral se ve limitado ya que estos virus están asignados a nivel de contención N° 3, por lo que la detección de antígeno por ensayo inmuno enzimático (ELISA) o la amplificación parcial del ácido nucleico viral por RT-PCR son procedimientos rápidos de diagnostico comúnmente empleados en muchos laboratorios.

La detección de anticuerpos clase IgM es el método serológico mas sensible y ampliamente utilizados en la mayoría de los laboratorios. La técnica es relativamente específica y se espera reacciones cruzadas dentro del mismo complejo antigénico. Los anticuerpos IgM son detectados en el suero y/o LCR entre los 7-10 días de la enfermedad en casi todos los casos de encefalitis por alfavirus. Sin embargo los anticuerpos IgM persisten algunos meses después de la infección por lo que la presencia de anticuerpos IgM en el suero del paciente es evidencia de diagnostico presuntivo de la enfermedad; mientras que su producción intratecal es evidencia de una infección reciente ⁽²⁾.

El incremento de 4 veces o mas en el titulo de anticuerpos en sueros pareados del paciente y determinados por las técnicas de inhibición de la hemaglutinación (IHA), inmunofluorescencia (IF) ELISA, fijación de complemento (FC) o neutralización (Nt) confirma una infección reciente. Los anticuerpos medidos por estos procedimientos de laboratorio aumentan en la primera semana de la enfermedad, alcanzando su máximo en 2 a 3 semanas, luego comienzan a declinar en 30 meses y persisten a bajos niveles durante muchos años ⁽²⁾.

Encefalitis del Nilo Occidental

El virus de la ENO pertenece a la familia *Flaviviridae*, genero *Flavivirus*, son virus esféricos con envoltura, genoma ARN simple de polaridad positiva que codifica para 10 proteínas, 3 estructurales y siete no-estructurales. El virión contiene 2 glicoproteínas superficiales

premembrana/membrana (Pr/M) y envoltura (E) responsables de muchas propiedades biológicas del virus como: rango de huéspedes, tropismo por tejidos, replicación, ensamblaje, inducción de respuesta inmunológica ⁽³⁾.

Aunque se ha descrito un solo serotipo del virus de la ENO, este presenta una considerable variación genética. Se han descrito dos cepas pertenecientes a 2 linajes genéticos el linaje I incluye cepas que circulan en África y el Mediterráneo, Sureste de Europa, India y America; mientras que el linaje II agrupa cepas enzooticas en África al sur del Sahara y Madagascar que generalmente no son patogénicas ⁽⁸⁾.

El virus de la ENO es transmitido por mosquitos *Culex* a pájaros que son los huéspedes amplificadores. El virus ha sido aislado de 60 especies diferentes de mosquitos pero al menos 10 especies son consideradas vectores competentes, igualmente se han implicado en el ciclo de transmisión al menos 198 especies de pájaros (Fig. # 3). En Europa la mortalidad de aves es relativamente rara, mientras que es muy alta en Israel y Norte America. EL virus de la ENO puede infectar un gran número de especies animales pero en especial los humanos y caballos son huéspedes finales. Además de la transmisión por artrópodos el virus puede transmitirse vía transfusión de sangre, transplante de órganos, lactancia y la placenta ^(1, 8).

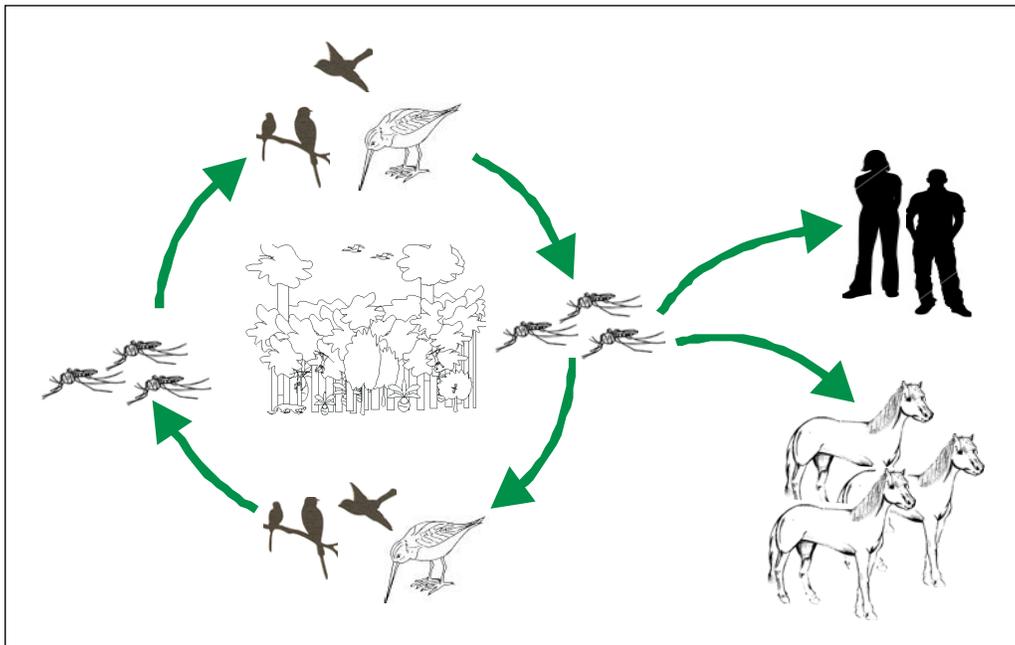


Figura Nº 3 Ciclo de transmisión del virus de la encefalitis del Nilo Occidental

La mayoría de las infecciones en humanos y equinos son asintomáticas, un 20% de los humanos desarrollan un cuadro febril de 3- 6 días de duración caracterizada por fiebre dolor de cabeza, malestar general y puede aparecer una erupción. En 1% de los pacientes progresan hacia la forma neurológica de la enfermedad: encefalitis, meningitis o mielitis, la cual puede ser fatal especialmente en ancianos. Los síntomas neurológicos pueden durar varias semanas y dejar secuelas permanentes. Se ha descrito la parálisis flácida aguda semejante a el Polio como una de las mayores complicaciones neurológicas. También se ha descrito en la literatura casos esporádicos de hepatitis, pancreatitis, miocarditis y enfermedad hemorrágica asociadas con el virus de la ENO ⁽⁹⁾.

Las infecciones en los equinos son comparables a la de los humanos, ya que solo se observa en un pequeño porcentaje de casos de infección, sin embargo aproximadamente el 10% de ellos desarrolla enfermedad neurológica. Los signos neurológicos más comunes son ataxia, parálisis de los miembros posteriores asociada con temblores musculares, fasciculación, etc. En Francia, Italia e Israel ha sido reportado en una mortalidad entre el 20-57% de los casos neurológicos ⁽¹⁾.

El diagnóstico virológico solo es posible en el suero y/o LCR durante la fase febril inicial de la enfermedad. El virus puede aislarse en una variedad de líneas celulares, huevos embrionados y ratones lactantes, sin embargo la amplificación genómica parcial por RP-PCR es el método de diagnóstico más usado por su sensibilidad y rapidez. La detección de anticuerpos IgM en suero y/o LCR es el método de elección para el diagnóstico serológico y el método primario de diagnóstico de la infección debido a la brevedad de la viremia después de iniciado el cuadro clínico. Los anticuerpos IgM son detectados entre 2- 8 días del inicio de las manifestaciones clínicas alcanzan su nivel máximo en 2 semanas y luego decrecen en varias semanas o meses. Se ha reportado la persistencia hasta por 250 días de las IgM para el virus de la ENO en el LCR ^(1,8).

Tratamiento de las encefalitis equinas

Prevención y Control

La vacunación sistemática de población equina conjuntamente con el control de vectores son medidas efectivas para prevenir y controlar la emergencia de brotes de EEV y EEO especialmente en áreas de circulación enzootica. La definición de áreas a vacunar se realiza bajo la dirección de programas de salud animal los Ministerios de Agricultura de cada país, para lo cual los criadores y propietarios de equinos son informados de la situación de la enfermedad, los riesgos que conlleva para la salud de los animales y humanos a fin de que se cumpla con el programa de vacunación establecido ⁽⁴⁾.

En la actualidad se dispone de vacunas monovalente para EEV TC-83 de virus vivo atenuado y la TC-84 de virus inactivado. Igualmente se dispone de una vacuna trivalente de virus inactivado contra EEE, EEO y EEV con resultados satisfactorios en Estados Unidos pero variables en Sur America, debido a la diferencia entre cepas de EEE. ⁽⁴⁾.

Con la emergencia del virus de la ENO en norte America una gran variedad vacunas candidatas se han desarrollado, 2 de ellas están disponibles comercialmente para uso en humano y una inactivada para uso en equinos ⁽¹⁾.

Bibliografia

1. Dauphin G. y Zientara S. Review: West Nile Virus: recent trends in diagnosis and vaccine developments.
2. Kuhn R.J Togaviridae en Field's Virology 2007. B.N Field, D.M. Knipe, P.M. Howley and D.E. Griffin. Capitulo 31, pags: 1002 -1059.
3. Lindenbach, B.D., Thiel H.J. y Rice C.M. Flaviviridae en Field's Virology 2007. B.N Field, D.M. Knipe, P.M. Howley and D.E. Griffin. Capítulos 33 y 34, pags: 1101-1252.
4. Mesa FA., Cardenas JA., y Villasmil LC. 2005. Las encefalitis equinas en la salud publica. Universidad Nacional de Colombia. 1ra Edición.
5. Monath T.P y Tsai T.T. Flaviviruses en Clinical Virology, 2nd edition por D.D, Richman. 2002. Capitulo 51, pags: 1097- 1150.
6. Morris CD. (1989) Eastern equine encephalomyelitis. Monath TP, Ed. The Arboviruses: Epidemiology and Ecology Vol, 3. Boca Raton FL: CRC Press, 1-12.
7. Reisen WK and Monath TP, (1989) Western equine encephalomyelitis. Monath TP, ed. The Arboviruses: Epidemiology and Ecology Vol, 5. Boca Raton FL: CRC Press, 89-137.
8. Roehrig JT, Layton m, Smith P, Campbell GL, Nasci R, and Lanciotti RS. (2002) The emergence of West Nile virus in North America: Ecology, Epidemiology and Surveillance. Current Top. Microbiol and Immunol. 267: 223-240.
9. Tsai, TT. Weaver SC., y Monath T.P. Alphaviruses en Clinical Virology, 2nd edition por D.D, Richman. 2002. Capitulo 53, pags: 1177- 1207.
10. Walton TE, Grayson MA (1989) Venezuelan equine encephalomyelitis. Monath TP, ed. The Arboviruses: Epidemiology and Ecology Vol, 4. Boca Raton FL: CRC Press, 203-231.
11. Weaver SC, Salas RS, Rico-Hesse R, Ludwing GV, Oberte MS, Boshell J, Tesh RB. (1996) Re-emergence of Venezuelan equine encephalomyelitis in South America. Lancet 348: 436-440.