

Virus de la Encefalitis Equina Venezolana en México

Marco Antonio Torres-Castro*, Alejandro Rafael Suárez-Galaz, Aarón Beltrán Yeh-Gorocica

Introducción

El Virus de la Encefalitis Equina Venezolana (VEEV) pertenece a un grupo de virus conocido como *Arbovirus* (acrónimo para *arthropod-borne virus*, virus transmitidos por artrópodos en español) del género *Alphavirus* y familia *Togaviridae*. El VEEV está conformado por el complejo taxonómico del Virus de la Encefalitis Equina del Este y el Virus de la Encefalitis Equina del Oeste. Estos virus tienen afinidad por los órganos y tejidos del sistema nervioso, principalmente en caballos. Además, según la clasificación de Baltimore y el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV por sus siglas en inglés) estos virus pertenecen al grupo IV (Aguilar et al. 2011).

El VEEV es de importancia en la salud pública debido a que es zoonótico, es decir, puede transmitirse de los caballos enfermos hacia las personas y otros animales susceptibles, a través de la picadura de mosquitos infectados (en los cuales el virus es capaz de establecerse y multiplicarse). Por este motivo, la Organización Internacional de Epizootias (OIE por sus siglas en francés) considera de vigilancia obligatoria a la enfermedad que ocasiona (EEV) en todos sus países afiliados, entre ellos México. No obstante, la EEV se presenta principalmente en países de Centro y Suramérica como Colombia, Ecuador, México, Perú, Venezuela y Trinidad y Tobago (Organización Panamericana de la Salud 2021). El objetivo de este trabajo es describir algunas características de este virus como su historia, clasificación y epidemiología, así como los síntomas que ocasiona en caballos afectados.

Breve historia del VEEV en el mundo y en México

En 1936 ocurrió un brote con signos clínicos compatibles con la inflamación de los órganos del encéfalo (encefalitis) en caballos de La Guajira, Venezuela. Del encéfalo de varios

caballos afectados se aisló y reconoció un virus que en 1938 se nombró como VEEV, y que se demostró ser altamente patogénico porque rápidamente ocasiona la muerte en cerdos de Guinea y roedores de laboratorio infectados experimentalmente, independientemente de la vía de administración (Kubes y Rios 1939). Después de este brote, en 1942 se aisló al VEEV del cerebro de una mula en Piura, Perú (Preston-Smith y Fernández-Contreras 1953) y en 1943 la enfermedad se distribuyó en caballos de las costas de Venezuela hasta llegar a Trinidad y Tobago (Tigertt et al. 1962).

Los reportes de la infección continuaron, y en 1952 hubo los primeros casos de VEEV en personas en Colombia (Sanmartín-Barberi et al. 1954). Algunos años después, durante la primavera y el verano de 1969, se detectaron los primeros casos en habitantes y caballos de Ecuador. En mayo y junio de ese mismo año, se reportaron las primeras muertes de caballos en las costas del Pacífico de Guatemala. De este brote, se logró el aislamiento del VEEV, tanto de personas y caballos afectados como de mosquitos (Frank y Johnson 1971; Hinman et al. 1971; Sudia et al. 1971). En noviembre de 1969, el VEEV se extendió por El Salvador y Guatemala y cruzó al sureste de México y prosiguió hacia el norte del continente americano. En el verano de 1971 el VEEV alcanzó Estados Unidos de América donde los casos iniciales se notificaron en caballos del condado de Live Oak, Texas (Zehmer et al. 1974).

El último brote epidémico de gran magnitud de VEEV en América ocurrió en 1995 al norte de Venezuela y noreste de Colombia, afectando entre 75,000 y 100,000 personas, ocasionando alrededor de 300 muertes y un número aún mayor de equinos infectados o muertos (Colina y Blanchard 2003). Sin embargo, brotes recientes en Suramérica y en parte de Centroamérica, confirman al VEEV como un patógeno reemergente, tanto en personas como en equinos, debido al número creciente de casos reportados (Vargas et al. 2009). Es importante mencionar que, hasta el momento, no hay evidencias de la distribución de la enfermedad fuera de los países del continente americano (Li-Ng 2010).

En México, de manera oficial, el VEEV se detectó por primera vez en Chicomusuelo, Chiapas (1969) y se expandió hacia Oaxaca, pasando por Guerrero y Michoacán, hasta llegar al norte de Veracruz. En 1971, se registraron muertes de caballos en la laguna de Tamiahua, Veracruz y en Tampico, Tamaulipas. Los brotes de la enfermedad en México tuvieron un carácter explosivo y, de 1970 a 1973, el VEEV ocasionó la muerte de aproximadamente 10,000 animales, entre caballos, mulas y asnos (Centro para el Control de Enfermedades

1971; Reta-Petterson y Sanz-Bienzobas 1973). Otro hallazgo importante durante este periodo fue que la enfermedad se presentó también en caballos de Fresnillo, Zacatecas, a una altura de 2,350 m sobre el nivel del mar (Li-Ng 2010) que, debido al comportamiento y ecología de los mosquitos vectores, era inusual.

Entre 1993 y 1996 hubo brotes pequeños cerca de las costas del Pacífico, en Chiapas y Oaxaca, que afectaron a 125 y 32 caballos con una tasa de mortalidad de 50% y 30% de los casos, respectivamente. Afortunadamente, no hubo personas afectadas, aunque la seroprevalencia (evidencia de la presencia de anticuerpos contra la infección con el VEEV) en habitantes de la región es alta. De acuerdo con los anuarios epidemiológicos de la Secretaría de Salud (SSA) en 2003 se notificó un caso de VEEV en un niño de cuatro años en Veracruz (Li-Ng 2010). En Yucatán, hasta finales de 2021, no se ha reportado algún caso sospechoso o positivo de la enfermedad en personas o equinos.

El 7 de junio de 2021, la Asociación Ganadera Local Carlos A. Carrillo de Veracruz reportó un caballo con signos clínicos nerviosos con sospecha de VEEV. Este reporte alertó a las autoridades de salud animal (técnicos del Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria [Senasica]) que realizaron la investigación de campo y registro de muestras biológicas para analizar en el Laboratorio de Inmunología, Biología Celular y Molecular de la Comisión México-Estados Unidos para la Prevención de la Fiebre Aftosa y otras Enfermedades Exóticas de los Animales (CPA por sus siglas en inglés) del Senasica. Los resultados fueron positivos al VEEV y se obtuvieron por una prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa en su variante RT (RT-PCR por sus siglas en inglés). Sin embargo, no se logró aislar al VEEV en cultivos celulares ni en ratones de laboratorio, por lo que el caso fue considerado como sospechoso. En México, la notificación de esta enfermedad es de carácter obligatorio por parte de los servicios de salud animal (Li-Ng 2010; Senasica 2021).

Características y clasificación

El VEEV es un virus de ARN de cadena sencilla en sentido positivo, es decir, codifica como ARN mensajero [ARNm] y se traduce naturalmente a proteína, no segmentado con un tamaño de 11.4 Kilobase (Kb). El virión (partícula vírica morfológicamente completa y con capacidad de infectar células de los organismos susceptibles) tiene forma icosaédrica con un diámetro entre 60 y 75 nanómetros (nm) y está constituido por una cápside rodeada de una envoltura (membrana) lipoproteica (Paessler et al. 2006; Vargas et al. 2009). Cuando se

logra observar al microscópico electrónico, la superficie del virión tiene una apariencia difusa con proyecciones muy finas debido a que las proteínas de su estructura se acomodan en trímeros (Zhang et al. 2011) (Fig. 1).

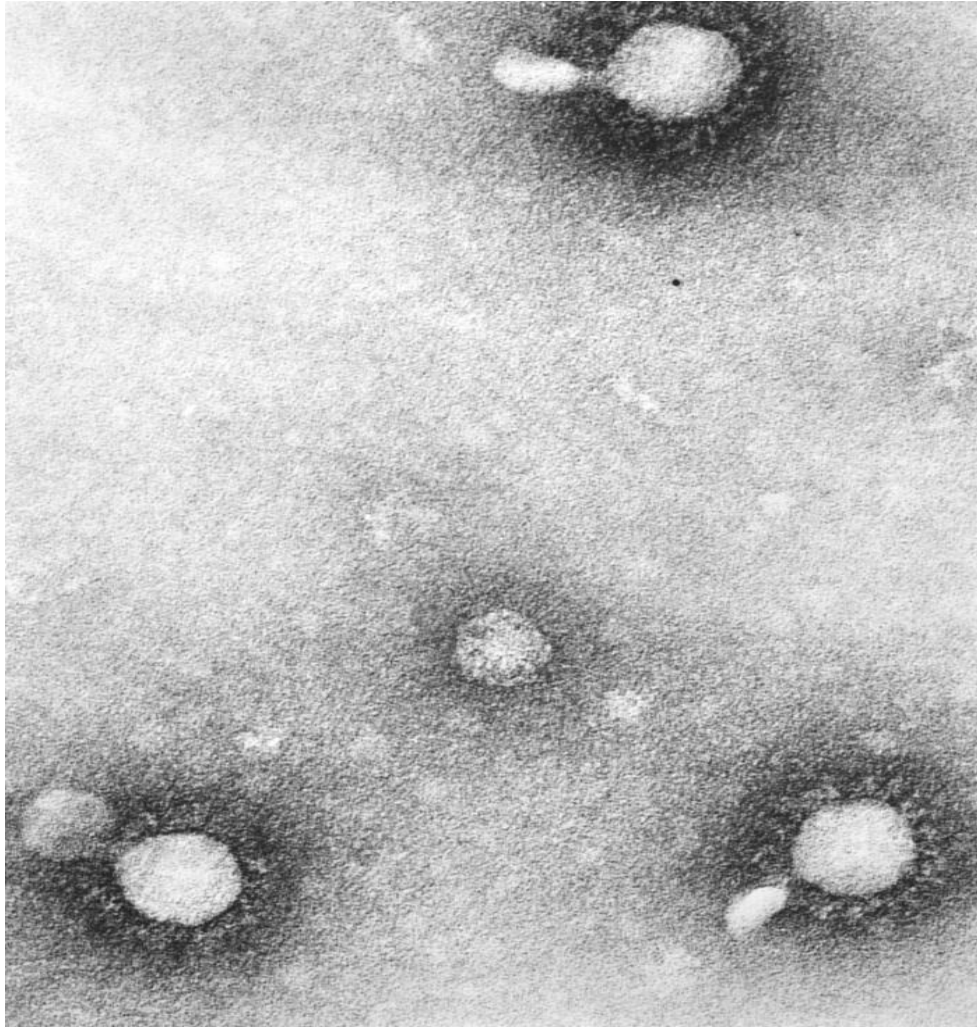


Figura 1. Imagen en microscopio electrónico de transmisión de viriones del VEEV en muestra de tejido afectado. Fotografía de dominio público tomada de <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=10266>. Autores: CDC/Dr. Fred Murphy; Sylvia Whitfield

La clasificación de los diferentes tipos de VEEV es compleja porque está basada en varias de sus características. Algunos años después de su descubrimiento (1969), por medio de la prueba cinética de la inhibición de la hemaglutinación, Young y Johnson (1969), lo clasificaron en subtipos. Esta clasificación sigue siendo aceptada, por lo que actualmente se reconocen seis distintos subtipos (I-VI), que a su vez incluyen variantes (AB, C, D, E y F), que conforman el complejo taxonómico del VEEV. Estos subtipos están clasificados según

sus características antigénicas (que se refieren a la respuesta inmune mediada por anticuerpos de los hospederos infectados con el virus), su comportamiento biológico (especies de hospederos que afectan), distribución geográfica y capacidad de ocasionar enfermedad (patogenicidad) en los hospederos afectados (Oletta y Carvajal 2010; OIE 2020).

Los subtipos II, III, IV, V y VI, así como las variantes D, E y F del subtipo I, no han sido asociados con las epidemias en equinos ya que circulan continuamente entre pequeños roedores, aves y especies de mosquitos de ambientes silvestres, por lo que son conocidas como cepas enzoóticas (Anishchenko et al. 2004). Sin embargo, eventualmente pueden afectar a personas y equinos y ocasionarles enfermedad severa y muerte (Gomes-Briceño 2017; OIE 2020). Por otra parte, las variantes AB y C del subtipo I son consideradas epizoóticas y epidémicas porque son responsables de los brotes en equinos y personas en varios países (Brault et al. 2004). En México, se han encontrado tres linajes correspondientes al subtipo IE: 1) en la costa del Pacífico de México y parte de Centroamérica, 2) en el Golfo de México y Atlántico, y 3) al oeste de Panamá. Cada uno de estos linajes circula de manera continua e independiente desde su introducción en México (Aguilar et al. 2011).

Ciclos epidemiológicos

Existen subtipos y variantes enzoóticas y epizoóticas del VEEV, por lo que los ciclos epidemiológicos se dividen de la misma manera. Cada uno de los ciclos tiene a sus propios protagonistas y características. En el caso de los ciclos enzoóticos o silvestres, que se presentan en selvas húmedas tropicales o subtropicales, los roedores silvestres son los reservorios naturales. También las aves han sido involucradas como reservorios, pero su papel en la transmisión y mantenimiento del virus aún no está claro. Los mosquitos, especialmente del género *Culex*, son los vectores porque pueden inocular virus presentes en su sistema hacia animales susceptibles a la infección. El VEEV se replica dentro de las células epiteliales del intestino medio del mosquito y de ahí se dirige hacia las glándulas salivales donde permanece para ser transmitido por picadura (Vargas et al. 2009; Aguilar et al. 2011; OIE 2020). En este tipo de ciclos, tanto equinos como personas son considerados como hospederos accidentales o finales, ya que el VEEV no es capaz de replicarse y distribuirse en sus organismos, por lo que no desarrollan viremias y el ciclo de transmisión

no continúa cuando un mosquito se alimenta de ellos (Vargas et al. 2009; Taylor y Paessler 2013; OIE 2020).

Los ciclos epizooticos o epidémicos se presentan de forma inesperada, repentina y violenta (incontables casos en poco tiempo). También, tienen la característica de presentarse en zonas geográficas muy amplias y su control es muy complicado. Este tipo de ciclos ocurren en zonas urbanas con climas tropicales o subtropicales y en la época de lluvias, que coincide con el aumento de las poblaciones de mosquitos vectores. En este sentido, varias especies de mosquitos han sido descritas como vectores y una de las principales es *Aedes taeniorhynchus* (Smith et al. 2008; Vargas et al. 2009) que recientemente ha sido registrada en Mérida, Yucatán (Navarrete-Carballo et al. 2021). En este tipo de ciclo están involucrados los equinos domésticos como uno de los amplificadores específicos del virus debido a las altas concentraciones del mismo en su sangre, y las personas de medios urbanos y rurales que resultan afectadas por el virus (Aguilar et al. 2011; Taylor y Paessler 2013).

Signos clínicos en equinos y diagnósticos diferenciales

La enfermedad EEV tiene distintas manifestaciones que pueden ser desde leves, moderadas hasta severas (graves) dependiendo de la severidad de la infección. Los primeros signos clínicos (fiebre 40°- 42° C y disminución del consumo de alimento y agua) son poco específicos y comienzan del día uno al tres después de que el mosquito introduce el virus al hospedador. También, pueden presentarse aumento en la frecuencia cardiaca (taquicardia) y reducción del movimiento (depresión) (Vargas et al. 2009; OIE 2020).

Las manifestaciones clínicas que indican afección del sistema nervioso y sus estructuras se presentan a partir del sexto día después de la infección (Taylor y Paessler 2013), y aparecen cuando la enfermedad es grave. Estas manifestaciones incluyen aumento de la sensibilidad (excitabilidad), caminar en círculos, apoyar la cabeza en la pared u otros objetos inmóviles, pérdida del balance, flacidez en los labios, orejas caídas, alteraciones de la vista (incluidas ceguera parcial o total), posturas atípicas (separar las patas más de lo normal), movimientos involuntarios, convulsiones y, finalmente, muerte (Taylor y Paessler 2013; OIE 2020). Esta se puede presentar hasta en el 83% de los equinos afectados, dependiendo de la variante infectiva (Vargas et al. 2009).

Según la OIE (2020), los diagnósticos diferenciales de la EEV en caballos son: encefalitis equina del este, encefalitis equina del oeste, encefalitis japonesa, encefalitis por

virus rabia (presente en México), encefalitis ocasionada por el virus del oeste del Nilo (presente en México), tétanos, meningitis bacteriana, envenenamiento y micotoxinas en alimento. Por tanto, para el diagnóstico certero y final de esta enfermedad, es necesario una investigación de campo que incluya los exámenes físicos y el registro adecuado de muestras biológicas (sangre y, en caso de necropsia, el encéfalo y partes del páncreas) para realizar las pruebas diagnósticas en laboratorio que demuestren la presencia de anticuerpos contra la infección (seroconversión) o del mismo virus (aislamiento) (OIE 2020).

Laboratorio de Enfermedades Emergentes y Reemergentes, Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi”, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, México
*antonio.torres@correo.uady.mx

Torres-Castro MA, Suárez-Galaz AR, Yeh-Gorocica AB. 2021. Virus de la Encefalitis Equina Venezolana en México. *Bioagrociencias* 14(2): 69-77.

Referencias

- Aguilar VP, Estrada FJ, Navarro LR, Ferro C, Haddow AD y Weaver SC. 2011. Endemic Venezuelan equine encephalitis in the Americas hidden under the dengue umbrella. *Future Virology* 6:721-774
- Anishchenko M, Paessler S, Greene I, Aguilar P, Carrara A y Weaver S. 2004. Generation and characterization of closely related epizootic and enzootic infectious cDNA clones for studying interferon sensitivity and emergence mechanisms of Venezuelan. *Journal of Virology* 4:78: 1-8
- Brault AC, Powers AM, Ortiz D, Estrada-Franco JG, Navarro R y Weaver SC. 2004. Venezuelan equine encephalitis emergence: enhanced vector infection from a single amino acid substitution in the envelope glycoprotein. *PNAS* 101:11344-11349.
- Centro para el Control de Enfermedades. 1971. Morbidity and Mortality. *Weekly Report* 20:243-244.
- Colina B y Blanchard G. 2003. Encefalitis equina venezolana. Perfil clínico epidemiológico de la epidemia ocurrida en 1995. *Kasmara* 31:32-38
- Frank PT y Johnson KM. 1971. An outbreak of VEE in Central America. *American Journal of Epidemiology* 94:487-495

- Gomes-Briceño MJ. 2017. Encefalitis equina venezolana, una revisión. Revista del Colegio de Médicos Veterinarios del Estado de Lara 14:00-00
- Hinman AR, McGowan JE y Henderson BE. 1971. Venezuelan equine encephalomyelitis: surveys of human illness during an epizootic in Guatemala and El Salvador. American Journal of Epidemiology 93:130-136
- Kubes V y Rios FA. 1939. The causative agent of infectious equine encephalomyelitis in Venezuela. Science 90:20-21
- Li-Ng JJ (26 junio 2010). Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Encefalitis equina venezolana (segunda y última parte). Fecha de consulta 03/11/2021 en <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/13029/sem25.pdf>
- Navarrete-Carballo J, Bibiano-Marín W, Palacio-Vargas J, Huerta-Jiménez H, Torres-Castro M, Arisqueta-Chable C, Medina-Barreiro A, Puerta-Granado H, Chermendoza A, Martin-Park A y Manrique-Saide P. 2021. Mosquito species (*Diptera: culicidae*) collected after tropical storm Cristobal in Merida, Yucatan, South-east Mexico. International Journal of Tropical Insect Science 0:00-00
- Organización Panamericana de la Salud (OPS) (03 diciembre 2021). Encefalitis equina venezolana. Fecha de consulta 03/11/2021 en https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=8300:2013-encefalitis-equina-venezolana&Itemid=39851&lang=es
- OIE Technical Disease Cards (31 enero 2020). Venezuelan Equine Encephalitis. Fecha de consulta 10/11/2021 en <https://www.oie.int/app/uploads/2021/03/vee.pdf>
- Paessler S, Haolin Ni, Petrakova O, Fayzulin RZ, Yun N, Anishechenko M, Weaver SC y Frolov I. 2006. Replication and clearance of Venezuelan equine Encephalitis Virus from the brains of animals vaccinated with chimeric SIN/VEE viruses. Journal of Virology 80:2784-2796
- Oletta JF y Carvajal CA. 2010. Situación de encefalitis equinas EEV Y EEE en Venezuela. Noticia Epidemiológica 20:3-7
- Preston-Smith H y Fernández-Contreras L. 1953. La encefalomiелitis equina. Revista del Instituto Nacional de Biología Animal (Lima, Perú) 4:3-9
- Reta-Petterson G y Sanz-Bienzobas R. 1973. La encefalitis equina venezolana como problema de salud pública en México. Trabajo presentado a la I Convención Nacional de Salud, 16 al 20 de junio de 1973. México, D.F.

- Sanmartín-Barberi C, Groot H y Osorno E. 1954. Human epidemic in Colombia caused by the Venezuelan Equine Encephalomyelitis virus. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 3:283-293
- Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria (29 octubre 2021). Reporta Senasica caso sospechoso de encefalitis equina venezolana en el estado de Veracruz. Prensa. Fecha de consulta 29/10/2021 en <https://www.gob.mx/senasica/prensa/reporta-senasica-caso-sospechoso-de-encefalitis-equina-venezolana-endemica-para-el-estado-de-veracruz?idiom=es>
- Smith D, Adams P, Kenney J, Wang E y Weaver S. 2008. 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* 372:176-186
- Sudia WD, Lord RD, Newhouse VF, Miller DL y Kissling RE. 1971. Vector-host studies of an epizootic of Venezuelan equine encephalomyelitis in Guatemala, 1969. *American Journal of Epidemiology* 93:137-143
- Taylor KG y Paessler S. 2013. Pathogenesis of Venezuelan equine encephalitis. *Veterinary Microbiology* 167:145-150
- Tigertt WD, Berge TO y Downs WG. 1962. Studies on the virus of Venezuelan equine encephalomyelitis in Trinidad, W.I. II. Serological status of human beings, 1954-1958. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 11:835-840.
- Vargas DS, Jaime JC y Vera VJ. 2009. Aspectos generales del virus de la encefalitis equina venezolana (VEEV). *Orinoquia* 13:59-67
- Young NA, Johnson KM. 1969. Viruses of the Venezuelan equine encephalomyelitis complex. Infection and cross-challenge of rodents with VEE, Mucambo, and Pixuna viruses. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 18:280-289.
- Zhang R, Hryc CF, Cong Y, Liu X, Jakana J, Gorchakov R, Baker ML, Weaver SC y Chiu W. 2011. 4.4Å cryo-EM structure of an enveloped Alphavirus Venezuelan equine encephalitis virus. *The EMBO Journal* 30:3854-3863
- Zehmer RB, Dean PB, Sudia WD, Calisher CH, Sather GE y Parker RL. 1974 Venezuelan equine encephalitis epidemic in Texas, 1971. *Health Service Reports* 89:278-282