

Encefalitis Equina Venezolana de Ciclo Enzoótico en México

MVZ MC Roberto Navarro López
 Director de la Comisión México Estados Unidos Para la Prevención
 de la Fiebre Aftosa y Otras Enfermedades Exóticas de los Animales CPA
 Enero 2023

Resumen

El Código de los animales terrestres de la OMSA en su capítulo 12.11. referente a la encefalomielititis equina venezolana, establece las medidas zoonitarias que deben aplicar los países para el comercio internacional de equinos, que implica, entre otras medidas, cuarentenas de equinos en frontera a los países que declaran actividad de algún virus, sin discriminar si estos son epizooticos o enzoóticos, situación que está bien establecida epidemiológicamente en el Manual de los Animales Terrestres de la OMSA y que no retoma el Código. El Código, tampoco considera que esta enfermedad forma parte de un complejo antigénico de Alphavirus distribuidos en prácticamente toda América, desde los Estados Unidos hasta Brasil y Argentina. El presente documento tiene la finalidad de dar a conocer los estudios científicos que se realizan en México respecto al virus enzoótico IE, que se reconoce desde los años 60 del siglo XX hasta la fecha, afirmando, con argumentos publicados en revistas indexadas, que solo está presente en el sur de Veracruz, Tabasco, Istmo de Tehuantepec, Oaxaca y costa de Chiapas, porque en estos lugares existen los artrópodos y los roedores indispensables para el mantenimiento del ciclo enzoótico, no representando ningún riesgo de epizootias que pongan en peligro a las personas o a otros países, teniendo una publicación en el DOF de México libre de variantes epizooticas del año 1992, después de haber sufrido la epizootemia del virus IAB de 1969 a 1973.

La Encefalitis Equina Venezolana (EEV) es una arbovirosis zoonósica, transmitida por diversos mosquitos vectores en un reservorio ecológico, donde existe un ciclo de transmisión artrópodo – roedor. Se reconocen seis subtipos antigénicos denominados EEV-I a EEV-VI, siendo el más importante el subtipo I, que agrupa las variantes antigénicas AB y C que se consideran epizootémicas, el resto, se consideran no epizooticas, aunque todas pueden causar enfermedad en humanos y animales en diferente grado Tabla 1, Mapa 1.

Table 1. Venezuelan equine encephalitis antigenic complex alphaviruses.					
Species	Antigenic subtype	Antigenic variety	Clinical syndrome	Distribution	Vector
VEEV	VEE-I	AB	Febrile illness, encephalitis	North, Central and South America	Mammalophilic mosquitoes
		C	Febrile illness, encephalitis	South America	Mammalophilic mosquitoes
		D	Febrile illness, encephalitis	South America, Panama	<i>Culex (Melanoconion) ocosa</i> , <i>panocosa</i> , <i>vomerifer</i> , <i>pedroi</i> , <i>adamesi</i>
		E	Febrile illness, encephalitis	Central America, Mexico	<i>Culex (Melanoconion) taeniopus</i> , <i>Deinocerites pseudes</i> , <i>Aedes (Ochlerotatus) taeniorhynchus</i>
Mosso das Pedras		F	None recognized	Brazil	Unknown
Everglades	VEE-II		Febrile illness, encephalitis	Florida (USA)	<i>Culex (Melanoconion) cedecei</i>
Mucambo	VEE-III	A	Febrile illness, myalgia	South America, Trinidad	<i>Culex (Melanoconion) portesi</i>
		C (strain 71D1252)	Unknown	Peru	Unknown
Tonate	VEE-IIIB	D	Febrile illness	Peru	<i>Culex (Melanoconion) gnomatosis</i>
			Febrile illness, encephalitis	Brazil, Colorado (USA)	Unknown (Brazil), <i>Oeciacus vicarius</i> (Colorado)
Pixuna	VEE-IV		Febrile illness, myalgia	Brazil	<i>Aedes (Ochlerotatus) hastatus</i> , <i>Aedes aegypti</i>
Cabassou	VEE-V		None recognized	French Guiana	Unknown
Rio Negro	VEE-VI		Febrile illness, myalgia	Argentina	Mammalophilic mosquitoes

VEE: Venezuelan equine encephalitis; VEEV: Venezuelan equine encephalitis virus.

Los virus epizootémicos IAB y IC que causan graves estragos en la salud de los equinos como de los humanos, han emergido de cepas endémicas ID en Sudamérica, la última de ellas se registró en Venezuela y Colombia en 1995 (Mapa 1) y no hay evidencia de que se mantenga actualmente en la naturaleza. A diferencia de los virus enzoóticos o de ciclo silvestre, los virus IAB y C son epizootémicos por que producen una viremia muy elevada en los equinos, infectando diversos artrópodos hematófagos que se alimentan de ellos, los que, una vez infectados transmiten de manera muy rápida el patógeno a muchos caballos y muchas personas. Actualmente no hay evidencia de circulación de estos virus en la naturaleza.



Mapa 1 Distribución geográfica del complejo viral de la EEV



Mapa 2.- Distribución histórica de las epizootémias de los virus IAB y C

En México se reconoce la presencia del VEEV-IE (enzootico) desde el año de 1962, a raíz de una investigación en el estado de Campeche derivada de casos de fiebre amarilla en Guatemala (de Mucha Macías, 1963). Estudios de seguimiento demostraron que la circulación de este virus es secular en humanos de zonas tropicales y subtropicales del Golfo de México y el Caribe. En 1963, mediante un trabajo de investigación México-EEUU financiado por US Army Medical Research and Development Command se logra el primer aislamiento del VEEV-IE en un hámster centinela en Sontecomapan, municipio de Catemaco, Veracruz (Scherer et al., 1964) (Zárte, 1978). La cepa se clasificó como 63U2 (de Mucha Macías, 1963). En esta investigación se comprobó la amplia distribución del virus en el sur de Veracruz e Istmo de Tehuantepec, Oaxaca. Los estudios moleculares recientes con la cepa 63U2 demostraron que era una cepa homóloga antigénicamente a las encontradas en Centroamérica (Oberste et al., 1999).



**Caballo enfermo de encefalitis equina venezolana,
Mapastepec, Chiapas, 1993 Fotografía. Roberto Navarro**

Los estudios de virulencia de la cepa IE de 1965 publicados en 1968 refuerzan esta teoría, ya que este virus no era patógeno a la especie equina en ese momento (Garman et al., 1968). En 1991, en el estado de Tabasco, en los municipios de la Venta y Paraíso, se detectaron niños hospitalizados con un cuadro febril agudo afectados de VEEV-IE. Se aisló el virus de culícidos en sus comunidades de origen (Zárate Aquino et al., 1999).

En este mismo año, después de un estudio realizado por la Secretaria de Agricultura se demuestra que ya no existe circulación de virus epizoóticos de EEV IAB (1969-1973), por lo que México se declara oficialmente libre de virus epizoóticos el 30 de junio de 1992.

En los años 1993 y 1996 en la costa de Chiapas y el Istmo de Oaxaca se presentaron brotes en equinos que se atribuyeron a una emergencia del virus IE, demostrando por primera ocasión un cambio en la patogenicidad del virus, alertando a los servicios veterinarios nacionales e internacionales. La investigación científica, demostró que el virus IE mantiene su condición de enzootico, de ciclo silvestre al no producir viremias que permitan infectar mosquitos hematófagos. Se asume que esto sucedió a causa de una sustitución Ser --> Asn en la proteína E2 de la envoltura del virus que aumento la habilidad para infectar un vector puente epizoótico, *Aedes (Ochlerotatus) taeniorhynchus* (Brault et al., 2004). En la proteína E2 existe una región que forma espículas que probablemente se unen con receptores de células para la entrada del virus. Es aceptado que el agente se adsorbe a la superficie de la membrana celular y es introducido al citosol mediante endocitosis mediada por receptores. Posteriormente es transportado hasta los lisosomas, donde pierde su cubierta por el pH bajo, quedando libre el genoma vírico e iniciando la traducción en el citoplasma y comenzando la replicación viral de las diferentes poliproteínas (Griffin, 2001).

Estudios sobre la evolución del virus, indican que las cepas de los brotes de 1993 y 1996 en la costa del Pacífico mexicano son similares a cepas circulantes de la costa del Pacífico en Guatemala aisladas entre los años 1968-1980, y las cepas de la costa del Golfo de México aisladas en los 60s y en 2010 también son muy similares, aunque con variantes genéticas que los asocia en topologías separadas Figura 2.

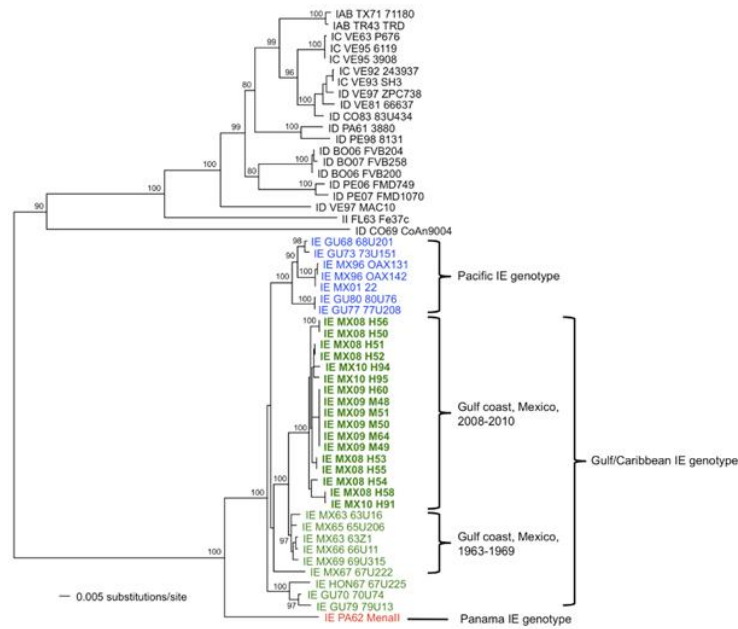


Figura 2. Árbol filogenético de unión de vecinos (NJ) de las cepas del virus de la encefalitis equina venezolana (VEEV) basado en un fragmento de 1677 nt, que se extiende desde el extremo 3' de la cápside hasta el extremo 5' de E1 dentro de la región del genoma de la proteína estructural.

Esta información también indica circulación permanente, pero independiente en las dos costas. No sabemos con exactitud si esto es resultado de mutaciones puntuales (genetic drift) o debido a la selección en un huésped reservorio o vector (Adams, y otros, 2012) (Greene et al., 2005) (Turell et al., 2003) (Brault et al., 2004).

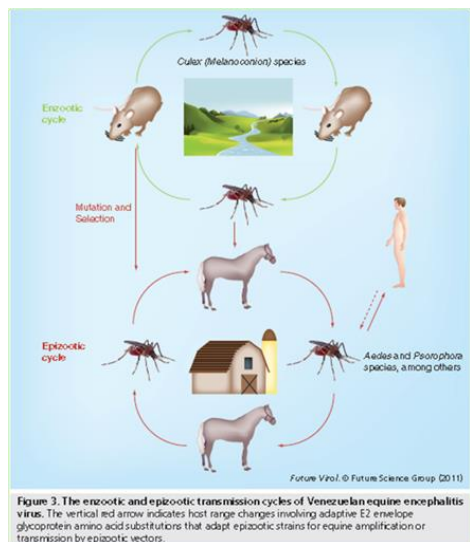


Figura 3

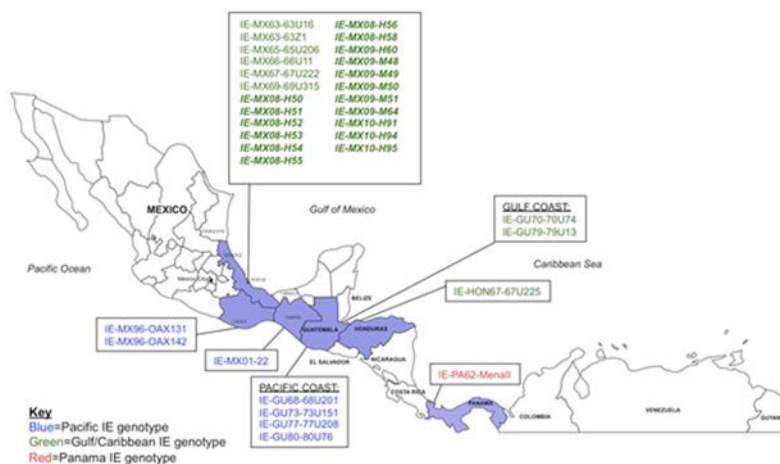


Figura 4

Esta mutación única, se mantiene en la costa del Pacífico, pero no ha ocurrido en la costa del Golfo (Adams et al., 2012). Entonces, es posible que la transmisión del ciclo enzoótico a équidos es más eficiente en la costa del Pacífico. En cepas del subtipo ID de Sudamérica, hay mutaciones en el gen E2 que aumentan la virulencia y viremia en équidos (Anishchenko et al., 2006); estas mutaciones aparentemente resultan en la emergencia periódica de brotes explosivos con amplificación en équidos y transmisión secundaria a humanos (Figura 3).

Con los programas de vigilancia establecidos en México a través de muchos años, como se puede comprobar, consideramos que este virus enzootico IE se mantiene en ciclos roedores-mosquitos-roedores en los ecosistemas costeros de los estados ubicados en el Golfo de México, desde el sur de Veracruz y Tabasco, Istmo de Tehuantepec en Oaxaca y costas de Chiapas en el Pacífico, no encontrando ninguna evidencia de su presencia en el resto del país

Bibliografía recomendada

- Anishchenko, M., Bowen, R. A., Paessler, S., Austgen, L., Greene, I. P., & Weaver, S. C. (2006). Venezuelan encephalitis emergence mediated by a phylogenetically predicted viral mutation. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 28;103(13):4994-9.
- Armstrong, P. M., & Andreadis, T. G. (2013). Eastern Equine Encephalitis Virus — Old Enemy, New Threat. *New engl j med*, 1670-3.
- Brault, A. C., Powers, A. M., Ortiz, D., Estrada-Franco, J. G., Navarro-Lopez, R., & Weaver, S. C. (2004). Venezuelan equine encephalitis emergence: Enhanced vector infection from a single amino acid substitution in the envelope glycoprotein. *PNAS*, 101(31), 11344–11349.
- Brault, A. C., Powers, A. M., Villarreal Chávez, C. L., Navarro López, R., Fraire Cachón, M., Liera Gutiérrez, L. F., . . . Weaver, S. C. (1999). Genetic and antigenic diversity among Eastern equine encephalitis viruses from North, Central, and South America. *Am J Trop Med Hyg*, 61(4), 579-586.
- Campillo Sáinz, C. (1969). Incidencia de infecciones por Arbovirus encefalitógenos en México. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, 106-111.

CDC. (2015). Eastern Equine Encephalitis. Obtenido de *Epidemiology & Geographic Distribution*: <http://www.cdc.gov/EasternEquineEncephalitis/tech/epi.html#casesbyyear>

de Mucha Macías, J. (1963). Infecciones por Virus Arbo. *Gaceta Médica de México*, 106-111.

de Mucha-Macías, J., & Morilla-González, A. (1967). Encefalitis equina de Venezuela. Estudio de una cepa aislada en México. *Rev invest Salud Públ (Méx)*, XXVII, 85-110.

de Mucha-Macías, J., Sánchez-Epindola, I., & Campillo-Sainz, C. (1966). Venezuelan Equine Encephalomyelitis Antibodies in Human Beings of Southeastern Mexico. *Am. Jour of Trop. Med. and Hyg.*, 15(3), Vol. 15 N°3 pp 364-8.

Estrada-Franco, J. G., Navarro-López, R., Freier, J. E., Cordova, D., Clements, T., Moncayo, A., . . . Weaver, S. C. (2004). Venezuelan equine encephalitis virus, Southern Mexico. *Emerging Infectious Diseases*, 10(12), 2113-2121.

Garman, J. L., Scherer, W. F., & Dickerman, R. W. (Sep de 1968). A study of equine virulence of naturally occurring Venezuelan encephalitis virus in Veracruz with description of antibody responses. *Bol Oficina Sanit Panam*, 65(3), 238-252.

Greene, I. P., Paessler, S., Austgen, L., Anishchenko, M., Brault, A. C., & Bowen, R. A. (2005). Envelope glycoprotein mutations mediate equine amplification and virulence of epizootic Venezuelan equine encephalitis virus. *J Virol*, 79, 9128-9133.

Griffin, D. E. (2001). CHAPTER 30 Alphaviruses. En B. N. Fields, *Fields - Virology* (págs. 917-962). New York: Howley PM eds.

Mendez Ochoa, M., Mateos Poumian, A., Navarro López, R., Villarreal Chávez, C., & Fraire Cachon, M. (1999). Brote de Encefalitis Equina Venezolana en la Costa de Chiapas. En Z. A. Batalla D, *Encefalitis Equinas por Arbovirus* (págs. 188-191). México: OPS, SAGAR, INIFAP, IICA.

Morilla Gonzalez, A. (1999). La Situacion de la Encefalitis Equina Venezolana en México hasta 1980. En M. L. Zarate-Aquino, A. Morilla Gonzalez, & D. Batalla Campero, *Encefalitis Equinas por Arbovirus* (págs. 108-160). Mexico: INIFAP.

Morilla-González, A., & De Mucha-Macías, J. (Ene-Mar de 1969). Estudio de una epizootia de encefalitis equina de Venezuela ocurrida en Tamaulipas, Méx. *Rev Invest Salud Pública (Méx)*, XXIX(1), 3-20.

Oberste, M. S., Schmura, S. M., Weaver, S. C., & Smith, J. F. (1999). Geographic distribution of Venezuelan equine encephalitis virus subtype IE genotypes in Central America and Mexico. *Am J Trop Med Hyg*, 60(4), 630-634.

Scherer, W. F., Dickerman, R. W., Wong Chia, C., Ventura, A., Moorhouse, A., Geiger, R., & Diaz Najera, A. (17 de July de 1964). Venezuelan equine encephalitis virus in Veracruz, Mexico, and the use of hamsters as sentinels. *Science*, 145(3629), 274-275.

SEGOB-DOF. (2015). Diario Oficial de la Federación. Recuperado el 2015 de Octubre de 12, de Acuerdo. Se declara todo el territorio de los Estados Unidos Mexicanos, libre de cepas epizoóticas de la enfermedad denominada encefalitis equina venezolana.: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=4674025&fecha=30/06/1992

SEGOB-DOF. (4 de Sept de 2015). Diario Oficial de la Federación. Recuperado el 2015 de Octubre de 12, de ACUERDO que deroga el artículo tercero transitorio que declara a todo el territorio de los Estados Unidos Mexicanos, libre de cepas epizoóticas de la enfermedad denominada encefalitis equina venezolana.: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=4787565&fecha=27/09/1993

Turell, M., O'guinn, M., Navarro, R., Romero, G., & Estrada Franco, J. (May de 2003). Vector Competence of Mexican and Honduras Mosquitoes (Diptera: Culicidae) for Enzootic (IE) and Epizootic (IC) Strains of Venezuelan Equine Encephalomyelitis Viral. *Jouran Mediacal Entomology*, 40(3).

Zarate , M. L., Scherer, W. F., & Dickerman, R. W. (1971). Un caso probable de Encefalitis Equina Venezolana ocurrido en Jaltipan, Veracruz Méx. 1965. *Salud Pública Mex*, (13), 97-99.

Zárate Aquino, M. L., Valdespino Gómez, J. L., Rivero Leal, V., & Madrigal Ayala, G. (1999). Circulación del virus de la encefalitis equina venezolana después de 20 años de silencio en Tabasco, México, 1921. En M. L. Zárate Aquino, A. Morilla González, & D. Batalla Campero, *Encefalitis Equinas por Arbovirus* (págs. 175-187). México: OPS, SARH, INIFAP, IICA.

Zárate, M. (1978). Arbovirus y Arbovirosis en México. *Ciencia Veterinaria*, 2(Disponible en <http://www.fmvz.unam.mx/fmvz/cienciavet/revistas/CVvol2/CVv2c6.pdf>), 171-174.