

Encefalitis Equina Venezolana, Una Revisión De Literatura.

MONOGRAFIA

Mayerly Margarita Manzano Sánchez

Estudiante

PhD. MSc. MV. Jesús Alberto Mendoza Ibarra

Director

Universidad de Pamplona

Especialización en Enfermedades Tropicales Transmitidas por Vectores

Universidad de Pamplona

Pamplona, 2018

Encefalitis Equina Venezolana, Una Revisión De Literatura.

MONOGRAFIA

Mayerly Margarita Manzano Sánchez

Trabajo presentado para optar al título de Especialista en Enfermedades
Tropicales Transmitidas por Vectores.

Universidad de Pamplona

Especialización en Enfermedades Tropicales Transmitidas por Vectores

Universidad de Pamplona

Pamplona, 2018

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	8
CAPÍTULO I	11
1. OBJETIVO GENERAL	11
CAPÍTULO II	12
2. MARCO REFERENCIAL	12
2.1 Historia	12
2.2 Etiología	16
2.3 Características virales	18
2.3.1 Replicación viral	20
2.3.2 Variabilidad antigénica	20
2.4 Epidemiología	27
2.4.1 Características del ciclo epidemiológico	28
2.4.2 Tipos de ciclo	29
2.4.2.1 <i>Ciclo selvático o enzoóticos</i>	28
2.4.2.2 <i>Ciclo epizoótico o epidémico</i>	28
2.4.2.3 <i>Encefalitis Equina Venezolana.</i>	30
2.5 Patología	41
2.5.1 Estudios anatomopatológico	44

2.6 Diagnóstico	47
2.6.1 Diagnostico virológico de las EEV, EEE y EEO	49
2.7 Prevención y control	50
2.8 Actividades prioritarias para 2017-20221	52
REFERENCIAS	54

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Representación esquemática del genoma del VEEV.	19
Figura 2. Representación esquemática del ciclo epidemiológico del VEEV.	30
Figura 3. Encefalitis Equina Venezolana.	33

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Distribución temporal y espacial de la Encefalitis Equina Venezolana en las Américas.	14
Tabla 2. Complejo del Virus de la Encefalitis Equina Venezolana.	16
Tabla 3. Encefalitis producidas por Alphavirus.	18
Tabla 4. Boletín epidemiológico semana (52), 2016.	40
Tabla 5. Boletín epidemiológico semana (14), 2017.	41

INTRODUCCIÓN

Algunas de las Enfermedades Transmitidas por Vectores (ETV) como la Encefalitis Equina del Este (EEE), la Encefalitis Equina del Oeste (EEO) y la Encefalitis Equina Venezolana (EEV) son de importancia para los países de América pues ocasionan un impacto negativo económico y social. La EEV es una enfermedad zoonóticas de origen viral, transmitidas por mosquitos vectores, de amplia distribución geográfica, capaz de producir epidemias caracterizadas por el desarrollo de síndromes neurológicos al causar meningo - encefalomiелitis en los équidos (equinos, asnales y mulares) y humanos afectados, con grados variables de morbilidad y letalidad, (*Jaime, 2005*).

Las Encefalitis Equinas están citadas en la lista del Código Zoosanitario Internacional de Epizootias de la Organización Internacional para la Salud Animal OIE (donde se incluyen las enfermedades notificables más importantes desde el punto de vista económico y sanitario), razón por la cual, los países están comprometidos a mantener los sistemas de vigilancia e información, para declarar los casos detectados de estas enfermedades (*Rivas et al 1995, Colina et al 2003*).

La EEV es la más importante por su severidad, alta morbilidad y letalidad en los solípedos. Es una enfermedad que emerge periódicamente en epizootias y epidemias combinadas. En América tropical, se caracteriza por su gran capacidad y velocidad para extenderse a otras áreas. La EEV es considerada actualmente una enfermedad infecciosa reemergente, (*Jaime, 2005*).

El Virus de la Encefalitis Equina Venezolana (VEEV) se caracteriza por desencadenar epizootemias, las cuales han ocurrido de forma intermitente o esporádica desde 1.930. Uno de los principales brotes ocurrió en la frontera colombo-venezolana en

1.962 afectando un gran número de humanos y equinos. Esta epidemia abarcó más de 4.000 kilómetros diseminándose en países de centro y Norte América. Luego de un periodo de inactividad comprendido entre 1.973 y 1.992, surgieron brotes esporádicos en Venezuela, Colombia y México. La última gran epidemia ocurrió en 1.995 asociado al subtipo IC, con una estimación de 75.000 casos humanos provocando 0.4% de casos fatales y 50.000 casos en equinos (*Rivas et al 1.995, Colina et al 2.003*). Brotes recientes en América del Sur y en parte de Centro América confirman el papel continuo del VEEV como un patógeno re-emergente en humanos y en equinos.

Los virus del complejo de la encefalomiелitis equina venezolana (EEV), del género *Alphavirus* de la familia *Togaviridae*, son patógenos zoonóticos, que producen desde una fiebre que varía de leve a grave hasta enfermedades encefalíticas, en ocasiones mortales, en equinos y humanos, (*Jaime, 2.005*).

Es importante el impacto negativo que se genera a nivel económico y social que ocasionan y por sus graves repercusiones en la salud pública. El comportamiento epidemiológico de dicha zoonosis, obedece a ciclos que involucran vertebrados silvestres, mosquitos vectores, aspectos ecológicos y demográficos, relacionados con factores étnicos, conflictos sociales, migraciones, política de fronteras, entre otros.

La presente monografía, recopila información importante referente a las últimas investigaciones referente al tema, contemplando aspectos generales de la definición de la enfermedad, el agente etiológico, su ciclo, la variedad de vectores involucrados, huéspedes, reservorios, sus relaciones con el ambiente, los aspectos diagnósticos, la definición de caso y la información y vigilancia ágil y oportuna.

La monografía está dirigida a las nuevas generaciones de profesionales en salud y a los estudiantes e interesados en las Encefalitis Equina Venezolana, como problema de salud pública animal, para los cuales se espera que constituya un gran aporte de conocimientos.

CAPÍTULO I

1. OBJETIVO GENERAL

Desarrollar una revisión de literatura crítica acerca de la Encefalitis Equina Venezolana, basándose en los últimos estudios realizados y su importancia como enfermedad transmitida por vectores.

CAPÍTULO II

2. MARCO REFERENCIAL

La Encefalitis Equina Venezolana es una zoonosis viral que tiene como huéspedes principales a los equinos, en los cuales produce una severa meningoencefalomielitis epizootica que puede alcanzar una letalidad del 80%. Los equinos son amplificadores del virus causal, que es transmitido al humano por diferentes tipos de mosquitos. El humano desarrolla la enfermedad sistémica, aguda y febril, generalmente de poca gravedad pero que puede ser letal en los enfermos.

2.1 Historia

La encefalitis equina venezolana ha sido una enfermedad ancestral en Suramérica, las primeras descripciones clínicas de la enfermedad las hizo J.E. Albornoz, en equinos del Valle del Cauca, Tolima Huila y Bolívar, en 1935, enfermedad a la que llamo “peste loca de las bestias”. El virus causal fue aislado del cerebro de un caballo e identificado como distinto de los productores de otras encefalitis equinas, por Kuber y Ríos y por Beck y Wyckoff en 1937 en Venezuela, durante una epizootia en la Guaira venezolana. En 1941 se confirmó en Colombia la presencia del virus, que fue aislado del cerebro de un caballo muerto con “peste loca” en Bogotá. Este aislamiento fue confirmado por Kubes en Venezuela (*Rodríguez, G., & Boschell, J., 1995*).

El virus de la encefalitis equina venezolana (VEEV) pertenece al género de los *alfavirus* (familia *Togaviridae*) con serotipos enzoótico y epizootico. Dentro de este mismo grupo de virus se encuentran los de la encefalitis equina del Este y del Oeste, el de Mayaro,

el de Mucambo y el de Everglades. Estos virus se caracterizan por tener entre 50 y 70 nm, tener un RNA de cadena simple y simetría icosaédrica. Poseen además una hemaglutinina activa para los eritrocitos de ganso, pollo recién nacido y paloma. Los subgrupos antigénicos más importantes del VEE son:

- I.** Comprende a su vez un grupo de 5 diferentes procedencias: **IA** (Venezuela y Trinidad), **IB** (Perú y Argentina), **IC** (Venezuela y Colombia), **ID** (Colombia y Panamá), **IE** (Panamá y México).
- II.** Florida.
- III.** Mucambo. Aislada en Brasil, Surinam y Trinidad.
- IV.** Pixuna. Aislada hasta ahora solo en Brasil.
- V.** Cabassou. Aislada en mosquitos de la Guinea Francesa.
- VI.** AG80-663. Aislada en mosquitos de la Argentina.

Las variedades **IA**, **IB**, **IE** son las llamadas cepas epizoóticas, responsables de los brotes de la enfermedad en equinos y las restantes variedades son llamadas enzoóticas y circulan regularmente en equinos sin causar enfermedad. Todas las variedades pueden causar enfermedades en humanos, siendo este un huésped final (dead-end), es decir que termina la cadena de transmisión y no tiene mucha importancia como fuente propagadora del virus en la naturaleza. La enfermedad es endémica en la parte norte de América del Sur, en Trinidad y en América Central. Aparece en forma de epizootias, principalmente en la zona septentrional y occidental de América del Sur, en algunos años (1.970-1.971) incluso se ha extendido a Estados Unidos (*De la Hoz, F. 2.000*).

Tabla 1. Distribución temporal y espacial de la Encefalitis Equina Venezolana en las Américas.

Área	Año de aparición	Especies afectadas
Colombia (Valle, Tolima, Huila, Bolívar)	1935	Equinos
Colombia-Venezuela (La Guajira)	1936-1937	Equinos y humanos
Venezuela	1938	Equinos
Colombia (Sabana de Bogotá)	1941	Equinos
Colombia-Venezuela (La Guajira)-Trinidad	1942-1943	Equinos
Perú	1946	Equinos
Venezuela (La Guajira)	1949	Equinos
Colombia (Tolima)	1952	Equinos y humanos
Colombia	1954	Casos humanos sin epizotia
Venezuela (La Guajira)	1959	Equinos y humanos
Colombia-Venezuela (La Guajira)	1962-1964	23.283 humanos -960 casos neurológicos — 158 muertes - muchos equinos muertos.
Méjico-Venezuela	1966	Equinos y humanos.
Colombia (Costa Atlántica, Valle del Magdalena)	1967	220.000 personas afectadas y 104.000 equinos muertos en Colombia
Colombia-Venezuela (La Guajira)	1968	1.077 casos humanos — 155 casos neurológicos- 2 muertes en humanos y muchas no cuantificadas en equinos
Colombia, Venezuela, Perú, Ecuador, Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Méjico.	1969	30.000 caso humanos- 310 muertes en humanos-27.000 equinos muertos (Ecuador). 2.630 casos humanos- 143 casos neurológicos- 14 muertes en humanos (Venezuela).
Colombia, Venezuela, Costa Rica, Méjico	1970	2.000 casos humanos y más de 8.000 equinos muertos en Méjico
Estados Unidos	1971	1.426 equinos muertos y 60 casos en humanos
Colombia (Tolima)	1973	100 casos en humanos sin epizotia.
Colombia-Venezuela (La Guajira)	1995	Más de 25.000 casos en humanos más de 5.000 muertes de equinos en Colombia.

Fuente: De la Hoz, F. (2000). Encefalitis equina Venezolana. *Revista MVZ Córdoba*, 5(1), 18-22.

La enfermedad humana se conoce desde 1.943, como accidente de laboratorio y desde 1.944 como posible enfermedad natural, pero, sin suficiente confirmación de laboratorio. La primera demostración de la enfermedad en humanos, en condiciones naturales y epidemiológicas, se hizo en Colombia, en Espinal (Tolima) en 1.952. el virus se aisló de una paciente febril y se demostraron anticuerpos en otras 10 personas. Entre 1.955

y 1.962 se hicieron varios aislamientos del virus en humanos con infección natural, en San Vicente de Chucurí (Santander), aislamientos repetidos en 1.971 en Puerto Boyacá (Boyacá) por el mismo autor. En 1.962 se presentó una epidemia en la Guajira colombo-venezolana que originó, por lo menos 3.000 casos de enfermedad humana en Colombia con 10 defunciones y cerca de 32.000 casos en Venezuela con 190 muertos (0.6%). Wenger describió en esta epizootemia la necrosis cerebral masiva del feto, en los hijos de madres que padecieron la infección o la enfermedad en diferentes fechas del embarazo. En 1.967 y 1.970 el virus se aisló de humanos y de animales salvajes y centinelas en el valle del Magdalena medio, Valle del Cauca, Catatumbo y la Sierra Nevada de Santa Marta. Se estudió muy bien la epizootemias de El Carmelo (Candelaria) y Atuncelas (Dagua) a 30-35 km de Cali, respectivamente, con más de dos centenares de casos humanos. En Atuncelas se aisló el virus de más de 10 especies de mosquitos y se demostró que los simúlidos (jejenes) pueden transmitir el virus. Entre 1.970 y 1.974 se estudiaron epizootias en Tolima y Huila, con pocos casos humanos. Se demostró la utilidad del hámster como animal centinela para captar la circulación viral en el ciclo enzoótico y se estudió la patología experimental en este animal, incluyendo técnicas ultra estructurales. Entre 1.969 y 1.971, la enfermedad se extendió a Centroamérica, México y Texas, con considerables pérdidas en equinos y muchos casos clínicos en humanos, con 42 muertes atribuidas a la encefalitis equina venezolana. Hoy se cree que esta epizootemia se debió a un virus vacunal, insuficientemente inactivado con formol (*Rodríguez, G., & Boschell, J., 1.995*).

Si bien las epidemias de EEV se han caracterizado por su escasa mortalidad, es importante destacar que la misma en equinos es sumamente severa, cual viene a constituir un problema económico para aquellos países productores de equinos en escala comercial. Así mismo, el habitante de zonas rurales, que depende casi exclusivamente de ellos para su

transporte y el de sus productos, es afectado seriamente por este tipo de enfermedad. Aún más, reportes preliminares permiten suponer que el virus es capaz de afectar gravemente a los niños, ocasionando en aquellos afectados en edad temprana de la vida. Lesiones neurológicas que se traducen por retardo mental, cambios de carácter, y en madres embarazadas puede conducir a abortos con necrosis cerebral del feto y anomalías congénitas (Rodríguez, G., & Boschell, J., 1995).

2.2 Etiología

Realmente no se trata de un virus único, sino de una serie de virus muy similares en sus reacciones serológicas pero diferentes en su comportamiento biológico, de tal forma que se agrupan en un complejo taxonómico, el complejo del virus de la encefalitis equina venezolana (EEV), el cual está formado hasta la fecha por 13 miembros, todos aislados únicamente en el continente americano, ver Tabla 2, (Rodríguez, G., & Boschell, J., 1995).

Tabla 2. Complejo del Virus de la Encefalitis Equina Venezolana.

SUBTIPO	VARIEDAD	PATRÓN DE TRANSMISIÓN	REGIÓN	VECTORES
I	AB	Epizoótico	Todo América	Mosquitos que pican mamíferos.
	C	Epizoótico	Todo América	Mosquitos que pican mamíferos.
	D	Enzoótico	Centroamérica y Suramérica	<i>Culex (Melanoconion) ocosa, panocossa.</i>
	E	Enzoótico	Centroamérica	<i>Culex (Melanoconion) Taeniopus.</i>
	F	Enzoótico	Brasil	Desconocido.

II (Everglades)		Enzoótico	Sur de Florida	<i>Culex (Melanoconion) cedecei.</i>
III	A (Mucambo)	Enzoótico	Suramérica	<i>Culex (Melanoconion) portesi.</i>
	B (Tomate)	Enzoótico	Suramérica	Desconocido.
	B (Bijou Bridge)	Enzoótico	Occidente de Norteamérica	<i>Oeciacus vicarus.</i>
	C	Enzoótico	Perú	Desconocido.
IV (Pixuna)	C	Enzoótico	Brasil	Desconocido.
V (Cabassou)		Enzoótico	Guayana Francesa.	Desconocido.
VI		Enzoótico	Argentina	Desconocido

Fuente: Walton TE, Grayson MA. *Venezuelan equine encephalomyelitis*. in: Monath TP, editor. *The Arboviruses: epidemiology and ecology*. Boca Ratón: CRC Press, 1988:203-233

El complejo pertenece a la familia *Togaviridae*, género *Alfavirus*, el cual comprende viriones de 60 nm de diámetro, con genoma de RNA monocatenario, rodeado de una cápside icosaédrica y de una envoltura, que toma de las membranas modificadas de las células que infecta. Los diferentes tipos y subtipos del virus obedecen a sus características antigénicas, a su distribución geográfica, a los huéspedes susceptibles y a las características patogénicas, entre otros factores. No todos son patógenos para los equinos. El complejo de los EEV comenzó a perfilarse con cuatro subtipos iniciales, utilizando una prueba cinética de inhibición de la hemaglutinación, el subtipo I era el único que tenía un comportamiento biológico asociado con epizootias equinas y epidemias de encefalitis, por lo cual se conoce como epizoótico. Los subtipos II-IV se aíslan solamente de mosquitos y de pequeños roedores silvestres y no eran capaces de producir epizootias ni epidemias por lo cual se llamaron enzoóticos. Posteriormente, se han identificado otros dos subtipos con diferentes serológicas, dentro de los subtipos I y III. Se han presentado evidencias de que las

variedades A y B son idénticas y de que las variedades D, E, y F, del subtipo I no causan epizootias, como se aprecia en la Tabla 3; (Rodríguez, G., & Boschell, J., 1.995).

Tabla 3. Encefalitis producidas por Alphavirus.

	EEO	EEE	EEV (epizoótica)	EEV (enzoótica)
Ciclo natural.	Pájaros – <i>Culex tarsalis</i> .	Pájaros – <i>Culiseta melanura</i> .	Desconocido.	<i>Roedores Culex (Melanoconion)</i> .
Vector de equinos a humanos.	<i>Culex tarsalis</i> .	<i>Aedes sollicitans</i> , <i>Coquilletidia perturbans</i> .	Muchos.	<i>Culex (Melanoconion)</i> .
Amplificadores equinos Encefalitis humana.	No	Posiblemente.	Si	No
Encefalitis humana Encefalitis/infección.	Niño 1/50 Adultos 1/1.000	Niños 1/17 Adultos 1/40	≤ 1/100	
Edad.	Cualquiera (predilección por infantes).	Cualquiera (predilección por niños).	Niños	
Tasa de letalidad.	3-7%	50-75%	10%	
Secuelas.	Comunes únicamente en infantes.	Comunes.	Ocasionales.	

Fuente: (EEO: encefalitis equina del oeste; EEE: encefalitis equina del este; EEV: encefalitis equina venezolana); tomado de: Peters CJ, Dalrymple JM. Alphaviruses. in: Fields BN, Knipe DM et al, editors. Virology. New York: Raven Press, Ltd., 1990

2.3 Características virales

Este virus pertenece al género *Alphavirus* de la familia *Togaviridae*, junto con los virus de la Encefalitis Equina del Este EEE y Encefalitis Equina del Oeste EEO. El Virus de la Encefalitis Equina Venezolana tiene simetría de la cápside con un diámetro entre 60 a

70nm y está constituido por una cápside rodeado de una envoltura lipoproteíca (*Paessler et al 2.006*). El genoma del VEEV está constituido por un RNA de cadena sencilla con polaridad positiva no segmentado de 11.4 Kb. El extremo 5' presenta una secuencia de nucleótidos que imita la estructura CAP y el extremo 3' presenta cola poli A (*Greene I, et al 2005*). Figura 1. Para la síntesis de proteínas, este virus al igual que otros RNA, elabora un RNAm subgenómico designado 26S, el cual es similar a la secuencia del extremo 3'. El RNA subgenómico codifica para una poliproteína, la cual es posteriormente clivada por proteasas celulares y virales en las diferentes proteínas estructurales (C de la cápside, E1 y E2) (*Brault A et al 2.004; Russo et al 2.006*).

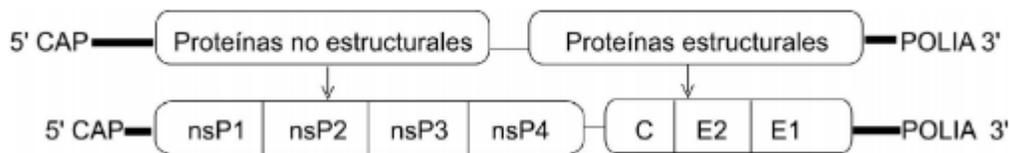


Figura 1. Representación esquemática del genoma del VEEV.

Fuente: Vargas, D. S., Jaime, J., & Vera, V. J. (2009). Aspectos generales del virus de la encefalitis equina venezolana (VEEV). *Orinoquia*, 13(1), 58-66.

A diferencia de las proteínas estructurales, las proteínas no estructurales son codificadas directamente del RNAm en el extremo 5' a partir de una poliproteína denominada nsP1-4, la cual es clivada dando origen a las proteínas implicadas en proceso replicativo del virus como la nsP1, nsP2, nsP3 y nsP4 (*Dam E, 1999; Powers et al 2001*). Entre estas, la más importante es la nsP2, la cual tiene diversas funciones como ATPasa, GTPasa, helicasa, trifosfatasa, proteasa, entre otras (*Russo., et al 2.006*).

2.3.1 Replicación viral. En el proceso de adhesión y penetración del virus a la célula, la proteína de la envoltura viral E2 es la que está mayormente involucrada. Varias proteínas de superficie celular se han identificado como receptores para este virus, pero ninguna se considera como diana única. Entre estas, se ha evidenciado que la laminina de alta afinidad y la lectina tipo C pueden funcionar como receptores para la infección de células dendríticas (*Anischecko et al 2004*). También se han sugerido otros posibles receptores para la E2 como el heparan sulfato presente en diferentes tipos celulares.

Luego de adherirse y penetrar en la célula huésped, el virus ingresa al citoplasma a través del proceso de endocitosis mediado por receptores, pH ácido y por efecto de este, libera su genoma. El RNA viral libre en el citoplasma actúa como un RNAm iniciando la traducción de la poliproteína no estructural, la cual luego es empleada en la síntesis de un RNA negativo intermediario (*Gardner., et al 2.008*). El genoma viral es replicado por la acción de las proteínas no estructurales junto con la RNA polimerasa dependiente del RNA (RdRp) (*Petrokova., et al 2.005*). Estas proteínas participan en la síntesis de antígenomas complementarios de sentido negativo. Posteriormente, la polimerasa viral emplea esta plantilla negativa para sintetizar una molécula de RNA positivo con un tamaño de 4Kb que corresponde al RNA subgenómico (*Petrokova O et al 2005*). La liberación de los viriones se da a través de la membrana plasmática de la que adquiere su envoltura, entre 6 a 8 horas después de que el virus ha penetrado a la célula (*Brien L. 2.007*).

2.3.2 Variabilidad antigénica. Las diferencias antigénicas, principalmente las encontradas a nivel de la gpE2, han permitido clasificar al VEEV en 6 subtipos antigénicos y cada de ellos presenta variantes (*Wang., et al 1.999*). Los subtipos virales II al VI, así como las variantes D, E y F del subtipo I no se han asociado con las grandes epidemias o

epizoótias equinas. Estas circulan continuamente entre roedores y mosquitos y son conocidas como cepas enzoóticas (*Anischecko., et al 2.004*). A diferencia de las anteriores, las variedades AB y C del subtipo I son consideradas epizoóticas y epidémicas debido a que han provocado grandes brotes en equinos y en humanos (*Brault., et al .2004*). Así mismo, aislamientos de brotes recientes en México y Brasil, han permitido identificar los subtipos enzoóticos IE y IF como causantes de enfermedad en equinos y humanos (*Camera., et al (2.003)*; *Estrada., et al 2.004*).

El origen de cepas epizootémicas aún es un misterio. Algunos brotes presentados al inicio del siglo probablemente fueron originados por el empleo de vacunas mal inactivadas. Así mismo, la hipótesis de modificaciones genéticas no se descarta, debido a que los virus RNA como el EEV son propensos a mutaciones y recombinaciones. Se ha establecido que gran parte de las mutaciones emergen durante el cambio de huéspedes (*Green I, 2.005*). Las mutaciones son encontradas principalmente en la gp de la envoltura E2 (*Wang., et al, (2005)*; *Powers., et al, 2.001*).

La habilidad de generar mutantes de los virus ha permitido que estos puedan adaptarse rápidamente a las respuestas del huésped, evadir los mecanismos inmunes, alterar la unión del virus a la célula y modificar su virulencia generando variantes patógenas para el hombre y el equino. Análisis filogenéticos entre cepas han permitido establecer un modelo de emergencia epidémica a partir de cepas enzoóticas. Estos análisis han revelado una cercana relación genética (aprox. 99% de homología entre nucleótidos) entre algunas cepas, como las de los subtipos IC y ID, las cuales circulan en la frontera colombo venezolana (*Navarro., et al (2.005)*; *Wang., et al 1.999*). Por otro lado, para establecer el fenotipo viral y determinar si una cepa es epizoótica existen criterios como: la habilidad de producir una elevada mortalidad, viremias graves en los equinos, grados variables de

virulencia en las diferentes especies, resistencia al interferón alfa/beta por las cepas epizoóticas, entre otros (*Anishchenko., et al (2.004); Kinney., et al 1.998*).

La inmunidad específica en las infecciones virales está mediada por una combinación de mecanismos inmunitarios humorales y celulares. Los anticuerpos se producen y son efectivos en contra de los virus sólo durante el estadio extracelular de la vida de estos microorganismos. Los virus pueden ser extracelulares al inicio del curso de la infección antes de entrar a la célula huésped o en el caso de virus citopático una vez que son liberados de las células infectadas lisadas, por lo que en su estadio intracelular estos virus no son detectados por los anticuerpos. Su destrucción está mediada por la activación de mecanismos que desencadenan una respuesta celular (linfocitos T) controlando la infección o la replicación hasta la aparición de una respuesta humoral (linfocitos B) que favorece la síntesis de anticuerpos específicos al agente infectante; no obstante, son capaces de evadir los mecanismos inmunitarios de defensa, contribuyendo así a la patogénesis, al sufrir variaciones antigénicas, inhibir la presentación antigénica a través de la supresión de los genes del Complejo Principal de Histocompatibilidad (CMH) clase I e inactivar células inmunocompetentes, entre otros. En el sistema nervioso central (SNC), el control de las infecciones virales es una labor compleja que se cumple a través de mecanismos que controlan y regulan el desarrollo de procesos inflamatorios locales que incluye a la barrera hemato-encefálica (BHE), con limitada capacidad para la presentación de antígenos y la modulación funcional de reacciones inmunitarias por los gangliósidos y astrocitos. Normalmente las células dentro del SNC no expresan antígenos clase I o clase II del CMH. Las células T activadas en la periferia, entran al SNC en forma antígeno no-específica como parte de la rutina de vigilancia inmunológica. Solo las células T específicas para un

antígeno presente en el cerebro y médula espinal, son retenidas dentro del SNC (*Valero., et al 2.008*).

Algunos autores han reportado tal infiltración de linfocitos T, como ocurre en la Encefalitis Rasmussen (RE), un síndrome autoinmunitario que frecuentemente sigue a un episodio infeccioso, que se manifiesta por ataques epilépticos que son refractarios a drogas y requiere de la eliminación quirúrgica de las regiones cerebrales afectadas. El cuadro histológico de dichas regiones es dominado por linfocitos T CD8+ infiltrantes que son frecuentemente puestos en contacto directo con neuronas. Los linfocitos T citotóxicos infiltrantes muestran el uso parcial de receptores indicativo de un proceso específico de antígenos y actualmente representa el mediador más probable de RE. La similitud histomorfológica a encefalitis viral fueron especulaciones ampliamente discutidas. A través del tiempo los enterovirus, virus de Epstein-Barr, herpes simples tipo I y también citomegalovirus han sido detectados en tejidos cerebrales afectados. En la fase final la causa infecciosa desaparece como para todas las otras enfermedades autoinmunitarias con una sospecha de patogénesis viral (*Valero., et al 2.008*).

Esto ha contribuido a la consideración de que el SNC y el sistema inmunitario interactúan de manera particular; de allí la importancia de conocer los mecanismos relacionados a la defensa primaria y específica del hospedero ante una infección viral. Además, los procesos inflamatorios del SNC, tales como la encefalitis, se caracterizan por presentar un incremento local en la concentración de las citocinas, particularmente de la Interleucina 1-Beta (IL-1 β) y el Factor de Necrosis Tumoral-alfa (TNF- α), las cuales pueden activar células endoteliales, y de esta manera, promover la migración de neutrófilos al interior del sitio inflamado. La cascada de eventos se inicia con activación de linfocitos T, lo cual incluye la liberación de potentes citocinas (IFN-gamma, IL-2, TNF) y la

movilización de macrófagos que no solamente atacan al virus sino también al hospedador, causando daños severos en tejidos y vasos sanguíneos. Por otro lado, la Encefalitis Equina Venezolana (EEV) es una infección causada por un virus altamente neurotrópico perteneciente al género *Alfavirus* de la familia *Togaviridae*. La infección viral por EEV, es transmitida por mosquitos *Aedes aegypti*, *taeniarhynchus*, por miembros de la familia *Culicidae* y por dípteros nematoceros de la familia *Simulidae*; los roedores, burros, caballos, el ganado vacuno, murciélagos, posiblemente las aves y los perros, se consideran reservorios del virus de EEV (Valero., et al 2.008).

Estudios de la respuesta inmunitaria a la infección por el virus de EEV han sido enfocados principalmente para la generación de vacunas o cepas atenuadas en la producción de anticuerpos neutralizantes con la finalidad de eliminar el virus en el hospedador. Sin embargo, la inmunidad mediada por anticuerpos, no es necesariamente el único mecanismo de protección contra la infección por este virus. Investigaciones en las cuales, ratones que fueron tratados con sobrenadante de cultivo de esplenocitos inmunizados, sugieren que la protección contra un ataque letal por el virus de EEV puede ser mediada por la IL-1 y la IL-2. Tanto el TNF como la IL-1, exhiben efectos antivirales directos que en parte son mediados por inducción de TNF- β o Linfotoxina (LT), el cual es producido por los linfocitos T y otras células, siendo un 30% homólogo al TNF derivado de los macrófagos y cumple muchas de las mismas funciones. Los efectos biológicos de LT son los mismos que los del TNF, consistente con su unión a los mismos receptores. Sin embargo, debido a que la cantidad de LT sintetizada por los linfocitos T estimulados por antígenos es mucho menor que las cantidades de TNF producidos por los fagocitos mononucleares estimulados por LPS, la LT no es bien detectada en la circulación. Por lo tanto, la LT es una citocina de acción local y no un mediador de injuria sistémica. La IL-2

es un factor de crecimiento auto y paracrina que secretan los linfocitos T activados y es esencial para la proliferación clonal de la célula T. Las células T que son estimuladas por la IL-2, muestran un aumento en la citotoxicidad y producen IFN- γ y β y TNF- β , además de factores de crecimiento de la célula B como la IL-4 e IL-6. La IL-2 estimula a las células NK que tienen actividad citolítica aumentada (*Valero., et al 2.008*).

Estudios de la respuesta inmunitaria a la vacuna TC-83 en ratones identificaron una respuesta inmunitaria mediada por el patrón TH1, con activación local de células TCD4+ y CD8+, siendo las células T CD4+ el tipo de células predominante después de la linfoblastogénesis virus-específica y que la activación de éstas fue también asociada a una elevación de IL-2. El IFN- γ (Tipo II) posee cierta actividad antiviral. Es secretado por casi todas las células T CD8 y por algunas T CD4 particularmente las del subgrupo TH1. Es el activador de macrófagos más potente que se conoce. La exposición a IFN- γ aumenta considerablemente la actividad antimicrobiana de los macrófagos y los induce a secretar citocinas como IL-1, 6, 8 y TNF- α ; además, aumenta la actividad de las TH1 (*Valero., et al 2.008*).

En relación a la IL-4, su principal fuente celular son los linfocitos T CD4+ de la subpoblación TH2, así como también las células mastoides activadas y basófilos. Sus acciones biológicas incluyen la estimulación de reacciones mediadas por eosinófilos, células mastoides, estimulación de las células B para la producción de IgE y supresión de reacciones dependientes de los macrófagos. Los anticuerpos IgE juegan un papel en la defensa mediada por eosinófilos contra helmintos e infecciones por artrópodos. La IL-4 promueve el desarrollo de células TH2 en la defensa del hospedador siendo la responsable de la inducción y expansión de esta subpoblación. Esta citocina antagoniza los efectos de activación de macrófagos del IFN- γ , de esta manera inhibe la respuesta inmunitaria

mediada por células. Se conoce relativamente poco acerca de los mecanismos patogénicos de muchas infecciones virales; de allí se planteó estudiar, a diferentes estadios posinfección, la respuesta inmunitaria mediada por algunas citocinas TH1, TH2 y proinflamatorias realizando la cuantificación de las mismas tanto en suero como en homogeneizados cerebrales de ratones experimentalmente infectados con el virus de EEV (Valero., et al 2.008).

Valero y colaboradores (2.008), llevaron a cabo un estudio donde se determinaron las concentraciones de citocinas TH1 Interleucina-2 (IL-2) e Interferon-gamma (IFN- γ), TH2 Interleucina-4 (IL-4), proinflamatorias (IL-1 β) y el Factor de Necrosis Tumoral -alfa (TNF- α) en suero y cerebro de ratones infectados con el virus de EEV a diferentes períodos de infección. Se utilizaron ratones NMRI albinos machos infectados con una suspensión (10 DL50) de la cepa Guajira del virus de EEV, y un grupo control (sin infectar). En los días 1, 3 y 5 post-infección, se extrajo sangre completa de ratones para la obtención de suero y el cerebro previa perfusión, para la obtención de homogeneizados cerebrales. En ambas muestras se determinaron IL-2, IFN- γ , IL-4, IL-1 β , y TNF- α por la técnica de ELISA. Se observó un incremento significativo ($p < 0,01$) en suero y homogeneizados cerebrales al 1er, 3er y 5to día post-infección en las concentraciones de IL-1 β , IFN- γ y TNF- α , al compararlos con el grupo control. La cuantificación de IL-2 e IL-4, no arrojaron diferencias estadísticamente significativas al ser comparados con los controles. Estos resultados sugieren que la IL-1 β , IFN- γ y TNF- α , podrían estar involucradas en la respuesta inmunitaria temprana al virus de EEV durante la infección primaria en los homogeneizados cerebrales, posiblemente por producción de estas citocinas en el tejido cerebral, lo cual probablemente contribuye a una elevación sérica de dichas citocinas, sugiriendo que las

mismas podrían estar involucradas en la respuesta inmunitaria temprana al virus de EEV durante la infección primaria.

2.4 Epidemiología

Existen dos ciclos de transmisión viral, denominados enzoótico y epizoótico. En el primero, los reservorios del virus son pequeños roedores como *Proechymis sp.* y *Orzomis sp.* Dentro de los cuales el virus es transmitido por mosquitos del género *Culex*, subgénero *Melanoconion*; es propio de áreas húmedas, lluviosas y selváticas. Estos virus no son patógenos para los equinos y pueden causar enfermedad humana en personas que se introduzcan en este hábitat, enfermedad que en general es aguda, febril y benigna. Se discute si mutaciones de este virus pueden originar las cepas patógenas propias del ciclo epizoótico. La evidencia epidemiológica, incluyendo la epidemiología molecular, sugiere que no es así. En el ciclo epizoótico se afectan los equinos con gravedad variable según el tipo de virus y la vacunación previa. Los transmisores son numerosos mosquitos tales como *Psorophora confinnis*, *Mansonia sp.*, *Aedes scutellaris*, *Aedes serratus*, *Aedes taeniorhynchus*, *Anopheles aquasalky* varios más (Rodríguez, G., & Boschell, J., 1995).

La aparición de los virus epizoóticos (variables IAB y IC) no está bien definida. Puede proceder de reservorios involucrados en ciclos de transmisión silenciosa como los virus enzoóticos de aves migratorias, de animales infectados traídos de otras regiones, por administración de vacunas mal inactivadas o por incremento súbito en la densidad de vectores. No se ha confirmado la transmisión transovárica del virus en los mosquitos transmisores, hipótesis que explicaría este ciclo. La hipótesis que mayor fuerza tiene en la actualidad es que estos virus epizoóticos emergen por mutaciones que sufren las cepas enzoóticas. Existe evidencia basada en los análisis filogenéticos del EEV que generó la

epidemia/ epizoótica en Venezuela (1.992 – 1.993), el cual tiene linaje genético de la variedad enzoótica ID. Una vez introducido en un área geográfica, el virus se establece allí y ocasiona epizootias periódicas que ocurren al final de las lluvias, usualmente cuando éstas han sido más intensas y prolongadas que en los años anteriores. El final de las lluvias coincide con la persistencia de aguas estancadas y mayor densidad de vectores. Los animales más susceptibles son los asnos, los caballos y las mulas. También se infectan las aves, los reptiles, los perros, los cerdos los caprinos, los ovinos y los vacunos, que no sufren enfermedad, pero en los cuales se han demostrado títulos de anticuerpos altos contra el virus. Estos animales son importantes en la epidemiología de la enfermedad porque desvían los mosquitos hacia ellos y disminuyen la agresión a otros huéspedes, pero también algunos alcanzan viremias infectantes para el vector. Los equinos son los principales amplificadores del virus desde los cuales la infección, a través del vector, se transmite al humano. Esta transmisión se facilita porque las viremias equinas son altas y prolongadas. En pocos días se infectan miles de personas y muchas desarrollan enfermedad febril aguda de gravedad variable. La infección sin enfermedad posiblemente es alta, como se demuestra con los títulos de anticuerpos contra el virus en personas sanas, o que no estuvieron enfermas en las condiciones epidémicas (*Rodríguez, G., & Boschell, J., 1.995*).

2.4.1 Características del ciclo epidemiológico. El VEEV existe en dos formas epidemiológicas: virus enzoóticos y epizoóticos. Estos tienen ciclos de amplificación que involucran vertebrados silvestres (roedores y aves principalmente) y mosquitos, quienes transmiten la infección de animales virémicos a susceptibles. Una vez que los mosquitos adquieren el patógeno, dentro de ellos el virus se replica en las células epiteliales del intestino medio y posteriormente, se dirige a las glándulas salivares donde permanece para

ser transmitido (*Petrokova O., 2.005; Smith, et al 2.008*). Algunas especies de mosquitos son más susceptibles a cepas enzoóticas que epizoóticas. Estas diferencias obedecen a las mutaciones que ocurren en el principal determinante de la infección: la gp E2, la cual altera su afinidad por los receptores de las células epiteliales (*Smith, et al 2.008*).

2.4.2 Tipos de ciclo

2.4.2.1 Ciclo selvático o enzoóticos: Las variantes enzoóticas del virus se mantienen en el ambiente a niveles bajos, conservando una actividad continua y permaneciendo por periodos de tiempo indefinidos en las selvas húmedas tropicales y subtropicales. Son generalmente incapaces de alcanzar altos niveles de replicación viral y causar brotes, a excepción de la variante IE, la que ha ocasionado brotes en equinos. La transmisión se realiza a través del paso desde los roedores a un número variado de mosquitos principalmente del género *Culex (Melanoconion) spp.* Cuando ingresan al ecosistema enzoótico, el hombre y los équidos incidentalmente se introducen en este ciclo.

Estas variantes son patógenas para el humano ocasionando leve mortalidad. La variante enzoótica ID, es la que más circula en Colombia a nivel de las cuencas de los ríos Magdalena y Catatumbo, la costa Atlántica, parte del pacífico, los llanos orientales y el Magdalena medio (*Smith et al 2.008*), Figura 2.

2.4.2.2 Ciclo epizoótico o epidémico: Las epizootemias son causadas por las variantes AB y C del subtipo I. Estas se presentan de forma repentina, inesperada y violenta; se pueden diseminar durante años en amplias áreas geográficas afectando un gran número de équidos. Este ciclo ocurre al final de la época de lluvias, principalmente en las

regiones tropicales y subtropicales. En este tipo de presentación, los équidos son los huéspedes primarios y amplificadores del patógeno.

Durante las epizootias, varias especies de mosquitos han sido implicadas como vectores, una de las principales es el *Aedes taeniorhynchus* (Brault, et al 2.002; Smith, et al 2.008). Esta forma de ciclo se ha presentado en Colombia en departamentos de la Costa Atlántica, en el Valle del Magdalena y los Llanos Orientales (Brault, et al 2.002; Smith, et al 2.008).

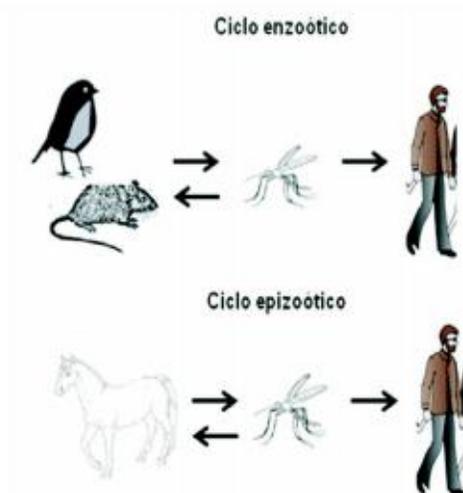


Figura 2. Representación esquemática del ciclo epidemiológico del VEEV.

Fuente: Adaptado de Weaver et al. (2.004).

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 mantenidas en la naturaleza en ciclos enzoóticos de transmisión entre mosquitos y roedores silvestres o aves que son sus huéspedes naturales. Su circulación es enzoótica de estos virus ocurre en áreas geográficas definidas, pero tienen capacidad de

causar epidemias/epizootias con morbilidad y mortalidad que puede ser importancia significativa. Estos virus pertenecen a la familia Togaviridae género 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, (Kuhn, 2.007).

2.4.2.3 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, (Weaver, et al 1.996). 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 enzoóticos selváticos en bosques tropicales y subtropicales pantanosos en el Norte, Centro y sur América transmitidos a roedores o aves acuáticas por mosquitos de las especies *Culex melanoconium*, (Walton, y Grayson 1.989); la infección de equinos y humanos puede ocurrir cuando entran en el ciclo enzoótico o cuando las condiciones climáticas favorecen la proliferación de mosquitos de diferentes especies amplificándose el ciclo de transmisión dando lugar a epizootias/epidemias (Figura 3). Históricamente las epizootias/epidemias de EEV asociadas a la variante IC han estado limitadas a la región noroeste y noreste de Sur América (Venezuela, Colombia Ecuador Perú y Trinidad). Sin embargo, entre 1.969-1.972 ocurrió una gran epizootia/epidemia asociada con la variante 1AB que se extendió desde

Guatemala toda Centroamérica hasta el sur de Texas, (Walton, y Grayson 1.989). La última epizootia/epidemia asociada a la variante IC ocurrió en 1.995, afectándose la región centro-occidental de Venezuela y la Guajira Colombiana. Durante esta epidemia/ epizootia se registraron más de 100,000 casos humanos en Venezuela y 231,000 casos en Colombia y más de 600 muertes en ambos países y un número incontable de casos en equinos con más del 85% de muertes, (Weaver, et al 1.996). Reportes más 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.

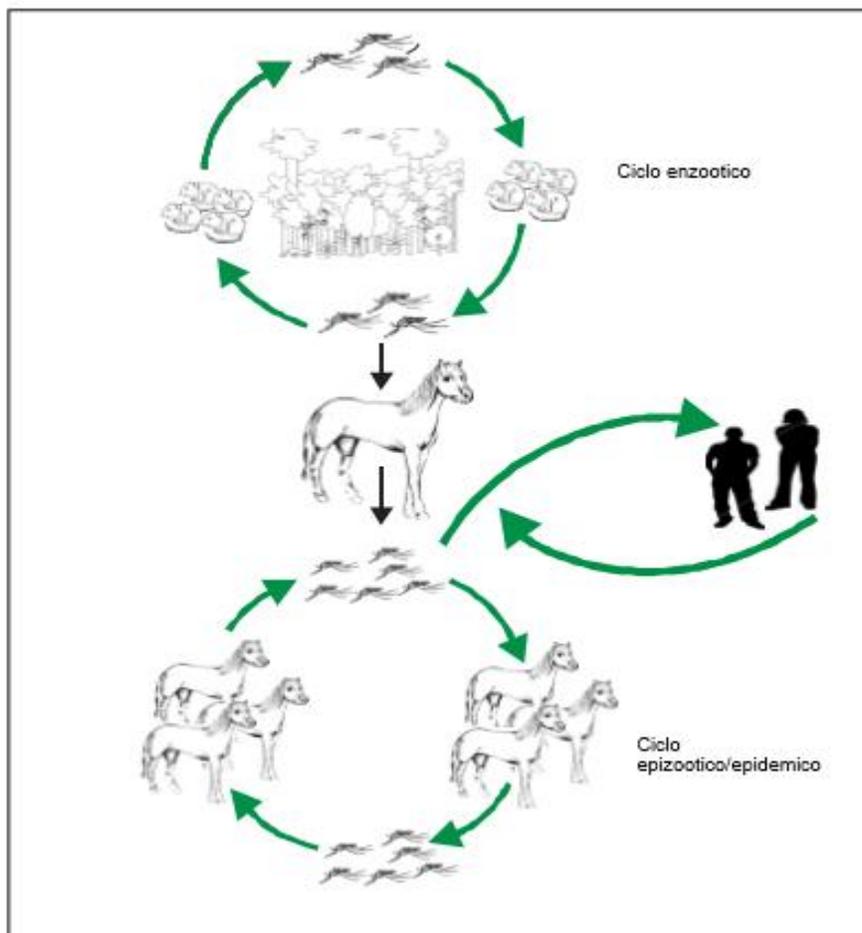


Figura 3. Encefalitis Equina Venezolana.

Fuente: Organización Panamericana de la Salud, Salud Pública Veterinaria.

El período de incubación de la EEV varía 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, (Tsai, et al 2.002). Los síntomas neurológicos y encefalitis solo ocurren en un 4-14% de los casos especialmente en niños y ancianos, sin embargo, es muy frecuente la somnolencia y los temores 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, (Tsai, et al 2.002). 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 faríngea 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, (*Walton y Grayson 1.989*).

Las enfermedades causadas por virus han sido siempre un reto al médico práctico y al de laboratorio. Si bien la experiencia dicta pautas muchas veces los más variados síndromes pueden ser causados por un mismo agente. y viceversa; y al final nos conformamos con el término genérico de "virosis". Pero cuando estas enfermedades se convierten en problema de salud pública, porque aparecen en forma de brotes periódicos, por su alta morbilidad. por su compleja ecología que no sólo comprende al hombre, a nivel de laboratorio debe agudizar su ingenio para aclarar las circunstancias que envuelven su supervivencia en el medio ambiente, (*Ryder, 1.995*).

Si bien la Guajira es una región desértica de vegetación xerófila, además posee muchas lagunas, plantas acuáticas bajo cuyas hojas se ha demostrado la multiplicación del *Culex (melanoconion)* probable vector enzoótico. En las capturas de mosquitos practicadas

en el área en estudio, se ha podido logrado identificar al *Culex (melanoconlon)* del que se ha aislado el virus en Panamá. Aunque los esfuerzos para aislar el agente durante los periodos interepidémicos han sido infructuosos hasta la fecha. se ha podido detectar la presencia de anticuerpos en cuatro especies de animales salvajes: *Proechymis* (roedores), Tupinambis (lagartos), *Didelphis* (marsupiales) y *Ameiva* (lagartijas), el primero de los cuales ha sido demostrado previamente como reservorio del virus lo que aproxima las condiciones para el establecimiento del foco enzoótico del virus en la región, donde se considera una vez conocidos los factores que intervienen en el ciclo enzoótico del virus se podrá intentar un control más racional de la enfermedad, (Ryder, 1.995).

En virtud que la encefalitis equina venezolana (EEV) es una enfermedad compleja en lo que respecta a los elementos de tipo ecológico, condiciones climáticas, característica estacional y diversidad de reservorios que intervienen en su ocurrencia, el sistema de vigilancia epidemiológica se constituye en una necesidad dentro de los programas de prevención y control, ya que el monitoreo de los datos antes mencionados aportan información sobre cualquier actividad viral, pero requiere de un esfuerzo conjunto, coordinado y de integración de los diferentes actores directamente involucrados como son: Ministerio de Salud y Desarrollo Social, Servicio Autónomo de Sanidad Agropecuaria del Ministerio de la Producción y el Comercio, Instituto de Investigaciones Veterinarias del Ministerio de Ciencia y Tecnología y otros con participación limitada. Integración y coordinación que debe existir entre los diferentes niveles locales, regionales y nacionales. Así como del sector productivo agropecuario, instituciones gubernamentales de decisión política, universidades y organizaciones no gubernamentales. La vigilancia epidemiológica constituye un sistema dinámico que se utiliza para observar de cerca y en forma permanente, todos los aspectos de la conducta de la enfermedad y todos los factores que

condicionan el fenómeno salud – enfermedad, mediante la identificación de los hechos, la recolección, análisis e interpretación sistemática de los datos y la distribución de los resultados y de las recomendaciones necesarias, (*García., et al 2.002*).

El objetivo final de un sistema de información y vigilancia epidemiológica es mejorar la eficiencia y eficacia de los programas mediante la toma de decisión para el control de las enfermedades, la organización de los flujos de información necesarios y de la oportunidad y confiabilidad de los datos. Para el desarrollo de un sistema de vigilancia epidemiológica se requiere de adecuados sistemas de registros, formación del personal y una real coordinación intersectorial e institucional, (*García., et al 2.002*).

La ocurrencia de grandes “epizootias” de EEV en Colombia, Venezuela, Trinidad y Tobago, y Perú entre los años 1.955 y 1.959, la ocurrida en 1.967 en Colombia y que se extendió al Perú, Ecuador y Centro América, exceptuando a Panamá, para alcanzar finalmente a México y Texas en los Estados Unidos en 1.971; así como el brote que en mayo de 1.995 se inició en las localidades de Cacique Manaure y Monseñor Iturriza en el estado Falcón de Venezuela, que se propagó hacia el noroeste y sur afectando los estados Yaracuy, Lara, Carabobo, Cojedes, Zulia y Guárico; y que en Septiembre del mismo año se propagó a la Guajira Colombiana, causando la enfermedad en más de 27.000 personas, con 43 defunciones y la mortalidad de 600 équidos, ponen en evidencia la necesidad de contar con programas de vigilancia más eficaces que involucre establecer mecanismos que motiven su participación en la vigilancia, prevención y control de la enfermedad, (*García., et al 2.002*).

La ocurrencia de la EEV, se traduce en un impacto sobre la salud pública dada su alta morbilidad en humanos, el nacimiento con malformaciones congénitas y la disminución de la capacidad socio-productiva del hombre; tiene un impacto en la economía agropecuaria

por su alta morbi-mortalidad en équidos, que en conjunto afectan la economía local, regional y nacional, (*García., et al 2.002*).

En Colombia, de los subtipos enzoóticos únicamente se ha aislado el ID, en las siguientes localidades: Tibú (Norte de Santander), Tumaco (Nariño) y el valle del Magdalena Medio. En esta última región, los estudios longitudinales realizados en los bosques por tres décadas demostraron la circulación permanente del virus. Los mosquitos *Cx. (Mel.) pedroi* y *Cx. (Mel.) vomerifer* fueron incriminados como vectores enzoóticos primarios, por su capacidad de transmitir el virus y su gran abundancia, y *Cx. (Mel.) adamesi* fue considerado un vector secundario, (*Ferrero, et al 2.008*).

Se han registrado casos de encefalitis equina venezolana en humanos en el área rural desde 1.961, algunos de éstos confirmados con aislamiento del virus. Los primeros registros en la vecindad a las ciudades se dieron en el 2.001, año en el cual se registraron tres casos en el área periurbana de Barrancabermeja, (*Ferro, et al 2.003*); y en el 2.005 se diagnosticó un caso en una niña de tres años, la cual según su madre no había salido del casco urbano del corregimiento de Chingalé, municipio Puerto Wilches.

En relación con las actividades de vigilancia entomológica, hay información del área periurbana de Barrancabermeja, donde también se registró la presencia de los vectores *Cx. (Mel.) adamesi*, *Cx. (Mel.) pedroi* y *Cx. (Mel.) vomerifer*; pero a diferencia de los hallazgos realizados en el bosque, *Cx. adamesi* se registra con una abundancia relativa mucho mayor (*Ferro, et al 2.003*).

Para Chingalé, de donde no existen registros de especies de mosquitos vectores de encefalitis equina venezolana, se plantea que, por lo menos, una de estas tres especies podría estar llegando hasta el domicilio en el casco urbano, (*Ferrero, et al 2.008*).

Aunque el subtipo ID del VEEV que circula en el Magdalena medio es avirulento para équidos y todavía no ha mostrado su potencial epizootico por sí mismo, dada la importancia del registro de Chingalé, se realizó una investigación preliminar de campo, en la cual se hizo una búsqueda activa de casos febriles en humanos y la vacunación de los équidos. Como resultado, en ese estudio se encontraron ocho casos febriles en los 297 residentes valorados y se vacunó el 86% (70/81) de los équidos, (*Vera., et al 2.005*).

El suero de uno de los pacientes febriles, correspondiente al vecino de la casa habitada por la niña, presentó una IgM alta, lo cual confirma la circulación reciente del virus en el área, (*Ferrero., et al 2.008*).

En Colombia en el año 2.016, el ica (Instituto Colombiano Agropecuario), mediante acciones rutinarias de vigilancia, identifico por laboratorio (5) casos de Encefalitis Equina del Este (EEE); implantando cuarentena en varias zonas del departamento de Casanare. Los casos se han presentado en fincas de Yopal y Aguazul. Esta situación generó la alerta por la ampliación de la zona de cuarentena, y la restricción total de equinos en el departamento y se limitó las movilizaciones de equinos hacia los departamentos del Meta, Arauca y Boyacá. Igualmente, se orientaron acciones a la búsqueda activa de casos en équidos y en humanos, jornadas de vacunación y control de plagas y vectores, (*ica, 2.016*).

Para ello expidió la **RESOLUCIÓN No. 00015948 (11/11/2016)** "*Por medio de la cual se modifica la Resolución 1026 de 1.999 "Por la cual se establecen las medidas sanitarias para la prevención y control de la Encefalitis Equina Venezolana"*

ARTÍCULO 1.- OBJETO. Modificar el Artículo 1 de la Resolución 1026 de 1.999, el cual quedará así:

“ARTÍCULO PRIMERO: *Establecer la vacunación obligatoria de los caballos, mulares y asnales contra la Encefalitis Equina Venezolana en las áreas por debajo de 1.500 m.s.n.m., en las diferentes regiones del territorio nacional.”*

Igualmente, en la capital del departamento del Meta, Villavicencio, el 20 de abril de 2016, a raíz de la notificación por enfermedad con sinología nerviosa de un equino en el municipio de Puerto Rico, el Instituto Colombiano Agropecuario, ica, activó el plan de contingencia en el departamento del Meta. Para ello los funcionarios vacunaron más de 1.500 equinos en el foco y perifoco, adicionalmente, 2.267 dosis contra la enfermedad fueron aplicadas en todo el departamento en el primer trimestre de 2016.

Es así como el ica, las asociaciones y las administraciones locales, unieron esfuerzos para prevenir y controlar la enfermedad. Un ejemplo de lo anterior, es el trabajo realizado con la alcaldía de Mesetas que, bajo la supervisión del Instituto, vacunó 700 animales contra la EEV en Jardín de Peñas y veredas aledañas al municipio; también en la Macarena, 600 equinos actualmente cuentan con la dosis.

Según el boletín epidemiológico reportado por el ica en la semana 52 (del 25 al 31 de diciembre), los casos reportados para el cierre del año de EEE y EEV en comparación con la misma fecha del año 2015, se observan en la Tabla 4.

Tabla 4. Boletín epidemiológico semana (52), 2016.

SEMANA 52 BOLETIN EPIDEMIOLOGICO ica 2016 (25 al 31 de Diciembre)				
DEPARTAMENTO	EEE (2016)	EEV (2016)	EEE (2015)	EEV (2015)
Antioquia	1		2	3
Atlántico				1
Casanare	57			
Cauca	1	1		
Cesar		15		1
Chocó			1	
Córdoba	2	1	1	1
Guaviare			1	
Magdalena		2	1	1
Meta	2	2	1	
Putumayo			1	
Santander	1	1		
TOTAL	64	22	8	7

Fuente: Instituto Colombiano Agropecuario, (ica) 2016.

Como se aprecia en la Tabla 4, al cierre del año 2016, los casos reportados por EEE que comenzaron en el segundo trimestre del año con 5 casos, los cuales fueron aumentando en el transcurso del años hasta 64; mientras que la presencia de EEV fueron 22 casos para el año 2016 teniendo en cuenta que para el año 2015 el reporte de la misma semana fueron 7 casos, lo que generó una alerta nacional para el control de la enfermedad.

El Instituto Colombiano Agropecuario realizó una campaña a los criadores de caballos para que se concienticen sobre la importancia de vacunar a sus equinos contra la encefalitis equina venezolana, no sólo para cumplir con un requisito para la movilización de los animales, sino también como medida preventiva a un problema de salud pública, (ica, 2.016).

Para el presente año (2017), en el primer boletín expedido por el ica, no se reportaron casos para EEV y EEE; posiblemente tuvo efecto las campañas de vacunación y las medidas de control del vector y prevención de la enfermedad.

Para el mes de abril se revisó el boletín epidemiológico de la semana 14 el cual no se presentan reporte de casos para EEV; mientras para la EEE se presentaron 3 casos de la enfermedad, caso contrario ocurrido para el mismo período del 2016 los casos fueron de EEV con 3 reportes, como se puede apreciar en la Tabla 5.

Tabla 5. Boletín epidemiológico semana (14), 2017.

SEMANA 14 BOLETIN EPIDEMIOLOGICO ica 2017 (2 al 8 de abril)				
DEPARTAMENTO	EEE (2017)	EEV (2017)	EEE (2016)	EEV (2016)
Arauca	2			
Cauca				1
Córdoba				1
Meta				1
Vichada	1			
TOTAL	3	0	0	3

Fuente: Instituto Colombiano Agropecuario, (ica) 2016.

2.5 Patología

La infección de EEV en equinos varía según la severidad de la misma, la cual puede resultar en infección inaparente o subclínica seguido por seroconversión; enfermedad sistémica caracterizada por taquicardia, fiebre, depresión y anorexia; y enfermedad

encefalíticas que en ocasiones es fatal. Después de la picadura del mosquito, el periodo de incubación viral es de 12 a 48 horas y se puede prolongar por semanas dependiendo de la cepa. Las células blanco son las células de Langerhans y las células dendríticas, las cuales llegan a los nódulos linfáticos (*Gardner et al 2.008*). Una vez ocurre la infección, el virus presenta una replicación bifásica, iniciándose en los tejidos linfoides a las 4 horas pos infección y siguiendo en el sistema nervioso central SNC entre las 48 a 72 horas pos infección (*Paessler, 2.006; Charles 1.995*). La infección de las células neuronales y gliales del SNC provoca una meningoencefalitis entre 7 a 10 días pos infección. (*Fine, et al 2.008; Green, et al 2.005*). A diferencia de la infección por aerosol, donde el virus infecta directamente las regiones olfatorias, en este caso por vía sanguínea, este puede eventualmente infectar los bulbos olfatorios, (*Reed, et al 2.005*). Se ha determinado que los anticuerpos generados por una infección persisten por meses y probablemente por años (*Greene, et al 2.005*).

En el caso de las epizootias, la mortalidad en equinos puede llegar al 83%, mientras que para el caso de los humanos es baja (<1%) (*Green, et al 2.005*). En estos últimos, la infección es similar a un resfriado, y la presentación neurológica se desarrolla en aproximadamente 4-14% de las infecciones. Esta forma se reporta principalmente en niños y adultos mayores (*Paredes, et al 2.003*). La sintomatología neurológica consiste en ataxia, depresión y convulsiones (14% de los casos) (*Wang, et al 1.999*). Adicionalmente, se debe tener presente que las cepas de EEV son altamente infecciosas por aerosoles, convirtiéndolas en potenciales armas biológicas. Por lo anterior, es clasificada por el centro de control de enfermedades en la categoría de riesgo B.

En algunos huéspedes tales como el hámster, el curí y el conejo, la multiplicación viral destruye ampliamente el tejido linfoide central y periférico: médula ósea, bazo, timo, placas de Peyer, nódulos linfoides intestinales, ganglios linfáticos y tejido linfoide nasofaríngeo. La lesión es muy severa, letal, no se produce encefalitis; también hay daño pancreático exocrino, especialmente en el hámster. En otros huéspedes, como el ratón, los equinos y primates no humanos, el ciclo de multiplicación viral en el tejido linfoide es seguido de la invasión y multiplicación del virus en el sistema nervioso central, al que llega por vías bien definidas, olfatorias y trigeminales, o por vía sanguínea, atravesando la barrera hematoencefálica en vesículas pinocitósicas del endotelio. Es posible que el mayor daño encefálico se deba a reacción antígeno-anticuerpo y no a multiplicación viral directa. El virus se puede aislar del SNC en la autopsia. La encefalitis es muy severa en los equinos, con edema cerebral, hemorragia y manguitos linfocitarios perivasculares con polimorfonucleares dispersos, dato éste que es útil en la sospecha etiológica, y vasculitis necrotizante severa. En el humano, la lesión linfoide también se presenta, pero es probablemente discreta. Existe una dilatación vascular y congestión generalizadas, sobre todo en el tracto gastrointestinal, que explica la ocurrencia de melenas. En los casos fatales con compromiso del SNC, el cerebro es muy edematoso, tiene áreas hemorrágicas microscópicas en la sustancia blanca; la encefalitis es discreta o mínima, con cariorexis en los linfocitos del infiltrado y en las células gliales. Las lesiones vistas en la autopsias de humanos muertos por EEV son discretas y no conducen de una manera directa y específica al diagnóstico, pero sí permiten sospechar la entidad. El virus se puede aislar del cerebro, de la sangre y de otras vísceras. No disponemos de una técnica inmunológica que demuestre el virus o sus antígenos en los tejidos. Una patología cerebral alarmante se ha observado en los fetos de madres que sufrieron la enfermedad en la epidemia del Zulia del

1.962 – 1.964. En siete de ellos, con intervalo entre la enfermedad o infección materna y el parto de 15 días a 5 meses, el feto presentó necrosis cerebral masiva, con atrofia, reblandecimiento, hemorragia, microcefalia y microftalmia. Los fetos nacieron muertos o vivieron entre 15 minutos y 7 días, presentando disnea, bradicardia y convulsiones. Cualquier edad de gestación es susceptible a la infección viral. Experimentos con cepas diversas de virus, entre ellas la inoculación intracerebral a micos con la cepa vacunal TC-83, ha reproducido estas lesiones: microcefalia, hidrocefalia, cataratas y porencefalia. Se demostró multiplicación del virus en diferentes tejidos fetales, (*Rodríguez, G., & Boschell, J., 1.995*).

2.5.1 Estudios anatomopatológico. Entre los diferentes tipos de virus de la EEV existe un espectro de cepas virulentas y avirulentas. Esta expresión de virulencia es uno de los varios parámetros de la interacción virus-huésped que debe distinguirse de otros, como la eficacia de la infección o la estimulación de la inmunidad. Estas separadas, pero interactuantes características de la relación virus-huésped dependen de la ruta de infección, la dosis y heterogeneidad y/o cepa del virus, el estadio de desarrollo del huésped, y la resistencia del huésped (dependiente de sus determinantes genéticos), (*de Bellard et al., 1995*).

Generalmente, con las cepas virulentas se produce tanto la enfermedad como la muerte, mientras que con un virus atenuado (TC-83) se produce menos del 20% de mortalidad en los hamsters infectados. Sin embargo, estas observaciones cambian dependiendo de la cepa del animal. Si éste está todavía desarrollándose, poseerá una especial susceptibilidad para el virus atenuado, (*de Bellard et al., 1995*).

Los estudios patológicos sobre la virulencia de la infección por el virus de la EEV se iniciaron en 1.956 usando diferentes huéspedes animales. Estos estudios demostraron que la infección experimental con el virus de EEV produce una necrosis generalizada de los tejidos mieloides y linfoides. También se ha demostrado neurotropismo en ratones, conejillos de indias, conejos y monos. Se han descrito cambios vasculares en el cerebro y las vísceras, lesiones degenerativas y necróticas en el páncreas, y una severa disminución de los tejidos hematopoyéticos en el caballo, (*de Bellard et al.,1995*).

En 1.962, Gleiser et al citado por (*de Bellard et al.,1995*); estudiaron la patología de la infección por EEV en conejillos de indias, ratones, monos y burros. Las respuestas clínicas y patológicas a la infección con la cepa Trinitaria de la EEV, fueron marcadamente inconstantes en las especies usadas. Sin embargo, el sistema linfático probó ser un objetivo universal en todos los animales estudiados. Se observó que los conejillos de indias son muy sensibles a la infección viral, con una susceptibilidad que ocasionaba la muerte antes de que se diera el cuadro clínico florido de la enfermedad. Sin embargo, los conejillos de indias parcialmente inmunizados desarrollaban la infección con evidencias de encefalitis. En ratones, se observó encefalitis en el día 4, cuando la mayoría de las células de la capa granular externa de la corteza cerebral estaban necróticas. A los seis días había una extensa y difusa encefalomiелitis, con un marcado aumento de la población glial. Un hallazgo inesperado fue el de la destrucción masiva de las neuronas motoras grandes en la médula espinal del ratón. Esta puede ser la razón de la parálisis de los miembros, que es característica de esta infección en los ratones, (*de Bellard et al.,1995*).

En monos, a pesar de la ausencia de una respuesta clínica a la infección con EEV, fuera de los episodios febriles, los estudios histológicos revelaron lesiones asociadas a la infección aguda por EEV. Se observó proliferación glial con mínima lesión neuronal. Más

aún, no había evidencia de degeneración axonal, y las lesiones fueron observadas en toda la materia gris excepto en las cortezas occipital y cerebelosa, e hipocampo, áreas que no son generalmente invadidas. La única alteración en el cerebelo se observó en los núcleos medulares. Mientras que el estriado estaba afectado en solo 3 monos, el tálamo fue el sitio donde se observaron las lesiones más intensas, (*de Bellard et al.,1995*).

La patogenia de la infección por EEV en humanos es poco conocida, principalmente por la escasez de estudios anatomopatológico en humanos muertos por la infección con este virus. En 1.963, Domínguez citado por (*de Bellard et al.,1995*), estudió doce pacientes fallecidos durante la epidemia de EEV que azotó al Estado Zulia (Venezuela) en 1.962-1.963. En las leptomeninges observó infiltrados difusos, poco intensos y muy escasos polinucleares. En el tallo encefálico, en especial en la sustancia negra, observó densos infiltrados perivasculares en forma de manguitos con proliferación glial alrededor de los vasos, del tipo de microglia. En las células ganglionares de la sustancia negra notó una marcada disminución de la pigmentación, fenómenos de cromolisis intensa y picnosis nuclear. Concluyó que se trataba de una encefalitis de predominio de tallo encefálico. Johnson, et al., citado por (*de Bellard et al.,1995*) reportaron un caso fatal en Panamá, en 1.968. Monte, et al., citado por (*de Bellard et al.,1995*), describen la histopatología de 21 casos de autopsia donde se probó la infección por EEV, durante la epidemia de 1.962-1.963 en la Guajira Venezolana. Dichos autores encontraron lesiones histopatológicas significativas en el SNC (100% de los casos estudiados), nódulos linfáticos (71%), bazo (100%), tracto gastrointestinal (100% 1, hígado (72%) y pulmón (100%). Los riñones y glándulas adrenales fueron poco lesionados, y el páncreas, timo, corazón y tiroides no mostraron ninguna lesión. La naturaleza de estas lesiones fue, en todos los casos, de tipo inflamatorio; con infiltrados en los tejidos, principalmente por células linfoides y

mononucleares, así como neutrófilos e histiocitos. La lesión histológica más observada fue edema en el SNC, tracto gastrointestinal y pulmón. En los nódulos linfáticos y tracto gastrointestinal se observó, en el 100% de los casos estudiados, necrosis folicular. La necrosis folicular del tejido linfático es uno de los primeros cambios patológicos en la infección por EEV, y da cuenta de la profunda linfocitopenia e inmunosupresión inicial que se observa en esta enfermedad, (*de Bellard et al., 1995*).

2.6 Diagnóstico

Los Virus de la Encefalitis Equina Venezolana (VEEV) enzoóticos se saben que circulan continuamente en zonas de baja altitud de bosques y pantanos tropicales y subtropicales de Sur y Centro América, México y áreas de Estados Unidos. Históricamente, la enfermedad se consideró propia de la parte norte y occidental de Sudamérica (Venezuela, Colombia, Ecuador y Perú) y de la isla de Trinidad, donde con cierta periodicidad se presentaban en algunas zonas epizootias equinas y algunas veces infecciones en humanos. Entre 1.969 a 1.972 se registró una importante panzootia de EEV I-AB desde Sudamérica que atravesó por Centroamérica y México hasta llegar a Texas. Desde entonces se llegan a reportar brotes también en Centroamérica. La EEV epizoótica es un padecimiento restringido a América. No hay pruebas aún de su diseminación fuera de este continente (*sistema nacional de vigilancia epidemiológica. México*).

Existen varios métodos para el diagnóstico de la enfermedad, pero lo más importante es recopilar los datos y observaciones a nivel de campo y correlacionarlo con los resultados de laboratorio. Uno de los métodos más importantes es la detección del antígeno mediante el aislamiento viral a partir de suero o fluido espinal tanto de humanos y animales. Este virus desarrolla efecto citopático EC entre 24 a 48 horas posinfección en líneas celulares de

mamíferos y aves, a diferencia de líneas celulares de mosquitos las cuales permanecen persistentes o infectadas crónicamente durante muchos pasajes sin evidenciar ningún tipo de EC (*Petrokova, et al 2.005*). La detección de Acs específicos se realiza mediante pruebas serológicas como la neutralización viral (SN) y el ELISA de captura. La SN presenta alta especificidad para detectar anticuerpos de arbovirus y es considerada el método de diagnóstico de referencia. El ELISA de captura emplea anticuerpos monoclonales (MAbs) para inmovilizar un anticuerpo en particular como la IgM (*Camara, et al 2.003; Wang, et al 2.005*). Así mismo, el diagnóstico de las encefalitis virales mediante la detección del genoma a través de la PCR empleando muestras de líquido cefalorraquídeo ha generado buenos resultados (*Kenedy, 2.004*).

Para determinar el potencial de una cepa circulante para causar epidemia, es importante la identificación del subtipo viral y de la variedad de anticuerpos generados en los huéspedes. El método disponible para diferenciar entre anticuerpos enzoóticos o epizoóticos es la técnica de neutralización de reducción en placa (Prats). Sin embargo, debido a la similitud de los dominios neutralizantes entre las variedades ID/IE e IAB/IC el grado de neutralización cruzada es muy alta lo que dificulta el diagnóstico final. Para sobre llevar estos problemas, se ha desarrollado una ELISA de bloqueo de epítopes, el cual distingue entre infecciones con variedades enzoóticas ID/E/F y variedades epizoóticas IAB/IC. (*Wang, et al 2.005*).

Uno de los métodos más empleados para la caracterización de los diferentes aislamientos de EEV es el polimorfismo conformacional de una sola banda (SSCP). Este método consiste en medir la migración del DNA de banda sencilla de varios aislamientos y comparar los patrones de bandeo del DNA (*Moncayo, et al 2.001; Hayiski, 1.991*).

2.6.1 Diagnóstico virológico de las EEV, EEE y EEO. Diagnóstico 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 diagnóstico comúnmente empleados en muchos laboratorios. La detección de anticuerpos clase IgM es el método serológico más 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 diagnóstico presuntivo de la enfermedad; mientras que su producción intratecal es evidencia de una infección reciente ((*Kuhn, 2.007*). El incremento de 4 veces o más en el título 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 3 meses y persisten a bajos niveles durante muchos años (*Kuhn, 2.007*).

2.7 Prevención y control

Las medidas de control van dirigidas a limitar o disminuir la presentación de epidemias. Se fundamentan en la implementación de bioseguridad; así como, en mejorar la inmunidad mediante el empleo de vacunas. Entre las medidas de bioseguridad se recomienda: control de la movilización de equinos y poblaciones humanas de sitios endémicos, control de las densidades de mosquitos mediante educación a la población, destrucción de reservorios de mosquitos mediante el empleo de químicos.

Para mejorar la inmunidad se han empleado vacunas atenuadas en pasajes celulares, como la TC83. Los resultados indican que de más 8000 individuos que recibieron este inmunógeno, entre el 20 al 40 % desarrollaron efectos adversos (*Pittman, et al 1.996; Phillipotts, et al 2.002*). Posteriormente, una versión inactivada con formalina de la vacuna TC83, la C-84 se implementó. Con esta, para generar y mantener una respuesta inmune efectiva y duradera, se requieren varias inmunizaciones (*Paeesler, et al 2.006*). Si bien estas vacunas han sido empleadas ampliamente para inmunizar caballos y para proteger personal de laboratorio (*Brien, 2.007*), su seguridad y eficacia aun es materia de estudio (*Paeesler, et al 2.006*). En la actualidad, se ha desarrollado una vacuna viva atenuada mediante la inducción de mutaciones sitio dirigidas en la región que codifica para gp E2 y E1. Esta vacuna conocida como la V3526, evidenció seguridad y eficacia en hámster, ratones y primates. Aún falta probar su eficacia en equinos y humanos (*Rao, et al 2.204, HArt M et al 2.000; Turrel, et al 2.008*).

La falta de vacunas disponibles para humanos ha llevado a la búsqueda de nuevas metodologías como las vacunas recombinantes. Estas vacunas emplean un vector que permite la eficiente expresión y presentación de antígenos para generar una potente inmunidad humoral y celular. De esta manera, se están desarrollando virus quiméricos,

empleando como vector un alphavirus humano no patógeno, el virus Sindbis. Este vector expresa todas las proteínas estructurales de la cepa TC83. (*Paesler, et al 2.003*).

Igualmente, el empleo del RNA de interferencia (siRNA) para inhibir la expresión de genes como terapia antiviral también se ha comenzado a estudiar, debido a sus éxitos contra virus como influenza virus, ebola virus y para influenza virus (*Brien, 2.007*).

Según la Organización Mundial de la Salud la dinámica y la compleja naturaleza de los patógenos transmitidos por vectores complican las predicciones de las repercusiones en la salud humana de las enfermedades existentes, reemergentes o nuevas. Pese a esta impredecibilidad, es de esperar que aparezcan nuevas enfermedades de transmisión vectorial y se intensifiquen ciertas patologías existentes, en especial las enfermedades virales transmitidas por mosquitos *Aedes*, estrechamente vinculado a la urbanización. También son fuente de preocupación los patógenos transmisibles por mosquitos *Culex* y otros artrópodos. Dicha complejidad e impredecibilidad pone de relieve la acuciante necesidad de enfoques adaptativos y sostenibles para prevenir y reducir la transmisión de patógenos con el propósito de disminuir la carga de las enfermedades.

Las intervenciones de control de vectores ofrecen uno de los mejores rendimientos de inversiones en el ámbito de la salud pública. Los programas eficaces de control de vectores que reducen enfermedades pueden impulsar el desarrollo humano y económico. Además de los beneficios sanitarios directos, la disminución de enfermedades transmitidas por vectores favorece el incremento de la productividad y un mayor crecimiento, reduce la pobreza de los hogares, fomenta la igualdad y el empoderamiento de las mujeres, y fortalece los sistemas de salud. El impacto óptimo de un control de vectores fortalecido depende de una implementación de calidad que requiere una apropiada implementación, cobertura, aceptación y uso de las medidas de control. El impacto del control de vectores en el medio

ambiente y la biodiversidad requieren una atención especial ya que numerosas enfermedades de transmisión vectorial forman parte de sistemas ecológicos complejos y deben evitarse los efectos no intencionales en los otros organismos.

La visión de la OMS y de la comunidad que lucha contra las enfermedades infecciosas en general es un mundo libre del sufrimiento humano que suponen las enfermedades transmitidas por vectores. La finalidad última de esta respuesta es reducir la carga y la amenaza de las enfermedades de transmisión vectorial a través de un control de vectores eficaz, sostenible y adaptada a las circunstancias locales.

Como parte de esta visión, la respuesta establece una serie de metas mundiales ambiciosas pero viables, coordinadas con objetivos estratégicos específicos para determinadas enfermedades y con el Objetivo de Desarrollo Sostenible, con hitos intermedios que permitan hacer un seguimiento de los avances.

2.8 Actividades prioritarias para 2017-20221

Elaboración o adaptación de planes estratégicos nacionales y regionales de control de vectores a fin de armonizarlos con el proyecto de respuesta mundial para el control de vectores (OMS).

1. Realización o actualización de la evaluación nacional de necesidades en materia de control de vectores y desarrollo de un plan de movilización de recursos (también para la respuesta a brotes epidémicos).

2. Evaluación y fortalecimiento del personal nacional en el ámbito de la entomología y en los distintos sectores para responder a las necesidades identificadas de control de vectores.

3. Formación en entomología médica aplicada a la salud pública del personal pertinente dentro de los ministerios de sanidad y de las instituciones colaboradoras.

4. Implementación y puesta en funcionamiento de redes institucionales nacionales y regionales para impulsar la formación y/o la enseñanza en entomología médica y brindar apoyo técnico.

5. Elaboración y/o seguimiento de los avances del programa nacional de investigación básica y aplicada en el ámbito de la entomología médica y el control de vectores.

6. Creación de un grupo especial interministerial nacional que fomente la participación multisectorial en el control de vectores.

7. Elaboración de un plan nacional para conseguir la participación y la movilización de la comunidad en el control de vectores.

8. Fortalecimiento de los sistemas nacionales de vigilancia de vectores e integración con los sistemas de información sanitaria para guiar el control de vectores.

9. Coordinación de los objetivos nacionales para proteger a la población en riesgo gracias a un control de vectores adecuado que abarque todas las enfermedades de transmisión vectorial.

REFERENCIAS

Anishchenko M, Paessler S, Greene I, Aguilar P, Carrara A, Weaver S. *Generation and characterization of closely related epizootic and enzootic infectious cDNA clones for studying interferon sensitivity and emergence mechanisms of Venezuelan.* J Virol. 2004; 78: 1-8.

Anishchenko M, Bowen RA, Paessler S, Austge L, Greene IP, Weavers SC. *Venezuelan encephalitis emergence mediated by a phylogenetically predicted viral mutation.* PNAS. 2006; 103: 4994-4999.

Brault A, Powers A, Holmes E, Woelk C, Weaver S. *Positively charged amino acid substitutions in the E2 envelope glycoprotein are associated with the emergence of Venezuelan equine encephalitis virus.* J Virol; 2002;76: 1718-1730.

Brault AC, Powers A M, Ortiz D, Estrada- Franco J G, Navarro R, Weaver S C. *Venezuelan equine encephalitis emergente: Enhanced vector infection from a single amino acid substitution in the envelope glycoprotein.* PNAS. 2004; 101: 11344-11349.

Brien L. *Inhibition of multiple strains of Venezuelan equine encephalitis virus by a pool of four short interfering RNAs.* Antiviral research 2007;75: 20-29.

Camara A, Díaz G, Vega V, Basualdo M, Contigiani M.. *Seroprevalence of antibodies to Venezuelan equine encephalitis complex (subtypes IAB and VI) in humans from*

general Belgrano Island, Formosa, argentina. Rev Inst med Trop. S Paulo. 2003;45: 201204.

Cardenas Zorro, J. A. Las encefalitis equinas causadas por virus transmitidos por artrópodos, esfuerzos para su prevención y control. In *Salud pública veterinaria, protección sanitaria y desarrollo agropecuario: memorias. Simposio Internacional Salud Pública Veterinaria, Protección Sanitaria y Desarrollo Agropecuario. Bogotá (Colombia); 11-14 Jun 2002p. 143-160 (No. Doc. 20506)* CO-BAC, Santafé de Bogotá).*

Charles P, Walters E, Margolis F, Johnston R. *Mechanism of neuroinvasion of Venezuelan equine encephalitis virus in the mouse. Virology 1995;208: 662-71.*

Cruz, L., Cardenas, V., Abarca, M., Rodriguez, T., Flores, R., Fontaine, R., ... & Powers11, A. M. *Epizootia de Encefalitis Equina por Virus del Nilo Occidental en El Salvador, 2001-2003.*

Dam E, Flint M, Ryan M. *Virus-encoded proteinases of theTogaviridae. Journal of General Virology 1999; 80:1879-1888.*

Dauphin G. y Zientara S. Review: West Nile Virus: *recent trends in diagnosis and vaccine developments.*

- de Bellard, M. E., Levine, S., & Bonilla, E. (1995). Encefalitis equina venezolana. Revisión. *Investigación Clínica*, 36.
- De la Hoz, F. (2000). Encefalitis equina Venezolana. *Revista MVZ Córdoba*, 5(1), 18-22.
- Ferro C, Ramírez M, González M, Ahumada ML, Boshell J. Ciclo de transmisión enzoótica del subtipo ID del virus de la encefalitis equina venezolana en la periferia de la ciudad de Barrancabermeja, valle medio del río Magdalena. *Biomédica* 2003;23 (Supl.1):125.
- Ferro, M. C., Olano, V. A., Ahumada, M., & Weaver, S. (2008). Mosquitos (Diptera: *Culicidae*) en el caserío de Chingalé, Santander, donde se registró un caso humano de encefalitis equina venezolana. *Biomédica*, 28(2), 234-244.
- Fine D, Roberts B, Teehee M, Terpening S, Kelly C, Baker D, Bowen R. *Venezuelan equine encephalitis virus vaccine candidate (V3526) safety, immunogenicity and efficacy in horses*. *Vaccine* 2007;25: 1868-76.
- García, A., Medina, A., & Pérez, M. (2002). Vigilancia epidemiológica de la Encefalitis Equina. Venezolana. *Rev Científ. FCV-LUZ*, 12(4), 296-303.
- Gardner C, Burke C, Tesfay M, Glass P, Klimstra W, Ryman K. *Eastern and Venezuelan equine encephalitis viruses differ in their infectivity for dendritic cells and*

- macrophages: The impact of altered cell tropism on pathogenesis.* J Virol doi. 2008;10.128.
- Greene I, Paesler S, Anishchenko M, Smith D, Brault A, Frolov I, Weaver SC. *Venezuelan equine encephalitis virus in the guinea pig model: Evidence for epizootic virulence determinants outside the E2 envelope glycoprotein gene.* Am J Trop Med Hyg. 2005; 72: 330-338.
- Greene IP, Paessler S, Austgen L, Anishchenko M, Brault A C, Bowen R A, Weaver SC. *Envelope glycoprotein mutations mediate equine amplification and virulence of epizootic Venezuelan equine encephalitis Virus.* J Virol. 2005; 79: 9128-9133.
- Hayashi K. 1991. *Pcr-SSCP: A simple and sensitive method for detection of mutations in the genomic DNA.* PCR methods Appl 1: 34-38.
- Instituto Colombiano Agropecuario, (ica)., Boletín 2016.
- Kennedy PG. *Viral encephalitis: Causes, differential diagnosis, and management.* J Neurol Neurosurg Psychiatry; 2004;75: 110-115.
- 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.

- 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.
- Mesa FA., Cardenas JA., y Villasmil LC. 2005. *Las encefalitis equinas en la salud pública*. Universidad Nacional de Colombia. 1ra Edición.
- Monath T.P y Tsai T.T. *Flaviviruses en Clinical Virology*, 2nd edition por D.D, Richman. 2002. Capítulo 51, pags: 1097- 1150.
- Moncayo A, Medina G, Kalvatchev Z, Brault A, Barrera R, Boshell J, Ferro C, Weaver S. *Genetic diversity and relationships among Venezuelan equine encephalitis virus field isolates from Colombia and Venezuela*. Am J Trop Med Hyg 2001;65: 738-46.
- Morris CD. (1989) *Eastern equine encephalomyelitis*. Monath TP, Ed. *The Arboviruses: Epidemiology and Ecology* Vol, 3. Boca Raton FL: CRC Press, 1-12.
- Navarro J, Medina G, Vasquez C, Coffey L, Wang E, Suárez A, Biord H, Salas M, Weaver S. *Postepizootic persistente of venezuelan equine encephalitis virus*. Venezuela. Emerging infectious Disease. 2005;11:1907-1916.
- Organización Mundial de la Salud. *la Organización Mundial de la Salud*. División de Información de la Organización Mundial de la Salud. *RESPUESTA MUNDIAL PARA EL CONTROL DE VECTORES. 2017–2030. (Versión 5.4)*.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD.

- Paessler S, Haolin Ni, Petrakova O, Fayzulin R Z, Yun N, Anishechenko M, Weaver S C, Frolov I. *Replication and clearance of Venezuelan equine Encephalitis Virus from the brains of animals vaccinated with chimeric SIN/VEE viruses*. J Virol. 2006; 80: 2784-2796.
- Paredes A, Alwell-Warda K, Weaver S, Chiu W, Watowich S. *Structural of isolated nucleocapsides from Venezuelan Equine Encephalitis virus and implications for assembly and disassembly of enveloped virus*. J Virol. 2003;77: 659-664.
- Petrakova O, Volkova E, Gorchakov R, Paessler S, Kinney R M, Frolov I. *Noncytopathic replication of Venezuelan equine encephalitis virus and eastern equine encephalitis virus replicons in mammalian cells*. J Virol. 2005;79: 7597-7608.
- Pittman P, Makuch R, Mangiafico J, Cannon T, Gibbs P, Peters J. *Long term duration of detectable neutralizing antibodies after administration of liveattenuated VEE vaccine and following booster vaccination with inactivated VEE vaccine*. Vaccine 1996; 4:337-43.
- Rao V, Hinz M, Roberts B, Fine D. *Environmental hazard assessment of Venezuelan equine encephalitis virus vaccine candidate strain V3526*. Vaccine 2004;22: 2667-73.

Reed D, Lind, C, Sullivan L, Pratt W, Parker M. *Aerosol infection of cynomolgus macaques with enzootic strains of Venezuelan equine encephalitis viruses. The journal of infectious diseases* 2004;189: 1013-1017.

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.

Rivas F, Díaz L, Cardenas V, Daza E, Bruzo L, Alcala A, Boshell J, Calderon L, Ludwig G, Tsai T. *Epidemia Venezuelan equine encephalitis in La Guajira, Colombia 1995. J Infect Dis* 1997;175: 828-832.

Rodríguez, G., & Boschell, J. (1995). Encefalitis equina venezolana. *Biomédica*, 15(3), 172-82.

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.

Russo A, White M. *The cristal structure of the venezuelan equine encephalitis alphavirus nsP2 proteasa. Strucutre* 2006;14:1449-58.

Ryder, S. (1995). Encefalitis Equina Venezolana. Aspectos epidemiológicos de la enfermedad entre 1962 y 1971, en la Guajira Venezolana. *Investigación Clínica*, 36.

SISTEMA NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA. MÉXICO.

Smith D, Adams P, Kenney J, Wang E, Weaver S. *Venezuelan equine encephalitis virus in the mosquito vector Aedes taeniorhynchus: Infection initiated by a small number of susceptible epithelial cells and a population bottleneck. Virology* 2008; 372: 176-186.

Smith D, Carrara A, Aquila P, Weaver S. *Evaluation of methods to assess transmission potential of Venezuelan equine encephalitis virus by mosquitoes and estimation of mosquito saliva titers. Am J Trop Med Hyg.* 2005;73: 33-39.

Tsai, TT. Weaver SC., y Monath T.P. *Alphaviruses en Clinical Virology, 2nd edition por D.D, Richman. 2002. Capitulo 53, pags: 1177- 1207.*

Valero, N., Bonilla, E., Espina, L. M., Maldonado, M., Montero, E., Añez, F., ... & Nery, A. (2008). Incremento de Interleucina-1 beta, Interferon gamma y Factor de Necrosis Tumoral alfa en suero y cerebro de ratones infectados con el virus de Encefalitis Equina Venezolana. *Investigación Clínica, 49(4).*

Vargas, D. S., Jaime, J., & Vera, V. J. (2009). Aspectos generales del virus de la encefalitis equina venezolana (VEEV). *Orinoquia, 13(1), 58-66.*

Vera N, Villamizar MC, Sanchez LR, Jaimes LS, Rodríguez JP. Informe preliminar estudio de brote de encefalitis equina venezolana, corregimiento de Chingalé, municipio de

Puerto Wilches, departamento de Santander. Instituto Nacional de Salud. Secretaría de Salud de Santander. Mayo de 2005.

Walton TE, Grayson MA (1989) *Venezuelan equine encephalomyelitis*. Monath TP, ed. *The Arboviruses: Epidemiology and Ecology* Vol, 4. Boca Raton FL: CRC Press, 203231.

Wang E, Barrera R, Boshell J, Ferro C, Freier JE, Navarro JC, Salas R, Vasquez C, Weaver SC. *Genetic and phenotypic changes accompanying the emergence of epizootic subtype IC Venezuelan Equine Encephalitis Viruses from an enzootic subtype ID progenitor*. J Virol 1999; 73: 4266-4271.

Wang E, Paessler S, Aguilar P, Smith D, Coffey L, Pfeffer M, Olson J, Blair P, Guevara C, Estrada J, Weaver SC. *A novel, rapid assay for detection and differentiation of serotype-specific antibodies to venezulan equine encephalitis complex alphaviruses*. Am J Trop Med Hyg. 2005;72: 805810.

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.