

Módulo Técnico dirigido al médico y otros profesionales de la salud, que frente a esta enfermedad necesiten información sistematizada en clínica, diagnóstico y procedimientos de vigilancia epidemiológica que sea útil para las acciones de prevención y control de estos daños.

MINISTERIO DE SALUD

Dr. Alejandro Aguinaga Recuenco

Ministro

Dr. Alejandro Mesarina Gutierrez

Vice Ministro

OFICINA GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA

Dr. Percy Minaya León

Director General

Dr. Roberto Del Aguila Vázquez

Director Ejecutivo de Vigilancia y Evaluación Epidemiológica

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Eduardo Falconí Rosadio

Jefe

Dra. Nora Reyes Puma

Sub-jefa

ISBN: 9972-820-08-4
Hecho el depósito legal: 1501402000-1742
©Ministerio de Salud. Oficina General de Epidemiología.
Camilo Carrillo 402, Jesús María, Lima, Perú.
Telf.: 330-3403 / Fax: 433-5428
Postmaster@oge.sld.pe

©Instituto Nacional de Salud.
Cápac Yupanqui 1400, Jesús María, Lima, Perú.
Telfs.: 471-9920 471-3254 / Faxes: 471-7443 471-2529
Postmast@ins.sld.pe

Se autoriza su reproducción total o parcial siempre y cuando se cite la fuente.



UN PROYECTO CONJUNTO DE
LA OFICINA GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA (OGE)
EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD (INS)
DEL MINISTERIO DE SALUD DEL PERÚ.

ELABORACIÓN Y REDACCIÓN

Víctor Alberto Laguna Torres

Oficina General de Epidemiología.
Médico Infectólogo por la Universidad Nacional de San Marcos, Perú
Magíster en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias
por la Universidad Nacional de Brasíla, Brasil.

PARTICIPARON EN LA REVISIÓN Y CORRECCIÓN DE LOS TEXTOS

Douglas M. Watts, PhD.

Médico investigador. Instituto de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Marina de los Estados Unidos (NAMRID).

Percy Minaya León, MPH.

Médico epidemiólogo. Oficina General de Epidemiología

María Paquita García

Tecnóloga médica. Instituto Nacional de Salud.

Victoria Gutierrez Peceros

Bióloga. Instituto Nacional de Salud.

Olga Palacios Agüero

Médica Viróloga, Instituto de Medicina Tropical Daniel A. Carrión,
Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Ana María Morales Avalos

Médica Infectóloga. Oficina General de Epidemiología.

ENCEFALITIS EQUINA VENEZOLANA

Módulo Técnico

Víctor Alberto Laguna Torres
Médico Infectólogo, OGE

Indice

I. INTRODUCCIÓN	7
• Historia de la Enfermedad Breve reseña en el mundo. Reseña de la enfermedad en el país. Datos históricos.	
II. MICROBIOLOGIA	10
• Generalidades. • Características del agente etiológico. • Clasificación microbiológica.	
III. PATOGENIA/FISIOPATOLOGIA	12
• Mecanismo de patogenia.	
IV. ANATOMIA PATOLÓGICA	12
V. ASPECTOS CLINICOS	14
• Características clínicas en humanos. • Presentación en animales.	
VI. DIAGNOSTICO DE LABORATORIO	19
• Aislamiento viral. • Serología. • Obtención y envío de la muestra. • Diagnóstico confirmatorio de EEV.	

VII. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	22
• Bases para el diagnóstico diferencial	
VIII. ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS	23
• Fuente de infección y modo de transmisión	
• Ciclos de transmisión.	
• Reservorio	
• Factores de riesgo	
• Factores relacionados a la distribución y transmisión	
• Vectores de la Encefalitis Equina Venezolana	
• Situación epidemiológica en el país	
IX. PROCEDIMIENTOS PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA	29
• Sistema de Vigilancia en el País.	
• Objetivos de la vigilancia epidemiológica	
• Caracterización epidemiológica	
• Notificación. Sistema de Información.	
• Sistema de Animales centinela.	
• Definiciones Operativas. Caso Probable humano y equino.	
• Caso confirmado humano.	
• Foco epizootico y Brote epidémico.	
• Elementos a considerar en la Vigilancia epidemiológica.	
• Fixograma de manejo de muestras.	
X) MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL	36
Medidas de Prevención. Control de vectores. Control al huésped. Vacunación.	
Medidas de Control. Acciones ante brotes. Tratamiento de los casos.	
XI) ANEXOS	40
Ficha Clínico epidemiológica. Ficha de envío de muestra.	
XII) REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45

I Introducción

Historia de la Enfermedad.

Las encefalitis equinas son zoonosis virales, transmitidas por mosquitos, que se presentan en forma estacional causando epizootias en los equinos (caballos, mulas y burros) y con menos frecuencia epidemias en los humanos.^{1 2}

Por la característica de ocasionar encefalitis puede enfocarse el problema como Síndrome neurológico del equino (SNE) hasta determinar la etiología del brote.

La encefalitis equina venezolana (EEV) es una enfermedad que se presenta principalmente en equinos y seres humanos siendo su característica la presencia de un cuadro febril que en ocasiones va seguido de compromiso neurológico y de muerte. El virus que ocasiona esta enfermedad fue aislado por primera vez de cerebro de caballos con encefalitis en Venezuela en 1939³ aunque se sabe de un reporte previo en 1938.⁴

En 1943 se presentaron casos humanos a partir de infección en laboratorio y es en Colombia (1952) que se informa por primera vez de infección humana en forma natural, asociada a epizootia en equinos.⁵

Hasta 1973,³⁴ con intervalos de 5 a 10 años, la presencia de epizootias y brotes en humanos han sido notificados en varias oportunidades en países como Venezuela, Ecuador, Colombia y Perú. Estos acontecimientos afectaron a miles de animales con una mortalidad del 40% y aproximadamente 32,000 casos humanos registrados. Por 20 años no se notificaron episodios humanos o equinos hasta que en 1993 en Chiapas, México se presentó un brote en equinos.³⁴

En Venezuela, entre diciembre de 1992 y enero de 1993 se notificaron 26 casos equinos que incluyeron 10 defunciones y que provenían de doce lugares del estado de Trujillo. En equinos asintomáticos contactos de los enfermos se encontró anticuerpos contra el virus de la EEV. En junio del mismo año, otra área (Zulia) notificó casos y muertes equinas, consiguiéndose aislar en una muestra al virus de la EEV del subtipo I. En esa oportunidad, inclusive, se reportó la emergencia de un nuevo virus epidémico / epizootico.⁶

En el año 1995 se notificaron brotes de EEV en Venezuela, Colombia y México además de un brote de Encefalitis equina del Este en Panamá⁷

A finales de julio de 1995 se notificaron epizootias de EEV en Venezuela que, inclusive, comprometieron a por lo menos 10,000 personas con una mortalidad de 0,05%.⁸

Acto seguido, en cuatro municipios del departamento fronterizo, denominado La Guajira en Colombia, se notificó un considerable aumento de febriles durante la Semana Epidemiológica (SE) 37/1995 (septiembre)⁸. El diagnóstico clínico fue de dengue clásico toda vez que la presentación clínica incluía fiebre, cefalea, mialgias, fotofobia y en algunos casos convulsiones (esto principalmente en niños). En el 66,8% de los casos se confirmó la ocurrencia de muerte de équidos en el vecindario. Concomitantemente se identificó una elevada infestación de *Aedes taeniorhynchus*.⁸ Estos hechos fomentaron acciones conjuntas de Colombia y Venezuela para controlar la situación dado que el Instituto Nacional de Salud de Colombia informó del aislamiento de cuatro cepas de virus de EEV, que habían sido enviadas a la Universidad de Texas para su tipificación.⁸

Las fechas en que se registraron las muertes de los équidos permitieron estimar en 5 km/día la velocidad a la que se desplazaba la epizootia y en dos semanas la diferencia entre la ocurrencia de defunciones en équidos y la de casos humanos.⁹

En aquella oportunidad, aproximadamente 71,500 dosis de vacuna TC-83 a équidos fueron aplicadas en varios departamentos de Colombia.⁹

Finalmente fueron notificados 24,000 casos febriles que se ajustaban a la definición de caso de encefalitis equina venezolana, sin embargo organismos de salud colombianos, basados en encuestas serológicas, creen que en realidad el número de pacientes con EEV en la Guajira^{10 11} fue el triple de los casos notificados (cerca de 75,000). En 3000 casos hubo complicaciones neurológicas y aproximadamente 5 muertes/1000 casos (300 fallecidos).¹¹ No se encontró evidencia de transmisión humana.

La tasa de ataque en humanos fue de 36% y se estimó en 55,000 los équidos, en su mayoría burros, que fueron afectados¹⁰ con un 8% de muertes.¹¹ En 1962, ya había ocurrido una epizootia en la Guajira y en 1969 en diez departamentos colombianos se encontró una prevalencia de anticuerpos (inhibición de la hemaglutinación) contra EEV en 73% de los équidos y en 16% de los humanos.¹⁰

Todos estos hechos tuvieron consecuencias de tipo político y socioeconómico pues se afirmó que el brote pudo haberse evitado “si existiera un sistema regular de vacunación y vigilancia”.¹²

En el Perú en 1931-1932 el Dr. Marino Tabusso describió epizootias con características semejantes a la encefalitis equina venezolana,¹⁸ en la costa norte del Perú, sin embargo, parecería que en 1925 ya se describían epizootias en el país.¹³ La enfermedad hizo su aparición en la región noroeste del Perú y se diseminó hacia el sur, con casos desde Tumbes hasta Ica.

Posteriormente, en Perú otros brotes han ocurrido en 1941, 1942, 1946 y en esta última epizootia se habría aislado el virus de la EEV,¹⁸ aunque otras publicaciones muestran que el primer aislamiento del virus de la EEV, hecho a partir de hámsters centinela y mosquitos, fue realizado en 1971¹⁴ cerca de la ciudad de Iquitos, Perú.

En 1965 se encontró evidencia de infección viral en humanos.¹⁵

En abril y mayo de 1969, en Tumbes, Perú (provincias de Zarumilla y Contralmirante Villar) se notificaron 43 casos humanos con 5 fallecidos que representaron una letalidad del 11%.¹⁸ Aproximadamente 5000 équidos fueron infectados, muriendo 520 de ellos lo que representó una mortalidad de 10,4%.

Asimismo en abril y mayo de 1972 en las provincias piuranas de Sullana, Piura (alto Piura) se presentó un brote de EEV que comprometió a Lambayeque y Chiclayo. Aproximadamente 310 equinos fallecieron en Lambayeque.

Luego de un año, en enero de 1973 la enfermedad se presentó nuevamente en Lambayeque y comprometió a los departamentos de La Libertad y Cajamarca.¹⁸ Se detectaron 3817 casos humanos de los cuales 95 requirieron hospitalización. La tasa de morbilidad alcanzó a 32.9 por 100,000 hab con una mortalidad de 6.9 por 1000 hab (8 defunciones)¹⁸. Los hombres de 15 a 39 años fueron los más afectados, probablemente por su exposición al vector transmisor, en razón de su actividad económica.

En esa oportunidad alrededor de 3083 equinos fallecieron en tres meses en los tres departamentos mencionados. Solo en La Libertad fallecieron 2551 equinos. De la población de 40,154 equinos del área afectada la mortalidad alcanzó alrededor del 8.7%

El área de transmisión incluyó 5000 Km² con clima cálido y una temperatura promedio de

24°C además de una precipitación pluvial de 500 y 1900 mm³. El matorral desértico montañoso tropical alternado con áreas de cultivo de arroz, plátano, algodón y algarrobos, caracterizó el área comprometida.¹⁸

En Abril y Mayo de 1998^{17 40} se informó de la presencia de la enfermedad en el norte y nororiente del Perú, concomitante a brotes en Colombia y Venezuela.¹⁶ Se evidenciaron muertes equinas en los departamentos de Lambayeque y Ucayali. Se consideró el diagnóstico de encefalitis equina, y se programaron intervenciones con la participación de personal del MINSA.

El estudio de campo de Lambayeque, efectuado por personal técnico de la OGE y de la DISA Lambayeque, mostró que la epizootia no solo había estado presente en equinos sino que también había atacado al ganado porcino y caprino. Asimismo la tasa de recuperación y el estado de los animales afectados no era típico de algún síndrome neurológico del equino. Se concluyó que las muertes se habían producido por diferentes causas como timpanismo, toxemia por la picadura masiva de insectos aunada a la desnutrición y/o ectoparasitosis¹⁷

Asimismo el ganado previamente vacunado,

no mostraba evidencias serológicas claras de infección al momento del estudio.

Por otro lado en Pucallpa un equipo conformado por personal de OGE, PCZ, INS, SENASA y la DISA Ucayali, encontró, durante el trabajo en campo, que cuatro de los cinco equinos que se ajustaban a la definición de caso probable, no habían sido estudiados serológicamente antes de morir y el equino sobreviviente presentaba anticuerpos contra EEV por inhibición de la hemaglutinación. Todos los otros equinos examinados no se ajustaban a la definición de caso. Asimismo los humanos entrevistados, al momento de la intervención, estaban asintomáticos. El registro de febriles en los establecimientos de salud del área no mostró algún incremento inusual. Finalmente el INS informó la presencia de títulos altos de anticuerpos para Encefalitis Equina Venezolana (EEV) Encefalitis Equina del Oeste (EEO) y Encefalitis Equina del Este (EEE), lo que, por la variedad de los resultados, entorpecía de alguna manera la correcta interpretación de los hechos.⁴⁰

La presencia del virus de EEV en el área de Ucayali fue confirmada al notificarse el aislamiento viral en dos humanos de la ciudad de Pucallpa⁴³.

II Microbiología

Generalidades

El término Arbovirus agrupa a agentes causales de importantes enfermedades epidémicas y enzoóticas, de origen viral. Estas enfermedades limitan su ocurrencia por las condiciones geográficas o climáticas, que determinan la distribución de los huéspedes, vectores y reservorios además de los agentes causales.¹⁸

Taxonómicamente los Arbovirus eran divididos en dos grupos: El grupo B era aquel que incluía a la ahora llamada familia Flaviviridae, género *Flavivirus*. Esta familia incluye 67 virus de los cuales 29 producen enfermedad en los humanos. En el grupo A se incluía a la familia de los alfavirus.

La encefalitis equina venezolana es ocasionada por diferentes virus de la familia *Togaviridae* género *Alfavirus*.

Tres virus de este género son de importancia puesto que producen enfermedad tanto en los solípedos como en los humanos:

El virus de la encefalitis equina del este (EEE), el virus de la encefalitis equina del oeste (EEO) y el virus de la encefalitis equina venezolana (EEV) de los tres este último es el que tiene mayor importancia por la patogenia y la gran diseminación en el humano.¹⁹ Cada uno de estos virus tiene un ciclo silvestre que incluye ciertos vertebrados y diversos vectores, particularmente mosquitos. Son también llamados alfavirus del nuevo mundo.

Un cuarto miembro de este género ha sido reportado solo en los EEUU y es el virus Highlands, J.¹

La encefalitis equina se caracteriza por afectar el sistema nervioso central en cerca del 50% de los infectados, después de un período corto de incubación. Aquellos que no presentan compromiso neurológico presentan enfermedad febril indiferenciada.¹⁹

Aunque EEE y EEO han sido descritas en América del Sur, no hay descripción documentada de casos humanos.

La EEE es una enfermedad del verano en EEUU y tiene una baja incidencia con aproximadamente 15 casos cada año. Los niños y los ancianos son más susceptibles. El ciclo se mantiene entre animales salvajes y un vector principal: *Culiseta melanina*² que vive en pantanos de agua dulce. La viremia en muchas aves es suficiente para que ellas sean amplificadoras sin embargo se mantienen asintomáticos.

La EEE es menos frecuente que la EEO pero de mayor gravedad y mortalidad. Presenta una letalidad de cerca de 65% (en EEUU) en los casos clínicos humanos y de 75-90% de los animales que hacen encefalitis.¹⁹ La presencia de secuelas en los animales que sobreviven son frecuentes.

En la EEE la enfermedad se instala en forma súbita con fiebre, cefalea conjuntivitis vómitos y letargia progresando con rapidez al delirio y coma. La fiebre se instala 18-24 horas después de la infección que dura un día, remite y se reinstala entre 4 a 6 días que dura entre uno y cuatro días siendo en este período que aparece la signología neurológica.¹⁹

La EEO también se presenta principalmente en verano en los EEUU su vector principal es

el *Culex tarsalis* y los lactantes son más susceptibles. Desde 1955 en EEUU se han presentado entre 0-100 casos por año.²

La EEO y la EEV tienen tasas de letalidad en humanos de aproximadamente 3 a 4% y 0,2 a 1% de los casos clínicos así como de 20 a 50% y 80% en los equinos afectados por encefalitis.¹⁹

La tasa de infecciones subclínicas en la EEE es baja a diferencia del alto número de infecciones subclínicas que presenta EEO y EEV.¹⁹

Los períodos de incubación son variados siendo, en los humanos con EEV de 2 a 5 días¹⁹, de 5 a 10 días en los que presentan EEO y en la EEE el tiempo de incubación está entre los 7 y 10 días.

En la EEV generalmente, los casos equinos preceden a los humanos los cuales disminuyen y cesan cuando se agota la población de solípedos susceptibles que mantiene la infección de los vectores.²⁰

CARACTERÍSTICAS DEL AGENTE ETIOLÓGICO

El virus de la EEV está clasificado en subtipos basándose en diferencias antigénicas y se clasifican en epizooticos y epidémicos. Se le ha dividido en seis subtipos antigénicos (I al VI) y en múltiples variantes antigénicas de los subtipos I y III.

Los tipos epidémico/epizootico incluyen a los subtipos IAB y IC siendo ambos responsables de enfermedad en humanos y equinos. Los otros subtipos, o los virus enzoóticos como el tipo ID causan enfermedad en los humanos y son usualmente benignos en los equinos. El subtipo IAB fue causa de las epidemias/epizootias a lo largo de la costa del Perú asimismo el subtipo ID ha sido asociado con casos febriles humanos en la amazonía peruana.

De los subtipos IAB y IC se conoce que son los responsables de epidemias y epizootias en Norte América.³⁴

TABLA 1 CLASIFICACIÓN DEL COMPLEJO VIRAL DE LA EEV

Sub tipo	Variante	Cepa	Actividad
IEEV	A	TC 83	Vacunal
	A	Burro Trinidad	Epizootica
	B	MF-8	Epizootica
	C	P-676	Epizootica
	D	3380	Enzoótica
	E	Mena II	Enzoótica
	F	78V-3531	Enzoótica
II		Pe-3-7c	Enzoótica
III	A	Mucambo	Enzoótica
	B	Tonate	Enzoótica
	C	71D-1252	Enzoótica
IV		Pixuna	Enzoótica
V		Cabassou	Enzoótica
VI		AG-80-663	Enzoótica

Tomado de¹

Young y Johnson²² clasificaron los virus en subtipos. En el subtipo I-B se encuentran cepas que producen infección en Perú, Ecuador y recientemente en otros países de centro y Norteamérica.²¹ El subtipo IC existe en Venezuela y Colombia. Los subtipos D, E, F se consideran enzoóticos. El subtipo ID se encuentra en Colombia, Panamá y Perú (Iquitos).

Se desconocen varios de los aspectos de la ecología de la EEV pero parece que hay dos ciclos en la naturaleza. El primero es enzoótico entre mosquitos y pequeños mamíferos que ocasionalmente se ve invadido por equinos y/o humanos cuando éstos ingresan al nicho del virus. El segundo es epizootico, el virus está difundido en la naturaleza y aparecen brotes en humanos y equinos.²²

III Patogenia / Fisiopatología

Los Alfavirus penetran por la piel³⁵ después de la picadura del mosquito. Posteriormente aparece una etapa de replicación lenta en el punto de entrada en tejidos no nerviosos² que se manifiesta por medio de viremia y a menudo presenta fiebre, se diseminan por los linfáticos y vasos sanguíneos hacia otros tejidos manifestando las cepas virulentas su marcado efecto linfotóxico.² La multiplicación continúa en la célula hematopoyética. Aproximadamente en 24 horas la replicación viral produce viriones suficientes para llegar a la sangre. Produciendo síntomas generales como fiebre, dolor muscular y fatiga. No hay mayores signos de la enfermedad.

La infección puede terminar por mecanismos de defensa del huésped después de un caso clónicamente no evidente o después de una enfermedad febril benigna. La producción de anticuerpos (respuesta humoral) se inicia inmediatamente después del contacto viral con los linfocitos. Acontece que entre el 4to y 5to día después de la inoculación del virus ya hay anticuerpos neutralizantes suficientes en la sangre para eliminar al virus infeccioso extracelular.

En la EEV la respuesta celular no es el componente principal de la reacción inmune.

Si la infección llega al sistema nervioso central, se produce la replicación del agente lo cual causa destrucción celular.

La infección será **asintomática o febril generalizada sin encefalitis si la viremia termina antes que el cerebro sea invadido** por el virus o antes que se replique lo suficiente en las células cerebrales.

El mecanismo de entrada del virus al cerebro no está definido. Se cree que **el efecto sea directo citopatogénico** en las células cerebrales y no por la formación de complejos inmunes antígeno-anticuerpo.

El virus de la EEV es pancreatotrópico² y produce intolerancia a glucosa en animales de experimentación (no demostrada en humanos). También hay infección transplacentaria.² No hay reportes de infecciones crónicas persistentes.

MODELOS ANIMALES

Animales de laboratorio infectados por vía endovenosa o vía aérea desarrollan encefalitis. Para la EEV se utiliza como modelos animales²³ al cobayo, ratón albino lactante y al hámster sirio.

IV Anatomía Patológica

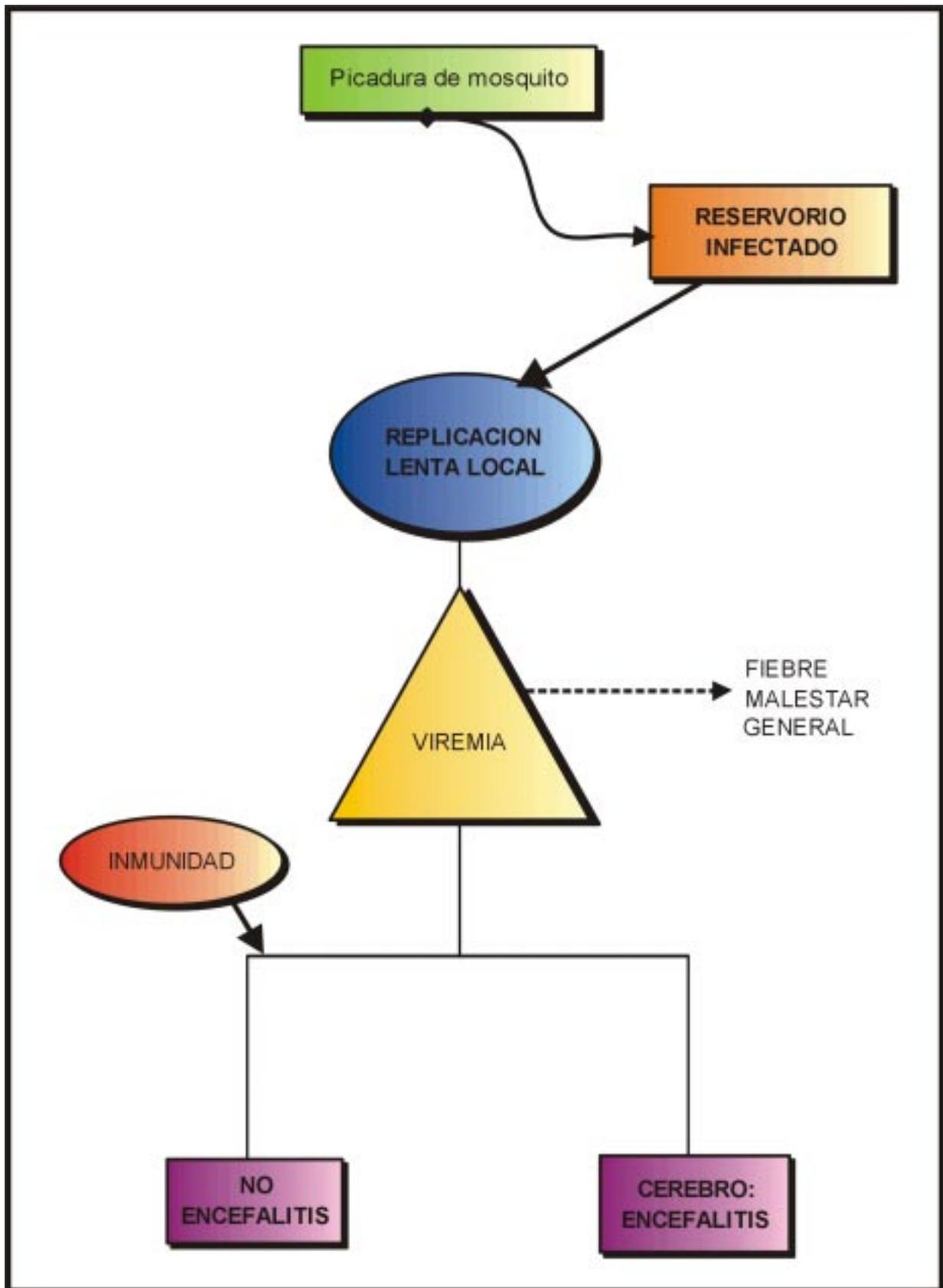
En la encefalitis equina venezolana desde el punto de vista anatomopatológico se describen dos procesos³⁵

1. Daño neuronal y glial que pueden ser por infección intracelular.
2. Migración.
3. Espacio perivascular y parénquima cerebral

donde se ha producido migración de células inmunologicamente activas.

Las células endoteliales están edematosas, hay vasculitis y destrucción de la mielina en lo profundo de la materia blanca. Puede observarse eosinofilia neuronal y en algunas áreas de la materia blanca hay infiltración celular perivascular²⁴.

FIG 1. FISIOPATOGENIA DE LA ENCEFALITIS EQUINA VENEZOLANA



V Aspectos Clínicos

La infección por virus de la familia de los arbovirus se presenta, clásicamente, con enfermedad febril inespecífica; con fiebre, artralgias y erupción; con fiebre hemorrágica y con fiebre e infección del SNC (meningitis aséptica o encefalitis). Muchas veces es difícil diferenciarlas clínicamente

Cuando es infectado por el virus de la encefalitis venezolana, el hombre inicia bruscamente su enfermedad, dos a seis días después de la picadura del mosquito.²⁵

Las infecciones humanas de EEV pueden ser tan leves que incluso pasen inadvertidas sin embargo las infecciones inaparentes son raras.

En los humanos la infección sintomática se inicia súbitamente con un estado gripal, inyección conjuntival y faringitis leve. Aparecen fiebre, escalofríos, mialgias, náuseas, vómitos y astenia que pueden acompañarse de diarrea. Se han presentado casos que refieren odinofagia.²⁵ Asimismo los pacientes pueden presentar hiperestusias y cefalea con fotofobia o sin ella.

Algunos pacientes presentan somnolencia y confusión leve sin embargo solo un pequeño número de casos evolucionan con signos neurológicos graves o con focalización.

La fiebre puede llegar a 40°C. El primer día de síntomas es el peor.

Los signos son escasos y raramente hay linfadenopatía pero pueden aparecer fotofobia, congestión conjuntival y eritema facial.

La fiebre puede remitir sin embargo en algunas ocasiones reaparece al día siguiente.

La enfermedad en humanos sigue típicamente a la enfermedad equina en 1-2 semanas.²⁶

La duración de la enfermedad es generalmente de 2-3 días y la fase de convalecencia puede mantenerse por una o dos semanas con letargia y astenia.

En sangre periférica se encuentra linfopenia, acompañada de neutropenia trombocitopenia leve los dos primeros días del inicio.

Los humanos desarrollan viremia magnitud suficiente como para infectar a los mosquitos, sin embargo no se ha considerado que el humano sea importante en la transmisión de la enfermedad.¹⁹

Las manifestaciones clínicas varían y pueden ser semejantes a las ocasionadas por otros arbovirus²⁷ de esta manera cada caso requiere de resultados laboratoriales para distinguirla de otras enfermedades con sintomatología similar.

La enfermedad humana grave con encefalitis es más frecuente en niños.¹⁹

Los niños infectados con los subtipos IAB o IC presentan signos neurológicos más graves como reflejos anormales, parálisis, temblores, inestabilidad emocional y alucinaciones. Pueden presentarse secuelas. El mayor número de fallecimientos es en menores de 5 años. En la autopsia se evidencian hemorragias focales macroscópicas en cerebro, corazón y pulmones.²

Enfermedad neurológica

- La proporción de casos graves que se acompañan de secuelas neurológicas o mortales varía considerablemente de un brote a otro. Aproximadamente el 4% de los niños infectados menores de 15 años y menos del 1% de los adultos progresa a la encefalitis grave, que puede acontecer hasta en una semana después del pródromos.
- Las manifestaciones incluyen rigidez de nuca, delirio, convulsiones, parálisis de nervios craneales, nistagmus, reflejos patológicos y parálisis espástica. No suelen aparecer movimientos involuntarios, temores y defectos del campo visual.
- En el líquido cefaloraquídeo se presenta pleocitosis mononuclear con normogluorraquia y existe elevación de TGO y LDH en sangre.¹⁹

Durante la epidemia de EEV en la Guajira, Colombia¹¹ la proporción de casos con compromiso neurológico fue alta (85%) en los niños menores de 10 años y solo de 1-2% entre los adultos de 20-49 años de edad en tanto que llegó al 15% en los mayores de 49 años. El compromiso neurológico se caracterizó por hemiparesia o trastornos de conducta en el 11% y las convulsiones agudas se presentaron

hasta en 62 de 65 pacientes examinados (95%) 26 con crisis focales y 2 llegaron al estupor o coma.¹¹

La tasa global de mortalidad es inferior al 1% pero se aproxima al 20% en aquellos que progresan hasta la encefalitis. Casi todos los individuos en áreas endémicas contraen la infección enzoótica por el virus de la **encefalitis equina venezolana**, según estudios serológicos. La mayoría presenta un síndrome gripal o queda asintomático.¹⁹

Otras complicaciones

Con los subtipos IAB y IC de EEV pueden ocurrir, en las mujeres embarazadas, abortos espontáneos o muertes fetales. En 1995 se notificaron en la Guajira, Colombia¹¹ hasta 40 abortos, principalmente en mujeres de domicilio rural. Solamente en 10 hubo acceso a pruebas serológicas, sin embargo se supo que en los últimos tres años en ningún mes se habían presentado un número tan alto de abortos. Los resultados de la epidemia indican que existe un aumento en el riesgo de tener un fracaso en el embarazo, principalmente aborto, por efecto de la exposición al virus de la EEV, con un efecto modificador del trimestre en el cual se adquiere la infección.²⁸

Pronóstico

Las infecciones no neurológicas se autolimitan en 1-2 semanas. La mortalidad en los casos con encefalitis está alrededor del 20% comprometiendo del 6-9% en los niños y jóvenes adultos y puede llegar hasta el 35% en los menores de 5 años. Puede haber una larga convalecencia con cefalea, reflejos patológicos, anomalidades encefalográficas y desordenes afectivos.

Entre julio y agosto de 1971 se estudiaron las características clínicas de 88 casos infectados con el subtipo IAB que se presentaron en los condados de Cameron e Hidalgo en Texas, EEUU.²⁵ En esa oportunidad el síntoma más frecuente fue la cefalea en 89% de los pacientes siendo el signo más frecuente la fiebre en 100% de los casos.

TABLA 2 SINTOMAS Y SIGNOS MAS FRECUENTES ENCONTRADOS EN 88 PACIENTES CON ENCEFALITIS EQUINA VENEZOLANA. TEXAS 1971

SÍNTOMAS	% DE PACIENTES AFECTADOS	SIGNOS	% DE PACIENTES AFECTADOS
Cefalea	89	Fiebre	100
Sensación de calor	84	Letargo	43
Mialgia	66	Faringitis	22
Vómitos	39	Rigidez de nuca	10
Escalofríos	33	Ulceración o petequias palatales	9
Somnolencia	29	Confusión	6
Diarrea	22	Ataques epilépticos	6
Debilidad	20	Agitación	6
Faringitis	20	Sensibilidad muscular anormal	6
Dolor en la nuca	19	Fasciculaciones	3
Dolores oculares	15	Congestión escleroconjuntival	3
Artralgia	11	Amigdalitis	3
Ataxia	9	Parálisis	2
Ataques epilepticos	6	Coma	2
Alucinaciones	6	Erupción cutánea	1
Confusión	5	Hiperemia facial	1
Parestesias	4	Adenopatía	1

Es importante observar que los pacientes presentaron signos neurológicos desde rigidez de nuca y “ataques epilépticos” en el 10 y 6% de los afectados respectivamente y hasta parálisis y coma en 2% de ellos.

En esa ocasión la mayoría de los pacientes se restableció de los síntomas totalmente al cabo de una semana. Pero 12 pacientes, un mes des-

pués de la enfermedad, aún mostraban uno o varios síntomas recurrentes entre los que estuvieron cefalea, debilidad, mialgias, y astenia. Hubo dos pacientes con diplopía y un varón de 37 años reportó pérdida del gusto, olfato y oído, además de astenia y bradisiquia. Un año después siete de los doce pacientes aún afirmaban tener “propensión al cansancio” pero todos los otros síntomas habían desaparecido.

Personal del NAMRID y del MINSa encontraron 89 casos de EEV en Iquitos y sus alrededores. Todos los casos fueron causados por el subtipo ID del virus de la EEV. A través de la secuencia de nucleótidos de las cepas virales aisladas se mostró que estaban relacionados

SIGNOS	% DE PACIENTES AFECTADOS
Fiebre	97
Cefalea	97
Dolor del cuerpo	90
Artralgias	89
Escalofríos	81
Dolor ocular	81
Naúsea/Vómitos	63
Tos	34
Diarrea	27
Faringitis	18
Congestión nasal	12
Rash	11

al subtipo ID encontrado en Venezuela y Colombia asimismo algunas cepas eran similares al subtipo ID encontrado en Panamá. Esos pacientes tuvieron signos y síntomas en similar proporción a los encontrados en Texas²⁵ y en otros estudios de brote,^{29,30} en los cuales la fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias y náusea/vómito estuvieron presentes en casi el total de los pacientes.

Sin embargo es importante llamar la atención que, en los casos descritos por NAMRID/MINSa, no se presentaron casos con alteraciones neurológicas como convulsiones y coma, vistas en el estudio de Texas, en tanto que en otros estudios, la letargia estuvo presente en un alto porcentaje.^{29,30}

Es importante señalar que en los casos descritos por NAMRID/MINSa el serotipo relacionado fue el subtipo ID enzoótico, en tanto

que los casos descritos en Texas fueron causados por el subtipo IAB epidémico/epizootico. Probablemente esto podría estar relacionado con la forma de presentación clínica, sin embargo esto aún no está probado y sería un tema de investigación. (Dr Watts comunicación personal).

La distribución por sexo de los pacientes mostró que 65 de los 89 eran hombres y 23 eran mujeres. Treinta y cuatro de los pacientes estaban entre los 10 y 19 años siendo la edad media 28 años. Solo 5 estuvieron entre 1 y 9 años. La totalidad de los pacientes provenía del departamento de Loreto.

Es importante resaltar que clínicamente los pacientes pueden asemejarse al dengue y ser diagnosticados como tal. Este hecho ya fue reportado por Watts y cols que en 1997²⁷ publicaron los resultados de una investigación hecha a partir de un brote de pacientes febriles ocurrido en junio de 1994 en la región amazónica de Iquitos cerca del río Napo, en la frontera con el Ecuador. En esa ocasión se estudiaron a 34 soldados que presentaron **cefalea, dolor ocular mialgias y artralgias**.⁴⁰ De ellos 8 se encontraban febriles y los otros 26 habían presentado fiebre en los 3 meses anteriores al brote.

Se investigó la existencia de anticuerpos sanguíneos ELISA IgG e IgM para dengue, oropuche y encefalitis equina venezolana (EEV). Todos los pacientes eran negativos a dengue, pero 2 de los 26 afebriles presentaban anticuerpos IgM contra EEV y 4 tenían anticuerpos IgG contra EEV. En esa ocasión se consiguió confirmar casos por medio de aislamiento viral.

Asimismo se encontraron muestras positivas con anticuerpos para IgM Oropuche, además de IgG para flavivirus.

ENFERMEDAD EN LOS ANIMALES ³¹

En los equinos la enfermedad es bifásica habiendo multiplicación en el tejido no neural durante la primera fase, así se encuentra el virus en los tres días antes que los primeros signos indiquen afección del SNC. En la segunda fase el virus se multiplica en el encéfalo apareciendo clínicamente la encefalitis. Ambas ¹⁹fases pueden estar bien definidas o traslaparse.

La epizootia se presenta generalmente de forma explosiva y dramática pudiendo llegar a infectar a casi el 100% de los animales alcanzando cifras de mortalidad entre el 20 y 40% de la población total, ³²registrándose una tasa de letalidad del 38 al 83%.

En los equinos los síntomas de la enfermedad son variados, dominando las manifestaciones nerviosas.

Los animales afectados presentan temperatura elevada (40°C - 42°C) acompañada de decaimiento, pérdida del apetito y debido a la parálisis de la garganta tiene dificultad para beber el agua e ingerir alimentos. En ocasiones el animal puede no rechazar los alimentos. Cuando lo rechaza, el alimento es colocado en la boca del animal y la masticación puede efectuarse aunque muy lentamente, hasta que el alimento es deglutido. Con frecuencia, permanecen con la boca abierta y presentan parálisis de los labios, de la lengua y movimientos musculares involuntarios. Hay una elevada sensibilidad, alteraciones de la visión y ceguera. En esta fase el animal está muy deprimido y con la cabeza gacha, manteniendo esta posición de la cabeza por un largo período; tiene incoordinación al andar, especialmente de las extremidades anteriores, pudiendo chocar contra las paredes u obstáculos.

En epizootias de EEV otros animales pueden infectarse como los bovinos, porcinos y perros, sin embargo solo se comprobó enfermedad en perro.

El animal presenta la particularidad de marchar describiendo círculos o en forma continua sin rumbo y en una misma dirección. Ocasionalmente, muestran

un marcado incremento del deseo y excitación sexual. Posteriormente se presentan movimientos rápidos de la quijada, como si se tratara de dar mordizcos y rozamientos y rechinar de los dientes entre sí, los que en muchos casos, causan heridas en la lengua y membrana mucosa de la boca.

El equino enfermo no puede mantenerse en pie y cae al suelo, echándose de lado y permanece quieto o empieza a mover las extremidades en actitud de correr o de galopar golpeándose la cabeza contra el piso por los vigorosos sacudimientos de la cabeza. Hay retención de las materias fecales y de la orina junto con congestión de las membranas mucosas.

Se presenta ictericia de mucosas oculares y frecuentemente ellas muestran puntos hemorrágicos. La mirada esta fija y los ojos están desorbitados, asimismo el animal baja de peso y la temperatura, empieza a descender por debajo de lo normal. En algunos casos hay también parálisis de la cola, respiración acelerada y agitada, el aire expirado tiene olor fétido, descarga nasal muco purulenta y finalmente les sobreviene la muerte, la cual puede presentarse después de 3-4 días de la aparición de los primeros síntomas. La mortalidad es variable, oscilando entre los 20-80 % del total de los animales afectados.

En los casos leves los animales pueden recuperarse después de algunas semanas pero los daños y los trastornos nerviosos pueden ser permanentes.

El diagnóstico de la enfermedad se basa e los síntomas descritos y en las pruebas de laboratorio.

No existe tratamiento específico contra esta enfermedad y debería aislarse al animal, llegando muchas veces al sacrificio del mismo. El SENASA se hará cargo de las acciones relacionadas al animal. Es recomendable proporcionar a los enfermos abundante cama de paja para prevenir las lesiones durante las convulsiones. Si el animal permanece echado es mejor cambiarlo de posición haciéndolo pasar de un lado al otro cada 3-4 horas.

VI Diagnóstico de Laboratorio³³

AISLAMIENTO VIRAL

Es un método clásico que busca identificar el virus a partir de una muestra de suero obtenida en fase aguda o de cerebro en caso que el paciente muera. Estas muestras se inoculan en sistemas biológicos susceptibles como ratones o hamsters lactantes de 24-48 horas de nacidos

Los cultivos se realizan en líneas celulares como riñón de hámster lactante, VERO(riñón de mono verde africano *cercopithecus aetiops*), o células C6/36 (procedente de la glándula salival de mosquito de *Aedes albopictus*)

Recientemente se ha incluido a la reacción de cadena polimerasa (PCR) para detectar y amplificar el ARN viral específico. Este ARN viral aislado puede ser identificado por PCR o métodos más prácticos y económicos como el uso de inmunofluorescencia con anticuerpos policlonales séricos para la detección inicial en muestras sospechosas de infección con alfavirus en cultivos de células o en cerebro tomado de ratones que enferman o mueren después de la inoculación con muestras clínicas. Si es positiva el aislamiento puede ser identificado como virus de EEV utilizando anticuerpos monoclonares específicos en pruebas de inmunofluorescencia.

En los sistemas biológicos se hace el aislamiento viral de tejido cerebral en la fase aguda de la enfermedad. Generalmente en el primer y segundo día de la enfermedad³⁹. También puede aislarse el virus de los vectores (mosquitos hematófagos)

Se evalúa el efecto citopático, el cual se manifiesta como alteraciones morfológicas en las células o a través de alteraciones neurológicas

en animales inoculados. Los agentes aislados se tipifican por la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) usando anticuerpos monoclonales.

SEROLOGIA

Para la serología puede utilizarse Inhibición de la hemaglutinación. Fijación de complemento y ELISA IgM de captura

Existen reacciones cruzadas entre los alfavirus por lo que es difícil de identificar cual fue el virus que indujo a la formación de los anticuerpos.

Es necesario utilizar una prueba que consiga dosar anticuerpos IgM que es específica para cada uno de los diferentes alfavirus. Actualmente el método más utilizado es el de ELISA IgM. Esta método puede ser realizado con una muestra obtenida en la fase febril y una segunda muestra en la fase de convalecencia tomada entre 10 y 15 días después del inicio de la enfermedad. Esto buscará demostrar el aumento de cuatro veces o más de los títulos de anticuerpos IgM lo cual será el criterio que se utilice para confirmar el diagnóstico. Si el paciente solo cuenta con una muestra el caso quedará como probable de infección con virus de EEV.⁴⁴

Si la muestra no se obtiene durante los primeros días de infección o la fase febril de la enfermedad, el título de anticuerpos IgM puede estar cerca de su pico máximo. De esta manera cuando en la convalecencia (10 a 15 días después) se tome una muestra para detectar anticuerpos IgM, los resultados pueden no mostrar el incremento de cuatro veces el título inicial porque ya el dosaje inicial puede haber mostrado valor máximo

OBTENCIÓN Y ENVÍO DE MUESTRAS PARA DIAGNÓSTICO DE EN CEFALITIS EQUINA VENEZOLANA³³

PARA SEROLOGÍA (HUMANOS Y EQUINOS)

Identifique los viales con el nombre completo o código del paciente (o animal) de quien se obtendrá la muestra de sangre. Utilice lápiz y nunca lapicero.

Utilizando tubo al vacío o jeringa extraer 5 ml de sangre del paciente **sin anticoagulante**. Del equino obtener aproximadamente 10ml de sangre por punción de la vena cava. De preferencia se utilizarán tubos vacu-tainer con aguja N° 18 y capuchón.

- Colocar la muestra en un tubo estéril y dejarla reposar en plano inclinado por una hora, luego centrifugar a 1500 rpm por 10 minutos.
- Utilizando una pipeta pasteur estéril, transfiera el suero y coloque por alícuotas en 2 o más crioviales estériles, cuidando de no incluir hemáties. Todo el procesamiento debe hacerse en frío .
- Almacenar a 4°C (máximo por una semana) o en una congeladora de -20°C (por varios meses) hasta su procesamiento.

PARA AISLAMIENTO VIRAL. ANATOMOPATOLOGIA

Se requiere muestra de cerebro de los fallecidos equinos o humanos, para 2 tipos de estudios (aislamiento Viral e histopatología)

- La obtención de la muestra de tejido para aislamiento viral es durante la necropsia.
- Extraer dos fragmentos pequeños de cerebro cubos de 1 a 2 cm de lado (aproximadamente 5 gramos), uno de ellos colocar en un frasco (boca ancha con tapa hermetica) con solución de formol al 10% que será para histopatología y el otro colocar en un fras-

co de iguales características pero sin ningún preservante congelando la muestra a -20°C máximo por una semana y a -70°C por varios meses. Esta muestra es para aislamiento viral.

La muestra para examen histopatológico se conserva a temperatura ambiente.

TRANSPORTE DE LAS MUESTRAS

Los procedimientos de empaque para el transporte de las muestras deben ser hechos en forma tal que no ofrezcan riesgos para el personal que las manipula, ni para terceros. (Seguir normas de embalaje del INS)

Asegúrese que las tapas de los viales y frascos estén herméticamente cerrados y sellados.

Las muestras sanguíneas idealmente deben ser obtenidas durante las primeras 48 horas de la enfermedad, cuando se establece la viremia y aún no hay manifestación neurológica.

1. La muestra deberá centrifugarse y conservarla en **cadena de frío**, siendo necesaria la colocación en nitrógeno líquido si se quiere hacer aislamiento viral.
Se inocula a hámster lactante de 24 48 horas de edad. Si hacen sintomatología se procede al aislamiento viral.
Puede cultivarse en células VERO para observar efectos citopáticos.
2. Se debe proteger cada vial individualmente dentro de una envoltura y luego colocarlos en un segundo recipiente (Caja térmica) con hielo seco. De no contar con este material se recomienda el uso de refrigerantes o bolsas con hielo, los espacios vacíos dentro de la caja deben ser cubiertos con papel.
3. En caso de muerte del animal se deberá obtener el cerebro y enviarlo al laboratorio de referencia.

4.- Cuando la muestra es obtenida en el campo, podrá sedimentarse, retirar el suero y colocar en cadena de frío. No se debe colocar la muestra sin centrifugar en cadena de frío, es recomendable esperar hasta tener separado el suero. En caso contrario se mantendrá la muestra por 4-5 horas hasta centrifugarla y luego se colocará en la cadena de frío

DIAGNOSTICO CONFIRMATORIO DE ENCEFALITIS EQUINA EN SUERO HUMANO

La técnica que se utilizará para el diagnóstico de EEV es ELISA de captura (MAC-ELISA o GAC-ELISA) modificado para Dengue y Fiebre Amarilla

El diagnóstico etiológico de las enfermedades suele estar basado en la evidencia de laboratorio. Sin embargo, no hay prueba que sea 100% sensible ni 100% específica. El diagnóstico definitivo de un paciente se hace evaluando la información clínica, epidemiológica y de laboratorio.

Debe tomarse en cuenta las reacciones cruzadas entre agentes etiológicos de la misma familia (EEE, EEV, EEO), pueden darnos diagnósticos confusos si no se considera la epidemiología de la zona y el aislamiento del supuesto agente etiológico.

El dosaje de anticuerpos ELISA IgM tiene la ventaja de no presentar el problema de reacción cruzada, sin embargo cuando se dosan anticuerpos ELISA IgG este problema puede aparecer.

Es importante conocer la evolución de la serología en el tiempo para poder interpretar los resultados. La IgM aparece en sangre después de 5 días de haberse producido la infección. Si la muestra es tomada antes de los 5 días, la serología será negativa, pero la muestra será útil para el aislamiento viral y como prueba basal para determinar o no si la seroconversión ocurre.

Por esto es importante tomar una segunda muestra, después de 10 a 15 días del inicio de la enfermedad y documentar la seroconversión.

RESUMEN: DIAGNÓSTICO POR LABORATORIO

MUESTRA	TIPO DE DIAGNÓSTICO	OBTENCIÓN	TRANSPORTE
SUERO	Aislamiento viral	1er y 2do día de enfermedad	-20°C para una semana -70°C para varios meses
CEREBRO	Aislamiento viral	Humanos y equinos fallecidos	-20°C para una semana -70°C para varios meses
SUERO	Serología	Fase febril y convalescente con intervalo de 10-14 días	4°C por una semana -20°C para varios meses
CEREBRO	HISTOPATOLOGIA	Humanos y equinos fallecidos	Temperatura ambiente
MOSQUITOS	Incriminación (aislamiento)	Captura e identificación	-20°C para una semana -70°C para varios meses

VII Diagnóstico Diferencial

Principalmente con todas las enfermedades febriles indiferenciadas.

ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS	DIAGNÓSTICO FINAL
MAYARO	Presenta artralgias hasta en 20% de los casos. Pueden durar mas de dos meses. Compromiso de pies, codos y muñecas. Puede tener rash o linfadenopatía.	La diferenciación es por laboratorio. En EEV raramente hay linfadenopatía.
DENGUE	Clínicamente semejantes, salvo la presencia de manifestaciones hemorrágicas o de shock en dengue.	La diferenciación es por laboratorio. En EEV hay signos neurológicos
OROPUCHE	Es clínicamente semejante. Tiene cefalea intensa como en EEV No hay rash o linfadenopatía.	La diferenciación es por laboratorio
INFLUENZA	Tipicamente no hay encefalitis. Clínicamente puede ser semejante, sobretodo en los casos leves de EEV	La diferenciación es por laboratorio. En EEV hay signos neurológicos
ENCEFALITIS EEE, EEO, San Luis	Aunque EEE y EEO han sido descritas en América del Sur, no hay descripción documentada de casos humanos.	La diferenciación es por laboratorio. La clínica es semejante

VIII Aspectos Epidemiológicos

FUENTE DE INFECCIÓN Y MODO DE TRANSMISIÓN

La infección en el humano se produce a través de la picadura del mosquito vector.

Los huéspedes virémicos principales son los equinos^{18,34}, otros animales pueden infectarse durante las epizootias, como los bovinos, porcinos y perros pero sólo se ha comprobado enfermedad en el perro.¹

La transmisión habitualmente es continua hasta que todos los caballos están muertos o inmunes. La diseminación puede darse en regiones contiguas o puede ser esporádica.²

Algunos tipos virales del complejo EEV (subtipo II de Florida) se transmiten en ciclos enzoóticos donde se incluye al culex (melaconion) así como a pequeños roedores y marsupiales. En este ciclo no participan los equinos y la enfermedad se presenta muy esporádicamente en humanos.

El virus puede estar presente en las secreciones faríngeas humanas y se asocia con eliminación viral, sin embargo el contacto con aerosoles no sería suficiente para establecer la transmisión de persona a persona y diseminar la enfermedad.³⁴ Este mecanismo es posible, aunque no sería importante en la epidemiología. De cualquier manera hay relatos que muestran enfermedad en humanos a partir de contacto con aerosoles.³⁹

Las regiones tropicales donde se presentan grandes poblaciones de vectores y huéspedes

susceptibles que están, además, en contacto muy cercano son las áreas donde se presentan las epidemias relacionadas a arbovirus de la encefalitis.³⁵

Las epidemias ocurren en localidades que están en áreas libres de actividad viral y en las que pueden acumularse grandes poblaciones de huéspedes susceptibles con riesgo de enfermar.³⁵

Cuando el virus invade regiones tropicales puede formar un foco enzoótico³⁵ cercano en la proximidad a una selva o a un pantano en donde el virus inicia el ciclo entre vertebrados y mosquitos vectores justo donde el agua de lluvia o la irrigación artificial formaron criaderos acuáticos potenciales para el desarrollo de los vectores.³⁵

Existe la posibilidad que ocurra algún cambio en la virulencia de las cepas de EEV que provienen de un hábitat enzoótico y que ocasionan epidemias y epizootias equinas.³⁶ Las cepas virales de EEV que están en cercos enzoóticos son relativamente benignas para los equinos, mientras que cuando se aísla las cepas de epidemias y epizootias son altamente virulentas.³⁵

En las selvas húmedas y regiones pantanosas de América existe el ciclo silvestre de EEV, en estos lugares la transmisión del virus es enzoótica y se desarrolla entre los vectores y varias especies de mosquitos del género culex. El humano al ingresar en el ecosistema tiene la posibilidad de adquirir la infección y el ciclo epizoótico acontece al infectarse los equinos susceptibles que mantienen y amplifican la infección la cual es transmitida por los

diferentes vectores que a su vez exponen al humano al contagio.²⁰

Las cepas virales³⁵ existentes en los focos enzoóticos poseen una relativa benignidad con los equinos, al contrario de las cepas aisladas en epidemias y epizootias equinas en las cuales son de una alta virulencia.³⁷ Es por esta razón que se piensa que las cepas de EEV que “normalmente” habitan en áreas enzoóticas pueden “mudar su virulencia” y causar epidemias y enzoootias que no son solo producto del “escape” del virus de sus habitats enzoóticos hacia otras regiones sino que hay razones intrínsecas relacionadas al virus.

RESERVORIO

El huésped vertebrado o reservorio desarrolla viremia por varios días a partir de la picadura del mosquito. Luego, se convierte en amplificador pues, al ser picado por otros mosquitos, aumenta el número de vectores infectados, alcanzando altos índices lo que resulta en una transmisión frecuente a humanos y animales con ocurrencia de epizootias y/o epidemias.³⁵ Estos amplificadores cumplen con atributos importantes:

- a. Son frecuentemente picados por los vectores.
- b. Los huéspedes son abundantes y tienen viremia suficiente para infectar a los vectores artrópodos.
- c. Los huéspedes tienen alta reproducción y corta vida que provee nuevos animales susceptibles a la infección por el virus.

FACTORES RELACIONADOS A LA DISTRIBUCIÓN Y TRANSMISIÓN

- Los mosquitos vectores pueden diseminar al virus por extensiones considerables. La transmisión puede realizarse en diferentes

ciclos.³⁵ Es posible que se produzca, también, la transmisión vertical, transovárica de generación en generación.

- Los factores relacionados a la distribución del virus en diferentes regiones no están todavía bien definidos. Lo que se tiene claro es que existe movimiento de virus de una región a otra como ocurre en los trópicos durante epidemias³⁵ y esta sería una de las razones por las que se encuentran cepas descritas o aisladas en localidades distintas.³⁸
- Esta movilización del virus no puede explicarse por el simple acarreo de equinos. El virus de la EEV se desplazó de Guatemala y el Salvador hasta México y el sur de Texas en 1969-1971²⁵ y además cepas “panameñas” fueron identificadas en Perú.³⁸
- Actualmente se ha encontrado hasta tres hipótesis para explicar la distribución viral.³⁵
 - a) Los huéspedes infectados que se arrastran, caminan o vuelan pueden ser transportados en vehículos por aire, mar o tierra. Los aviones pueden mover virus miles de kms en personas, mosquitos o equinos infectados. Es importante mencionar que los mosquitos infectados tienen movimientos con un corto alcance.
El desplazamiento de los vertebrados como el hombre o los equinos se puede dar en hasta 10 Kms pero algunos animales pequeños silvestres o domésticos no caminan mas de 10 kms
 - b) Las aves y los murciélagos, que teóricamente pueden mover un arbovirus en ciclos de viremia, consiguen desplazarse por distancias promedio de 10 kms aunque los murciélagos que migran mas de 20,000kms no se sabe si sean vectores en el trópico. Con respecto a las aves el EEV las infecta de manera natural de tal manera que la distribución del virus podría explicarse por el

movimiento migratorio de ellas. Ya se describieron arbovirus aislados de sangre de aves migrantes muchos Kms. en pocos días o sea en el tiempo en que un virus aún puede persistir en la sangre. Inclusive en otras enfermedades diferentes a la EEV las garrapatas que transmiten otras encefalitis podrían parasitar aves migratorias.

- c) El virus podría trasladarse de una región a otra en las vacunas inactivadas en forma ineficiente y que contengan al virus patógeno. Así al vacunar a numerosos animales la viremia post vacuna sería fuente de infección de mosquitos vectores.
- El desarrollo suburbano en la periferie de los pantanos incrementaría el contacto entre personas y los mosquitos vectores. Esto también puede ocurrir al utilizar regiones selváticas a fin de fomentar el turismo.
- El cambio del clima con lluvias intensas puede determinar inundaciones que provocan la movilización de reservorios de su lugar habitual a otras áreas vecinas libres de actividad viral y producir, así, brotes de EEV
- Los frutos que sirven de alimento a aves y roedores silvestres proveen suficiente comida a poblaciones de animales que actúan lo-

- calmente como amplificadores del virus
- Prácticas industriales o de agricultura pueden dar como resultado sitios de agua que sirven como criaderos para los mosquitos.

FACTORES DE RIESGO

- Los casos febriles se presentan principalmente en los varones jóvenes en edad productiva.
- Los menores de 5 años tienen mayor riesgo de hacer encefalitis.
- No usar mosquitero en áreas con presencia de vectores.
- Internarse en áreas de selva sin protección³⁰. Migración.
- Inmunodepresión humoral.
- Manipular muestras sin protección.³⁹
- Áreas con poblaciones de equinos no vacunadas, especialmente si hay antecedentes de casos humanos y/o equinos.
- Migración de equinos sin control sanitario, especialmente de países con antecedente de epizootias/epidemias
- Uso de vacuna mal inactivada.
- Alteraciones ecológicas (inundaciones, huracanes) que favorezcan la dispersión de mosquitos y migración de aves.



Figura 2. CICLOS DE TRANSMISIÓN EEV

Tomado de¹⁹

CUADRO RESUMEN

ETIOLOGÍA:	Alfavirus, divididos en seis subtipos (I-VI) los subtipos IAB y IC han sido asociados a epidemias y epizootias
RESERVORIO:	Equinos, quirópteros, roedores.
DISTRIBUCIÓN:	Los tipos IAB y/o IC han sido aislados en ¹⁹ Venezuela, Colombia, Ecuador, Guyana, Perú, Trinidad, Costa Rica, Nicaragua, El Salvador, Honduras, Guatemala, Belice, México y Texas. En Argentina hubo aislamiento del tipo IAB después del uso de vacuna inactivada inadecuadamente. En Perú se ha obtenido serología positiva en pacientes de Iquitos, Pucallpa, SanMartín, Tumbes. ^{40 18 41 20 43} y se aisló en Loreto, Pucallpa y Tumbes.
MODO DE TRANSMISIÓN:	Picadura por el mosquito infectado. Los equinos son los amplificadores. No hay evidencia objetiva de transmisión de persona a persona.
MANIFESTACIONES CLÍNICAS:	Fiebre, escalofríos, mialgias, cefalea severa, náusea, vómitos, dolor lumbosacro y puede aparecer prostración seguido de diarrea y disfagia/odinofagia Raramente se encuentra linfadenopatía. Algunos pacientes presentan somnolencia, fotofobia y confusión pero no progresan con signos neurológicos de focalización. En embarazo puede haber abortos.
PERÍODO DE INCUBACIÓN:	2-6 días
DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD:	Las manifestaciones clínicas suelen durar de 2 a 3 días pero la letargia y astenia pueden durar de una a dos semanas
COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS:	Pueden presentarse convulsiones, parálisis espástica, nistagmus, estupor, coma, movimientos involuntarios o defectos de la visión Aproximadamente en el 4% ¹⁹ de los menores de 15 años, son raras en adultos. LCR con pleocitosis mononuclear y normogluorraquia.
SUSCEPTIBILIDAD:	Próxima al 100% ²⁰
PRONÓSTICO:	Autolimitada con recuperación completa (infección sin complicación neurológica) En los casos encefalíticos la mortalidad está entre el 6-9% de los escolares y adultos jóvenes y 35% en los menores de 5 años.

VECTORES DE LA ENCEFALITIS EQUINA VENEZOLANA¹⁸

Varias especies de mosquitos vectores transmiten a los subtipos virales IAB y IC durante las epidemias o epizootias. Los géneros *Aedes*, *Psorophora* y *Mansonia*³⁴ son los más relacionados. Están descritos: *Psorophora confinnis*, *Mansonia titillans*, *Mansonia indubitans*, *Aedes taeniorhynchus*, *Aedes sollicitans*, *Culex nigripalpus*, *Aedes scapularis*, *Psorophora ferox*, *Aedes aegypti*³² *Culex quinquefasciatus* y otros.

Vectores Principales de Encefalitis Equina en el Perú⁴²

En el Perú las especies que se enumeran en su mayor parte, fueron colectadas en estudios específicos realizados por brotes de encefalitis equina y no por una vigilancia entomológica programada en forma sistemática.

Asimismo las especies involucradas en la transmisión de encefalitis que en la actualidad se reportan para el Perú son siete, fueron consideradas con demostración del aislamiento del virus en el laboratorio (INS) y por antecedentes confirmados en otros países. En el mapa se muestra los lugares donde se han identificado vectores, no hay correlación con los lugares donde se han presentado casos, como en Lambayeque; por otro lado se ha encontrado el vector en Huánuco, Madre de Dios y Cuzco donde no hay evidencia objetiva de casos en humanos y/o equinos.



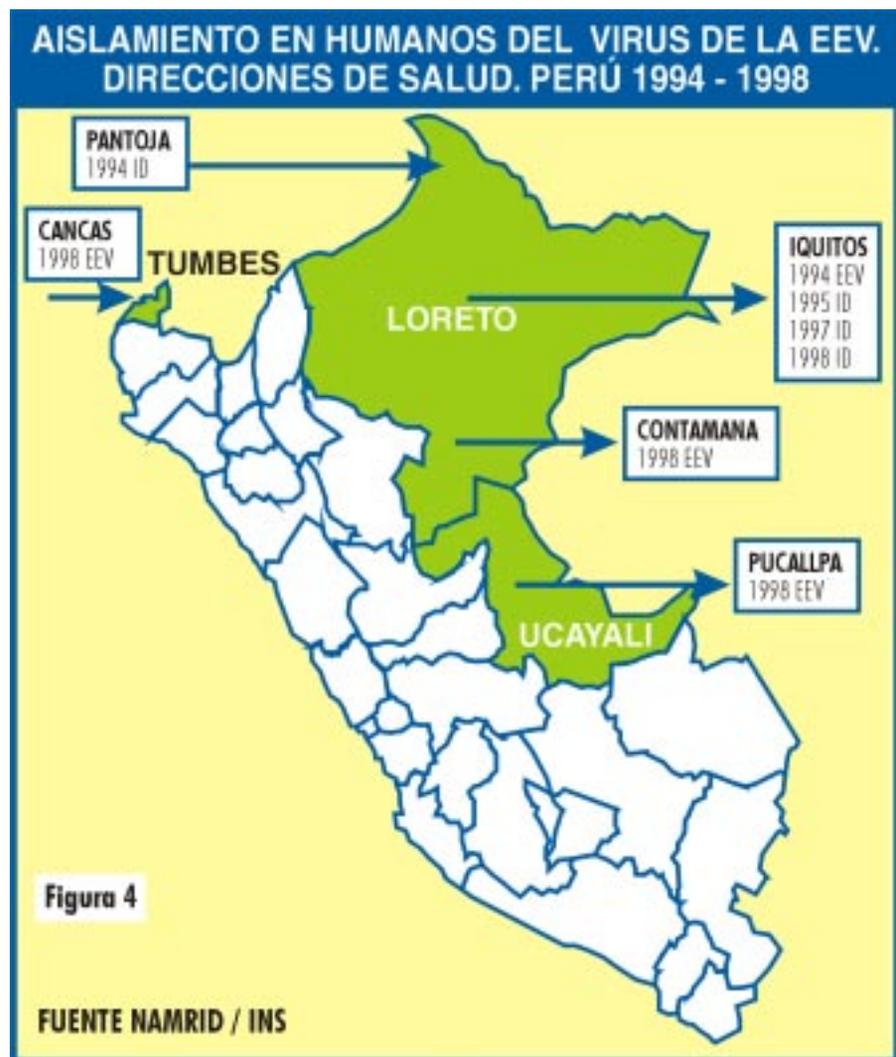
SITUACION EPIDEMIOLOGICA EN EL PAIS

En el año 1998 en el Instituto Nacional de Salud se aisló el virus de la encefalitis equina venezolana en 5 personas que presentaron sintomatología compatible con dengue, por lo que recibieron ese diagnóstico clínico. Sin embargo el diagnóstico etiológico arrojó virus de la encefalitis equina venezolana.⁴³

Estos pacientes provenían de Cancas (Tumbes) (1) también del departamento de Ucayali (2) así como de Iquitos y Contamana en el departamento de Loreto (2). No se conoce aún el tipo de virus aislado, en la figura 4 los lugares donde no se diferenció el tipo de virus se consigna solo como EEV.

Previamente en trabajos realizados por el NAMRID y personal de la DISA Loreto se aisló al virus de la EEV en la ciudad de Iquitos (1994,1995,1997 y 1998) y Pantoja (1994). Actualmente no se dispone de mayores datos. El tipo de virus aislado fue ID.

El SENASA tiene datos sobre la presencia de equinos con serología positiva y están siendo analizados para su próxima publicación. El Instituto nacional de Salud ha procesado muestras provenientes de equinos de Loreto, Ucayali y Tumbes lo que corrobora los datos de aislamiento en humanos anteriormente citados y la circulación del virus en nuestro país, así como ya lo señalaron varios reportes.²⁷ Es importante evaluar los resultados obtenidos de los equinos. El dosar anticuerpos IgG por el método de ELISA puede dar reacción cruzada con EEE, EEO y otros alfavirus. Es necesario realizar pruebas de mayor especificidad. En la actualidad no se puede tener una descripción exacta de los lugares donde existe circulación viral.



IX Procedimientos para la Vigilancia Epidemiológica

SISTEMA DE VIGILANCIA EN EL PAÍS

Debido a que nuestro país tiene áreas donde se ha detectado la circulación del virus⁴³ además de áreas con antecedente de brotes¹⁸ es necesario contar con un sistema de vigilancia sensible y que asegure que se realice la vigilancia activa ante la presencia de casos en equinos y humanos. La aparición de casos clínicos en equinos y un aumento de enfermedades febriles no exantémicas en el hombre son los indicios más comunes de amenaza de un brote de EEV.

Los datos recogidos deben constituirse en la base del Sistema Nacional de Información sobre encefalitis equina y de ello depende la acción oportuna

En el país, actualmente, la vigilancia de encefalitis equina venezolana se está iniciando a través de un estudio piloto para determinar la etiología del síndrome febril en cuatro puntos de dos Direcciones de Salud del norte y nororiente del Perú.⁴⁴ En este piloto se incluye a la EEV entre otras enfermedades virales y bacterianas.

Ante la presencia de un caso probable el personal de salud concomitantemente procederá a la toma de muestra y a la notificación del hecho para proceder a la búsqueda activa de casos, y al manejo de los mismos (ver acciones de control).

OBJETIVOS DE LA VIGILANCIA EN ENCEFALITIS EQUINA VENEZOLANA

A) Detectar en forma oportuna la actividad viral de EEV a fin de prevenir y controlar la aparición epizootias y casos en humanos así

como su diseminación en brotes epidémicos.

B) Determinar las áreas probables de mayor riesgo para la transmisión de agentes etiológicos relacionados con el Síndrome Neurológico Equino.

Esto llevará consecuentemente a

Formular medidas adecuadas según niveles basándose en un conocimiento actualizado del comportamiento de la encefalitis equina venezolana.

Búsqueda e investigación de casos probables, estableciendo el cuadro clínico y factores de riesgo en humanos y animales en áreas de probable transmisión.

Investigación serológica de anticuerpos circulantes en animales y humanos en áreas de probable transmisión que permita comparación diferencial y mejor interpretación de los diagnósticos presuntivos.

Determinar la presencia de los reservorios y vectores describiendo la relación de éstos con el Síndrome Neurológico Equino.

Evaluar las medidas de control

El sistema de vigilancia estará basado en dos aspectos principales:

A) Identificación de todos los casos de síndrome neurológico del equino para asegurar la captación de casos.

B) El seguimiento de los casos probables, su notificación, diagnóstico y manejo precoz.

No se conoce el origen de las cepas virulentas de EEV que producen epidemias y epizootias en forma estacional.

CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

Es necesario identificar y caracterizar, la población expuesta al riesgo humana, equina y vectores del virus. En las regiones donde previamente se presentó actividad epizootica, existe mayor posibilidad de nuevos casos cuando la población de equinos inmunes sobrevivientes es reemplazada por susceptibles. Sin embargo es impredecible la población que será alcanzada por la epidemia.

El mapeo de áreas es importante para identificar regiones en riesgo donde pueden surgir brotes epizooticos.

NOTIFICACIÓN SISTEMA DE INFORMACIÓN

La notificación de casos en humanos debe ser hecha en la Ficha VEA utilizada para la notificación usual. Los casos deben tener su respectiva ficha de investigación.

Los equinos son vigilados por el SENASA del Ministerio de Agricultura, mediante un sistema de cuadrantes de manera que notifican ocurrencias en determinados cuadrantes geográficos. En una ocurrencia pueden haber varios casos dentro de un hato.

La notificación por el sistema de cuadrantes debe proporcionar información basal para el seguimiento de focos.

Determinar y diferenciar situaciones de normalidad o endemia. La investigación de los

casos provee información sobre la delimitación del ecosistema epizootico orientando las medidas de control.¹

En un banco de datos concentrar las poblaciones animales y coberturas vacunales según departamento, predio, poblaciones por especie, tipo de producción.

SISTEMA DE ANIMALES CENTINELA

Animales colocados en áreas estratégicas pueden aportar información relacionada a la transmisión del virus:¹

En áreas donde ha habido brotes.

Donde se detecten anticuerpos en la población equina (IgM vs. EEV).

Donde haya reportes recientes de enfermedad equina.

Los bovinos y hamsters⁴⁵ son eficaces para detectar el virus. Los solípedos sin anticuerpos y de áreas donde no hay circulación del virus, pueden utilizarse.⁴⁶

En lugares seleccionados pueden colocarse hamsters, en horario nocturno por unos 10 días. Al cabo de ese tiempo de exposición se procederá.

A la toma de muestra de sangre por punción cardíaca, así mismo se obtendrán vísceras de estos animales.

Los bovinos, aparentemente no manifiestan la infección en forma clínica por lo tanto se ha sugerido que puedan ser centinelas en áreas donde se vacuna a los equinos. El uso extensivo de la cepa vacunal TC-83 de la EEV, ha traído la posibilidad que el virus pueda infectar a los bovinos a través de los mosquitos y podría impedir la utilización de los bovinos

como centinelas⁴⁶ de cualquier manera en un estudio se mostró que estos animales pueden ser eficaces.

DEFINICIONES OPERATIVAS^a

Definición de caso Probable Humano.

- Persona con fiebre sin causa aparente, mas cefalea intensa que en el curso de la enfermedad presente uno o más de los siguientes signos y/o síntomas:

- Mialgias, artralgias severas (Alteración osteomuscular)
- Postración (Alteración general)
- Convulsiones o alteración del estado de conciencia (desorientación, somnolencia, letargia, coma)

y antecedente epidemiológico de procedencia o visita a áreas comprometidas .

- Persona menor de 5 años, procedente de área donde se presentaron casos. Que se encuentre febril sin causa aparente con una o más de los siguientes signos o síntomas:

- Convulsión
- Parálisis
- Alteración de conciencia

Definición de caso Probable Equino

Equino procedente de la zona de riesgo, que

presente 2 o más de los siguientes síntomas generales:

- Fiebre
- Anorexia
- Rechinar de dientes
- Belfos flácidos
- Salivación espumosa

Y uno o más de los siguientes síntomas neurológicos:

- Pérdida del equilibrio
- Desplazamiento en círculos
- Marcha tambaleante
- Miembros ampliamente separados

Antecedente epidemiológico de procedencia o visita a la zona de presentación de casos.

Definición de caso Confirmado Humano

Caso probable con aislamiento viral positivo.

Caso probable con anticuerpos Elisa IgM positivos. Aumento de cuatro veces o más de los títulos de anticuerpos IgM entre dos muestras (intervalo de 10 –14 días).

FOCO EPIZOÓTICO

Presencia de uno o más casos equinos de encefalitis equina venezolana.

BROTE EPIDÉMICO

Presencia de uno o más casos de encefalitis equina venezolana en humanos.

^a Utilizadas en la intervención realizada en Pucallpa. Mayo 1998. OGE. PNCZ. SENASA. INS. Disa Ucayali.

TABLA 3. VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

ELEMENTOS A CONSIDERAR	CARACTERÍSTICAS
<ul style="list-style-type: none"> • Monitoreo de niveles de actividad viral • Poblaciones de vectores • Infecciones en huéspedes vertebrados • Casos humanos • Clima y otros factores relacionados a la dinámica de transmisión de los agentes virales. 	<ul style="list-style-type: none"> • Las condiciones ambientales adecuadas favorecen el crecimiento de los vectores y la amplificación del virus en los solípedos. • Es importante tener conocimiento de la biología, la ecología e interacciones de los huéspedes vertebrados y mosquitos.
<ul style="list-style-type: none"> • Aparición de casos clínicos en equinos es indicador mas común de inminencia de brote. 	<ul style="list-style-type: none"> • La presentación de epizootias dependerá de las características epidemiológicas del momento sobre todo del estado de la inmunización equina.
<ul style="list-style-type: none"> • Mapeo de áreas identificando regiones donde puedan surgir epizootias. Incluir zonas endémicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Las regiones donde previamente hubo actividad epizoótica generalmente vuelven a ser teatro de ella. • Los equinos sobrevivientes desaparecen después de algunos años y aparecen nuevamente equinos susceptibles
<ul style="list-style-type: none"> • Mantener la coordinación inter-institucional MINSA-SENASA en todas las actividades dirigidas a la vigilancia, prevención y control de la enfermedad 	<ul style="list-style-type: none"> • Las coordinaciones son importantes en varios aspectos por ejemplo para considerar la vacunación si se confirma la presencia de casos en equinos
<ul style="list-style-type: none"> • Control de productos biológicos y afines que ingresan al área afectada para prevenir vacunaciones ilegales 	<ul style="list-style-type: none"> • Importante para evitar falsos positivos si se utilizan pruebas de laboratorio no específicas.

TABLA 4 . SISTEMA DE VIGILANCIA

ELEMENTOS DE LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA	CARACTERÍSTICAS
<p>VIGILANCIA DEL MEDIO AMBIENTE</p> <p>Ecología local Dinámica estacional</p>	<p>Obtener datos de por lo menos 5 años. Variación espacial y temporal en una localidad específica, clima, vegetación, variedad de huéspedes vertebrados y su estado de inmunización. Analizar si la abundancia o no de vectores y huéspedes susceptibles va relacionado a algún período determinado o estación.</p>
<p>Monitoreo de datos meteorológicos.</p>	<p>Inundaciones (huracanes en otros países) pueden considerarse como factores predictivos para epizootias y epidemias. Las corrientes de viento pueden contribuir a la dispersión de los mosquitos.</p>
<p>VIGILANCIA DE HUÉSPEDES VERTEBRADOS</p>	<p>Los focos de infección enzoótica de EEV están en la selva amazónica y se han descritos roedores silvestres <i>Sigmodon</i>, <i>Oryzomys</i>, <i>Peromyscus</i>, <i>Proechimys</i> y algunos marsupiales Lo importante es conocer las poblaciones de especies abundantes que puedan estar infectadas con el virus de EEV. Los animales centinela son de utilidad pero tiene ventajas y desventajas. Brindan información importante pero son costosos y con una limitada área de cobertura.</p>
<p>VIGILANCIA DE CASOS EQUINOS</p>	<p>La Información básica debe reunir : población equina, tasas de reproducción, movimientos comerciales para exhibición o deportiva y datos sobre coberturas de vacunación. En caso de alerta iniciar búsqueda activa de casos, con notificación diaria.</p>
<p>VIGILANCIA DE CASOS HUMANOS</p>	<p>Al encontrar aumento de casos en equinos o mosquitos notificar a los servicios de salud. Preceden a casos humanos. En humanos la presentación clínica es variada puede incluir alteraciones neurológicas como parálisis, convulsiones y coma. La presentación clínica es similar a la del dengue. El diagnóstico es por laboratorio</p>
<p>VIGILANCIA DE VECTORES</p>	<p>Determinar los cambios en la distribución geográfica del vector. Identificar criaderos de larvas. Monitoreo de actividad de adultos</p>

TABLA 5. PLAN DE INTERVENCIÓN. VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA E INSTITUCIONAL DE SÍNDROMES NEUROLÓGICOS EN EQUINOS MODELO UTILIZADO EN LAS INTERVENCIONES DEL MINSA 1998

OBJETIVOS: Evitar Morbi-Mortalidad por encefalitis equina en animales y humanos.
Identificar zonas de riesgo por circulación de virus, presencia de reservorios y vectores.

ACTIVIDADES	ESTRATEGIA	METODOLOGÍA DE TRABAJO
Vigilancia Entomológica de vectores transmisores de encefalitis	Captura CDC y Cebo Animal	Se colocarán trampas en horarios nocturnos y diurnos en zonas determinadas a muestrear, como por ejemplo los kilómetros 59 al 72 de la carretera Federico Basadre. Recursos humanos: 5 personas Mapeo a partir de datos proporcionados por SENASA regional.
	Clasificación Taxonómicas de Vectores	Se realizará en el laboratorio de Entomología Recursos humanos: 2 Biólogos Entomólogos
	Identificación y Control de Criaderos	Se controlarán los criaderos de las zonas de riesgo seleccionada.
Vigilancia de Reservorios de Encefalitis	Captura de roedores y otros vertebrados	Se colocarán jaulas de capturas Tomahouse en horarios nocturnos en las localidades seleccionadas. Recursos humanos: 5 personas.
	Captura de mamíferos hematófagos.	Se colocarán redes de captura en horario nocturno en las localidades seleccionadas. Recursos humanos: 5 personas
	Animales centinela (hamster)	En lugares seleccionados, en horario nocturno por 10 días.
Vigilancia de hospederos	Toma de muestras de sangre para la titulación de anticuerpos.	Se tomará el 10% de la población animal censada (equinos, caprinos, vacunos, porcinos). Se necesitará la participación del personal técnico agropecuario. Para la obtención de sueros y conservación en cadena de frío se necesitará equipos de laboratorio específico para esta actividad (termos, refrigerantes, tubos vacutainers, agujas N°16, gradillas, etc) Cada equipo contará con instrumentos necesarios para el registro de información.

ACTIVIDAD	ESTRATEGIA	METODOLOGÍA
Vigilancia Sindrómica de casos humanos EEV	Reporte diario y notificación de casos	Tomando en cuenta la definición de casos en todos los establecimientos involucrados se notificará mediante el Reporte Diario, todos aquellos casos compatibles.

* El reporte diario solo se realiza en situaciones de brote

MANEJO DE LAS MUESTRAS DE ENCEFALITIS EQUINA

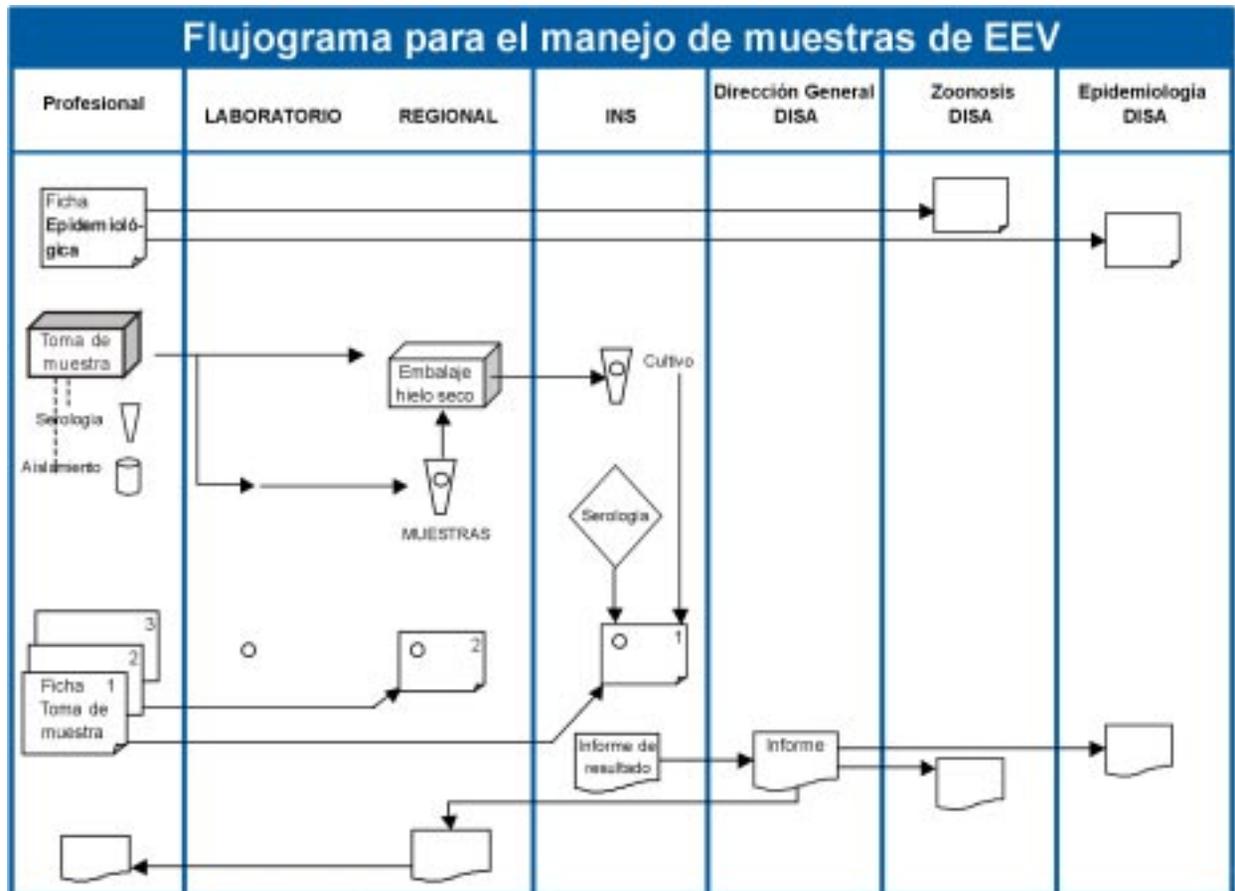
- Las muestras para serología y bacteriología deben ser procesadas en el Laboratorio de Virología del INS. Actualmente los laboratorios de referencia no procesan este tipo de muestra
- La ficha epidemiológica utilizada debe ser remitida a la Dirección de epidemiología de la Dirección de Salud y al coordinador del Programa de Zoonosis quienes la enviarán al nivel central correspondiente. (ver flujograma)
- La ficha de toma de muestra debe ser remitida al laboratorio referencial siendo la fi-

cha original enviada al Instituto Nacional de Salud. (ver flujograma)

- El INS retroalimentará a la Dirección General de la DISA y ésta a su vez lo hará al Laboratorio Regional, Epidemiología y al Programa de Zoonosis. La DISA informará al nivel central de la confirmación del caso.

El Ministerio de Salud a través de la Oficina General de Epidemiología y el Instituto Nacional de Salud y con el apoyo de otras instituciones ha iniciado un estudio piloto de vigilancia sindrómica de febriles.⁴⁴ Las localidades incluidas en este estudio piloto procesarán las muestras de acuerdo a un flujograma especial que se desarrollará dentro del proyecto. En ese estudio está incluida la encefalitis equina venezolana

Figura 5



X Medidas de Prevención y Control

MEDIDAS DE PREVENCIÓN

CONTROL DE VECTORES

Existen varias estrategias que se utilizan para el control de los vectores y hay una amplia experiencia en el Perú debido a las acciones realizadas por la malaria.

El uso de insecticidas ha sido utilizado para controlar vectores arrojando el producto desde aeroplanos y camiones, pero puede ser ineficaz cuando se inicia demasiado tarde y ya en el curso de un brote. Además pueden ser costosas.

De cualquier manera esta estrategia es la más utilizada en el Perú para el control de la malaria y se debe sacar provecho de la implementación de los sistemas ya establecidos.

Algunos insecticidas tienen efectos no deseados en los otros seres vivos y se han utilizado peces que comen larvas de mosquito, larvas carnívoras de otras especies de mosquitos o colocando microorganismos que sean letales para los mosquitos.

Los mosquiteros o telas de alambre en casas para prevenir el contacto con los mosquitos así como cubrir la piel con ropa y la aplicación de repelentes son medidas preventivas adicionales y que en algunas latitudes han probado su efectividad sin embargo en las experiencias relacionadas a la malaria la aceptación de la población suele ser baja y el uso de estas medidas no suele ser adecuado por lo que en algunos lugares ha dado resultado ineficaz.

Estas estrategias utilizadas para el control de

vectores de la malaria todavía no han mostrado gran eficacia y más aún no hay estrategias específicas para EEV.

Los agentes biológicos podrían afectar la fauna benéfica y producir enfermedades en el hombre y los animales domésticos.

Hay procedimientos genéticos que están siendo todavía estudiados. En ellos se tratará de radiar a machos esterilizándolos para que al llegar a poblaciones naturales no consigan fertilizar a las hembras.

CONTROL AL HUÉSPED

Vacunación

Es imposible vacunar a los animales silvestres que sirven como amplificadores de los arbovirus sin embargo los caballos pueden ser inmunizados.

Para la vacunación en humanos es necesario definir las poblaciones potencialmente susceptibles de enfermar. Esto suele ser poco práctico³⁵, entre otras cosas, por que las epidemias con arbovirus son prácticamente impredecibles.

Existe una vacuna de virus atenuado para EEV y se usa principalmente para inmunizar al personal de laboratorio en riesgo de infectarse por inoculación accidental o por aerosol. No disponible en Perú.

Las poblaciones equinas susceptibles son más fáciles de definir siendo más práctico vacunar a todos los potencialmente susceptibles. Sistemáticamente los caballos de

“pura sangre” son vacunados contra EEE, EEV y EEO así como a los equinos residentes de áreas identificadas como endémicas.

Teóricamente las vacunas inactivadas no son adecuadas para prevenir la encefalitis en humanos durante los brotes de encefalitis equina, dado que la diseminación ya se produjo entre la población y antes del desarrollo de anticuerpos protectores.³⁵

Las vacunas vivas atenuadas si pueden estimular la producción de anticuerpos en pocos días e inducir la producción de interferón aún antes de la producción de anticuerpos. La vacuna viva atenuada contra la EEV demostró que protege a los equinos al administrarse durante los brotes.

Las personas expuestas accidentalmente al virus pueden ser inmunizadas pasivamente con sueros que tienen alto título de anticuerpos de forma que se consiga prevenir la enfermedad o se atenúe el curso de la misma.

Existen en la actualidad dos tipos de vacunas contra la EEV.⁴⁷

VACUNAS INACTIVADAS. Inactivadas en formalina, ionización o irradiación gamma Son elaboradas empleando cepa IAB TC83 epizootica/epidémica provenientes de los brotes actuales o cepas maestras clasificadas e inactivadas.

En agosto de 1974 la Organización Sanitaria Panamericana de la Organización Mundial de la Salud convocó en Maracay, Venezuela, a los expertos en la producción de vacunas contra EEV y se dictaron las recomendaciones para la preparación de vacunas inactivadas.⁴⁸

Esta reunión de expertos fue producto del gran número de reportes⁴⁷ de Colombia y Venezuela

que mostraban que la fuente de brotes en equinos y humanos con EEV **había sido la vacuna mal inactivada** con formalina al 4 por mil que deja partículas de virus vivo que al contrario de proteger, produce enfermedad en el vacunado. Al elevar la formalina al 4 por 100 la vacuna es inocua pero el porcentaje de protección es bajo y por corto tiempo esto a la aplicación de dos dosis en un intervalo de 10 días.

VACUNAS DE VIRUS VIVO Existe la vacuna preparada a partir de la cepa TC83 para humanos (5000 DL 50%) y para caballos. Su utilidad actualmente es principalmente en los equinos.

En 1995 durante el brote en Venezuela⁴⁹ se utilizó esta vacuna en un esquema de primovacunación y revacunación al año. Además por la magnitud del brote se usaron vacunas de varios lotes incluyendo de virus atenuado y vacunas inactivadas.

La cepa TC83 protege a los equinos por mas de dos años^{50, 51} con una sola aplicación. Ella ha sido usada en brotes en Colombia, Perú, Ecuador, Guatemala, El Salvador, Nicaragua, Costa Rica, Panamá, México y EEUU.

La inmunidad aparece 3-4 semanas después de la vacunación y a los 3-5 días aparece reacción febril.

Aún vacunado el animal puede presentar enfermedad por varias razones, por ejemplo si se expuso en el campo a cepas silvestres virulentas, o si la inmunidad todavía no había sido alcanzada desde la aplicación de la vacuna.

De cualquier manera la vacuna no produce inmunidad en el 100% de los animales.

TC 83 PARA EQUINOS

Administración:

Deber conservarse la vacuna y el diluyente en refrigeración a 4°C. protegiéndolos del sol y con pH adecuado el cual se verifica controlando el color del producto con el de la etiqueta del frasco que la contiene.

Dosis:

0,5 ml subcutánea. Usar agujas diferentes para cada animal

Presentación:

Vacuna liofilizada y diluyente de 5 ml para 10 dosis.

Precauciones:

Debe mantenerse protegida de la luz y refrigerada a 4°C

Después de una hora de reconstituída no se debe utilizar

Usar agujas desechables. En caso de utilizar agujas y jeringas hacerlo en autoclave mas nunca en alcohol o formalina que no son eficaces

Durante 3-4 semanas evitar la exposición a la infección natural hasta que aparezca la inmunidad

Es recomendable la vacuna animal sobretodo en las regiones de alto riesgo donde se reportan brotes de la enfermedad.

Si hubiese **anafilaxia**: Clorhidrato de epinefrina por vía endovenosa a la dosis de 1 ml por cada 80-100 kg. de peso en solución al 1:100.

Indicaciones: Inmunización de EEV en **caballos, burros y mulas**

Vacuna de virus vivo TC 83 contra la EEV para USO HUMANO⁵²

- **Experimental.** Contiene población viral heterogénea viva atenuada.
- Tiene una elevada reactogenicidad (aproximadamente 20%)
- Algunos vacunados eliminan virus virulento para los roedores.
- La Tasa de respondedores es del 20%.
- En roedores hay infección fetal y pérdida de peso y en los equinos produce viremia suficiente para infectar vectores.
- Da protección completa contra los subtipos ID, IE, III. **No se usa en EEUU por que solo tiene permiso para uso veterinario.** Es la vacuna que se utiliza en muchos paí-

ses americanos. **No esta disponible en Perú.**

- Las porciones que se han secuenciado recientemente del virus de la vacuna Vecol se encontró que eran 100% idénticas a la cepa TC 83.

Vacuna inactivada C84 contra la EEV para USO HUMANO⁵²

- **Experimental**, inactivada.
- Requiere inyecciones múltiples y restimulaciones periódicas
- Es cara. **No está disponible en Perú.**
- Utilizada para estimular nuevamente a los individuos que no responden a la TC 83.

MEDIDAS DECONTROL

Acciones ante Brotes

Coordinar entre el Sector Agricultura y Salud para el desarrollo de acciones específicas a ser tomadas frente al brote.

1. Notificar inmediatamente la ocurrencia de casos que se ajusten a la definición de caso probable de animales y de humanos. Establecer **el informe diario de casos**. Elaborar directivas para los establecimientos involucrados.
2. Establecer en la Dirección de Epidemiología la **SALA SITUACIONAL** donde se encuentre graficado el comportamiento de la enfermedad. Deberá incluir una mapa con la distribución de los casos y además el mapeo que realiza el SENASA (por cuadrantes) donde se evidencien las ocurrencias (una ocurrencia puede representar mas de un caso por hato)



3. Establecer en las unidades de cuidados intensivos o sus equivalentes la vigilancia de casos de meningitis y encefalitis o trastornos del sensorio de etiología no conocida. Investigar los casos
4. Observar y analizar la existencia de febriles humanos (síndrome febril) en los establecimientos de salud, sobretodo aquellos con gota gruesa negativa o que no tengan foco evidente

5. En equinos (SENASA) se debe vigilar la presencia de animales con alteraciones neurológicas especialmente dificultad en la marcha desplazamiento en círculos. Síndrome neurológico del equino.
6. Comunicación con las DISAs vecinas para mantener estado de alerta ante la presencia de casos. Retroalimentación.
7. Educación sanitaria a nivel comunal con énfasis en la difusión de acciones que disminuyan el riesgo de infección como el uso de mosquitero, mejoramiento de viviendas, eliminación de criaderos y otros.
8. Vigilancia sobre el movimiento de animales provenientes de zonas de riesgo.
9. Control de vectores. Criaderos
10. Vacunación equina. En coordinación con SENASA

TRATAMIENTO DE LOS CASOS

Es solo sintomático y de soporte **NO HAY TRATAMIENTO ESPECÍFICO** Los pacientes con compromiso neurológico deben ser hospitalizados y tratados según las manifestaciones clínicas que se presenten. Manejo de líquidos y electrolitos, aumento de presión intracraneal, infecciones bacterianas secundarias, etc.

Cuando aparecen las características clínicas la viremia está finalizando por lo que la sangre no es infecciosa para el personal del hospital ni para otras personas.

El virus de la EEV está en la faringe de los enfermos y aunque no parece ser una vía de transmisión importante, hay indicios³⁹ de que se produce la transmisión por aerosol por lo que **es preferible proteger al personal** del hospital y a los contactos familiares, de la posible **infección con secreciones** y abrasiones de la piel, especialmente en los primeros días.

XI Anexos

MINISTERIO DE SALUD OFICINA GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE ZONOSIS	ENCEFALITIS EQUINA VENEZOLANA (SINDROME NEUROLOGICO EQUINO) FICHA DE INVESTIGACION CLINICO EPIDEMIOLÓGICA EN HUMANOS																																												
<p>1. CASO PROBABLE:</p> <p>Persona con fiebre sin causa aparente, más cefalea intensa que en el curso de la enfermedad presente uno o más de los siguientes signos y/o síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Mialgias, artralgias severas (Alteración osteomuscular) b) Postración (Alteración general) c) Convulsiones o alteración del estado de conciencia (desorientación, somnolencia, letargia, coma) <p>y antecedente epidemiológico de procedencia o visita a áreas comprometidas</p> <p>2. CASO CONFIRMADO:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Aislamiento viral positivo. b) Aumento de títulos de anticuerpos IgM en suero en cuatro veces. 																																													
<p>I. FUENTE DE INFORMACIÓN</p> <p>Fecha de Encuesta: ____ / ____ / ____</p> <p>Dirección de Salud: _____ Provincia: _____</p> <p>Distrito: _____ Localidad: _____</p>																																													
<p>DATOS DEL PACIENTE</p> <p>Apellidos y nombres: _____</p> <p>Edad: _____ Sexo: M () F () Ocupación: _____ Grado de Instrucción: _____</p> <p>Domicilio (residencial actual): _____</p> <p>Lugar de procedencia: _____</p> <p>Lugar de permanencia en los últimos 30 días (Previos a la presentación de síntomas) _____</p>																																													
<p>FAMILIARES:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">Nombre</th> <th style="width: 30%;">Parentesco</th> <th style="width: 10%;">Edad</th> <th style="width: 30%;">Ocupación</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>		Nombre	Parentesco	Edad	Ocupación																																								
Nombre	Parentesco	Edad	Ocupación																																										

DATOS CLÍNICOS

Fecha de Inicio de síntomas: ____/____/____

COLOCAR SI O NO EN CADA CASO

Mialgias	SI () NO ()	Anorexia	SI () NO ()	Nauseas	SI () NO ()
Atralgia	SI () NO ()	Diarrea	SI () NO ()	Fiebre	SI () NO ()
Escalofríos	SI () NO ()	Postración	SI () NO ()	Malestar General	SI () NO ()
Desorientación	SI () NO ()	Somnolencia	SI () NO ()	Fotofobia	SI () NO ()
Cefalea Intensa	SI () NO ()	Rigidez de Nuca	SI () NO ()	Convulsiones	SI () NO ()

EVOLUCIÓN

Curado: _____ Mejorado: _____

TIPO DE VIVIENDA

De madera () De caña () De adobe () De material noble ()

USO DE MOSQUITERO SI NO

PRESENCIA DE MOSQUITOS

Cerca de la casa () En el corral () En la chacra () En el Camino ()

OBSERVACIONES DE ANIMALES MUERTOS

SI () NO ()

Donde: _____ Especie: _____

MUESTRAS TOMADAS

Tipo de muestra Sangre () Otros ()

Fecha de Obtención: ____/____/____

Fecha de Remisión: ____/____/____

Responsable: _____

MINISTERIO DE SALUD OFICINA GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE ZONOSIS	SINDROME NEUROLOGICO EQUINO FICHA DE INVESTIGACION CLINICO EPIDEMIOLÓGICA EN ANIMALES																																																																																																						
<p>1. CASO PROBABLE: Equino procedente de la zona de riesgo, que presente 2 o más de los siguientes síntomas generales: a) Fiebre flácidos b) Anorexia c) Salivación espumosa d) Rechinar de dientes Y uno o más de los siguientes síntomas neurológicos: a) Pérdida del equilibrio b) Marcha tambaleante c) Desplazamiento en círculos d) Miembros ampliamente separados Es importante el Antecedente epidemiológico de procedencia o visita a la zona de presentación de casos.</p> <p>2. CASO CONFIRMADO: a) Aislamiento viral positivo. b) Aumento de títulos de anticuerpos en suero en cuatro veces.</p>																																																																																																							
<p>I. FUENTE DE INFORMACIÓN</p> Dirección de Salud: _____ Provincia: _____ Distrito: _____ Localidad: _____ Población: _____																																																																																																							
<p>II. DATOS SOBRE EL PREDIO</p> Fecha de la entrevista: ____ / ____ / ____ Apellidos y nombres: _____ Propietario: _____ Extensión (HA): _____																																																																																																							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">ESPECIE</th> <th style="width: 15%;">Nº Animales</th> <th style="width: 15%;">Enfermos</th> <th style="width: 15%;">Fecha</th> <th style="width: 15%;">Muertos</th> <th style="width: 15%;">Fecha</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>		ESPECIE	Nº Animales	Enfermos	Fecha	Muertos	Fecha																																																																																																
ESPECIE	Nº Animales	Enfermos	Fecha	Muertos	Fecha																																																																																																		
Fecha del primer caso: ____ / ____ / ____ Fecha del último caso: ____ / ____ / ____ Procedencia del caso: Autóctono (<input type="checkbox"/>) Importado: (<input type="checkbox"/>) No sabe: (<input type="checkbox"/>)																																																																																																							
<p>Signos y Síntomas:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">Síntomatología</th> <th colspan="5">Especie Nombre</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Fiebre</td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Rechinar de dientes</td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Movimientos Mandibulares</td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Miemb. Ampliamente separa</td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Diarrea</td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Excitación</td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Caminan en círculo</td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Tropezada con Obstáculos</td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Anorexia</td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Belfos Flácidos</td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Salvación espumosa</td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Cabeza apoyada sobre objetos</td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Constipación</td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Respiración abdominal acelerada</td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Marcha tambaleante</td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Postración</td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>		Síntomatología	Especie Nombre					Fiebre						Rechinar de dientes						Movimientos Mandibulares						Miemb. Ampliamente separa						Diarrea						Excitación						Caminan en círculo						Tropezada con Obstáculos						Anorexia						Belfos Flácidos						Salvación espumosa						Cabeza apoyada sobre objetos						Constipación						Respiración abdominal acelerada						Marcha tambaleante						Postración					
Síntomatología	Especie Nombre																																																																																																						
Fiebre																																																																																																							
Rechinar de dientes																																																																																																							
Movimientos Mandibulares																																																																																																							
Miemb. Ampliamente separa																																																																																																							
Diarrea																																																																																																							
Excitación																																																																																																							
Caminan en círculo																																																																																																							
Tropezada con Obstáculos																																																																																																							
Anorexia																																																																																																							
Belfos Flácidos																																																																																																							
Salvación espumosa																																																																																																							
Cabeza apoyada sobre objetos																																																																																																							
Constipación																																																																																																							
Respiración abdominal acelerada																																																																																																							
Marcha tambaleante																																																																																																							
Postración																																																																																																							

Estado Inmunológico equino:
 Grupo etáreo: Nº menores de 1 año _____ Nº mayores de 1 año _____

Nº Animales	Vacunados EVV	Sanos	Enfermos

Fecha de la última vacuna ____/____/____ Tipo de vacuna usada _____ lab

Ingreso de animales al hato:

Especie	Procedencia	Fecha Ingreso	Fecha de Vacunación

Topografía: hacer croquis.
 Altitud (msnm) _____
 Montañoso () Borde de río () Valle () Llanura () Desértica () Bosque () Pantano ()

Cambios Topográficos:
 Represa () Fecha de construcción ____/____/____
 Canales de irrigación () Fecha de construcción ____/____/____
 Carreteras () Fecha de construcción ____/____/____
 Inundaciones ()

Fuentes de agua:
 Río lento () Río rápido () Quebrada () Laguna () Canales () Pozo ()

Tipo de Suelo:
 Arenoso () Arcillo () Rocoso ()

Uso de Tierra:
 Ganadería () Agricultura () Forestal ()

Datos meteorológicos:
 Época del año verano () Invierno () Temperatura máxima _____ Temperatura _____

MUESTRAS TOMADAS

Nombre	Especie	Edad	Sexo	Estado Vacunal	Procedencia	F. Inicio Enfermedad	Fecha Defunción	Observación



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
CENTRO NACIONAL DE LABORATORIOS EN SALUD PÚBLICA

FICHA PARA DIAGNOSTICO DEL LABORATORIO

DATOS DE LA INSTITUCIÓN DISA : _____ ESTABLECIMIENTO DE SALUD _____ DIRECCIÓN: _____ TELEFONO/FAX: _____		
DATOS DEL PACIENTE: APELLIDO PATERNO _____ APELLIDO MATERNO _____ NOMBRE _____ EDAD <input type="text"/> SEXO <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F DIRECCIÓN: _____ DISTRITO: _____ PROVINCIA: _____ DEPARTAMENTO: _____ OCUPACIÓN: _____		
FECHA DE INICIO DE SINTOMAS: _____ FECHA DE OBTENCIÓN DE MUESTRA: _____ DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO: _____		SIGNOS Y SINTOMAS PRINCIPALES <input type="checkbox"/> Fiebre <input type="checkbox"/> Diarrea <input type="checkbox"/> Ictericia <input type="checkbox"/> Equimosis <input type="checkbox"/> Erupción Dérmica <input type="checkbox"/> Hemorragia <input type="checkbox"/> Tos <input type="checkbox"/> Adenomegalias <input type="checkbox"/> Mialgias <input type="checkbox"/> Dolor Articular <input type="checkbox"/> Compromiso Sensorio <input type="checkbox"/> Visceromegalia <input type="checkbox"/> Conjuntivitis <input type="checkbox"/> Dolor Abdominal <input type="checkbox"/> Petequias <input type="checkbox"/> Cafalea <input type="checkbox"/> Parálisis <input type="checkbox"/> Rinorrea
INMUNIZACIONES: _____ FECHA DE LA ULTIMA DOSIS _____ <input type="checkbox"/> Fiebre Amarilla _____ <input type="checkbox"/> Hepatitis B _____ <input type="checkbox"/> Otra: _____	OTROS: _____ _____ _____ _____	
VIAJES: _____ _____ _____		
CONTACTO CON ANIMALES _____ _____		
TRATAMIENTO RECIBIDO _____ _____		
OTROS: _____		
DATOS SOBRE LA MUESTRA/CEPA: INVESTIGACIÓN DE BROTE <input type="checkbox"/> PROYECTO DE INVESTIGACIÓN <input type="checkbox"/> PARTICULAR <input type="checkbox"/>	La muestra/cepa corresponde a: (especificar proyecto) _____	CONTROL DE CALIDAD <input type="checkbox"/> VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA <input type="checkbox"/>
MUESTRA QUE SE ENVIA <input type="checkbox"/> 1. Suero <input type="checkbox"/> 2. Sangre <input type="checkbox"/> 3. Heces <input type="checkbox"/> 4. LCR <input type="checkbox"/> 5. Cerebro <input type="checkbox"/> 6. Hisopado <input type="checkbox"/> 7. Biopsia <input type="checkbox"/> 8. Espudo <input type="checkbox"/> 9. Otra:.....	EXAMEN SOLICITADO _____ _____ _____ _____ _____ _____	CEPA QUE SE ENVIA _____ _____ _____ _____
AUTORIZADO POR: _____ (No llenar en caso de muestras particulares)	SELLO Y FIRMA DEL SOLICITANTE	
FIRMA		

XII Referencias Bibliográficas

- ¹ Ruiz, A. Situación de las encefalitis equinas en las Américas. Encefalitis Equina Venezolana. pp 67-84. IN: Encefalitis equinas por arbovirus Zarate ML; Morrilla A.; Batalla, D. Instituto de Investigaciones Forestales Agrícolas y Pecuarias SAGAR México DF 1999
- ² Monath, T. Togaviridae. Alfavirus Encefalitis equina del este. Encefalitis equina del oeste. Encefalitis equina venezolana. IN: Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica Mandell, G.; Gordon, R; Bennett, J, Tercera Edición pag 1308-1310. 1994
- ³ Kubes, V; Ríos, FA. The causative agent of infectious equine encephalomyelitis in Venezuela. Science, 90: 20-21, 1939.
- ⁴ Beck, CE; Wyckoff, RW. Venezuelan equine encephalomyelitis. Science 88:530, 1938
- ⁵ San Martín, Barbieri, C; Grooth, Osborn-Mesa, E. Human epidemic in Colombia caused by the venezuelan equine encephalomyelitis virus . American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 3: 283. 1954.
- ⁶ Rico-Hesse, R; Weaver, S.; Siger, J; Medina, G; Salas, R. Emergence of a new epidemic/epizootic venezuelan equine encephalitis virus in South América. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92, 5278-5281, 1995.
- ⁷ Ministerio de Salud de Colombia- Oficina de Epidemiología, Instituto Nacional de Salud. Zoonosis emergentes y reemergentes en la región de las Américas: una amenaza para la salud pública. IN: Informe quincenal de casos y brotes de enfermedades. Información para la acción. **IQCB**. Número 21, Vol 3, Noviembre 15, pag. 298-307.1998
- ⁸ Ministerio de Salud de Colombia- Oficina de Epidemiología, Instituto Nacional de Salud. Encefalitis equina venezolana (EEV) en la Guajira, Colombia. IN: Informe quincenal de casos y brotes de enfermedades. Información para la acción. **IQCB**. Número 3, Vol 1, Setiembre 30, pag. 9-15.1995
- ⁹ Ministerio de Salud de Colombia- Oficina de Epidemiología, Instituto Nacional de Salud. Actualización sobre la epizootemia de Encefalitis equina venezolana. IN: Informe quincenal de casos y brotes de enfermedades. Información para la acción. **IQCB**. Número 4, Vol 1, Octubre 15, pag. 17-19.1995
- ¹⁰ Instituto Nacional de Salud. Subdirección de Epidemiología y LNR. Tasa de ataque final por encefalitis equina venezolana en Colombia, 1969. Tasa de ataque final por encefalitis equina venezolana en La Guajira, 1995. IN: Informe quincenal de casos y brotes de enfermedades. Información para la acción. **IQCB**. Número 5, Vol 2, Marzo 15, pag. 36-39.1996
- ¹¹ Rivas, F. Díaz, L; Cardenas, V; Daza, E; y cols. Epidemic venezuelan equine encephalitis in La Guajira, Colombia, 1995. The Journal of Infectious Diseases 175: 828-832, 1997.
- ¹² Schemo, Diana. Violento brote viral en Venezuela y Colombia pudo haberse evitado. New York Times News Service, 1995. IN: Latino Link Enterprises, INC, 1997
- ¹³ Trapido, H. Geographic distribution and ecologic setting. Sesión VI Natural History of VE Infection: Endemic Behavior. Discussion by José de Madalengoitia. Pag 314-318. IN WHO: Venezuelan Encephalitis. Proceedings of the Workshop-symposium on Venezuelan Encephalitis Virus. Washington D.C 14-17 september 1971. Scientific publication N° 243. Pan American Health Organization. 1972
- ¹⁴ Scherer, WF; Madalengoitia, J; Flores, W; Acosta, M. Ecologic studies of Venezuelan encephalitis virus in Peru during 1970-1971. American Journal of Epidemiology 101:347-355, 1975
- ¹⁵ Madalengoitia, J. Flores, W. Casals, J. Arbovirus antibody survey of sera on residentes of eastern Perú. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana 7: 25-34, 1970.
- ¹⁶ Boletín Epidemiológico de la Oficina General de Epidemiología- Brotes de Encefalitis Equina. OEEVE Semana 20, 1998

- ¹⁷ Boletín Epidemiológico de la Oficina General de Epidemiología- Encefalitis Equina en Lambayeque. OEEVE Semana 16, 1998
- ¹⁸ Mendez, Rosario; Bullón, Félix; Cobos, Miguel. Zoonosis Virales. Encefalitis Equina Venezolana IN: Anales del Seminario Nacional de Zoonosis y Enfermedades de Transmisión Alimentaria 3-4 julio de 1989, Lima Perú. Ministerio de Salud. Programa Nacional de Control de Zoonosis. pag 78-84 1989
- ¹⁹ Acha, Pedro Zoonosis y Enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. Organización Panamericana de la Salud. Segunda Edición Publicación Científica N° 503, 1989.pp 313
- ²⁰ Ruiz, Alfonso Detección y caracterización de focos de Encefalitis Equina Venezolana.Organización Panamericana de la Salud
- ²¹ Morrilla, A. La situación de la encefalitis equina venezolana en México hasta 1980 pp 108-160. IN: Encefalitis equinas por arbovirus Zarate ML; Morrilla A.; Batalla, D. Instituto de Investigaciones Forestales Agrícolas y Pecuarias SAGAR México DF 1999
- ²² Young, NA; Johnson, KM. Antigenic variants of venezuelan equine encephalitis virus:their geographic distribution and epidemiological significance. American Journal of Epidemiology 89: 286-307. 1969
- ²³ Tasker, JB; Miese, ML; Berge, TO Studies on the virus of venezuelan equine encephalomyelitis III. Distribution in tissues of experimentally infected mice. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 11 884-850. 1968
- ²⁴ Johnson, KM; Shelokov, A; Peralta, PH; Dammin, GJ; Young, NA. Recovery of venezuelan equine encephalomyelitis virus in Panama, A fatal case in man. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 17 432-440. 1968
- ²⁵ Bowen, G. S.; Fashinell, TR; Dean, PB; Gregg, MB Aspectos Clínicos de la Encefalitis Equina Venezolana en Texas. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana 82. 506-519, 1977
- ²⁶ Boletín Epidemiológico de la Organización Panamericana de La Salud. Brote de Encefalitis Equina Venezolana, 1995
- ²⁷ Watts, D.M.; Lavera, V.; Callahan, J.; Rossi, C.; Oberste, M.S.; Roehrig, J.T.; Cropp, C.B.; Karabastos, N.; Smith, J.F.; Gubler, D.J.; Wooster, M.T.; Nelson, W.M.; Hayes, C.G. Venezuelan equine encephalitis and oropuche virus infections among peruvian army troops in the amazon region of Perú. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 56. 661-67. 1997.
- ²⁸ Ministerio de Salud de Colombia- Dirección General de Promoción y Prevención. Instituto Nacional de Salud. Embriotoxicidad y fetotoxicidad de EEV en la epizootemia de La Guajira, 1995. Informe quincenal epidemiológico nacional. Número 13, Vol 2, Julio 15, pag. 182-184.1997.
- ²⁹ Dietz, WH; Peralta, PH; Jonson, KM. Ten clinical cases of human infection with venezuelan equine encephalomyelitis virus, subtype I-D. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 28. 329-334. 1979
- ³⁰ Franck, PT; Jonson, KM. An outbreak of venezuelan encephalitis in man in the Panama Canal Zone. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 19. 861-865. 1970.
- ³¹ Lora, C.Encefalomyelitis Equina. Boletín Técnico N° 1 Institutos Nacionales de Salud. Instituto de Investigaciones Pecuarias. Perú. Mayo 1969.
- ³² Ruiz, Alfonso. Brote de encefalitis equina venezolana. Revista Panamericana de Salud Pública. Pan American Journal of Public Health. 1 (1) 78-83.
- ³³ Instituto Nacional de Salud del Perú. Manual para el diagnóstico de las arbovirosis.
- ³⁴ Zárate Aquino, ML Arbovirosis que causan encefalitis en Norte América. Encefalitis Equina Venezolana. pp 88-107. IN: Encefalitis equinas por arbovirus Zarate ML; Morrilla A.; Batalla, D. Instituto de Investigaciones Forestales Agrícolas y Pecuarias SAGAR México DF 1999.
- ³⁵ Zárate Aquino, ML Introducción a los arbovirus que causan encefalitis pp 2-26 IN: Encefalitis equinas por arbovirus

- Zarate ML; Morrilla A.; Batalla, D. Instituto de Investigaciones Forestales Agrícolas y Pecuarias SAGAR México DF 1999
- ³⁶ Jahrling, PB; Eddy, GA Comparisons among members of the Venezuelan encephalitis virus complex using hydroxylapatite column chromatography. *American Journal of Epidemiology* 101:408-417.1977
- ³⁷ Young, NA; Jhonson KM Antigenic variants of Venezuelan Equine Encephalitis virus. Their geographic distribution and epidemiologic significance. *American Journal of Epidemiology* 89:286-307, 1969
- ³⁸ Oberste, MS; Weaver, S.C.; Watts, D.M.; Smith, J.F. Identification and genetic analysis of Panama-genotype Venezuelan Equine Encefalitis Virus Subtype ID in Perú. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 58(1) 41-46, 1998
- ³⁹ Lennette, EH; Koprowski, H. Human infection with venezuelan equine encephalomyelitis virus. A report on eight cases of infection acquired in the laboratory. *JAMA* 123. 1088-1095.1943
- ⁴⁰ Boletín Epidemiológico de la Oficina General de Epidemiología- Encefalitis Equina en el Perú. OEEVE Semana 32, 1998
- ⁴¹ Ministerio de Salud del Perú, Programa Nacional de Control de Zoonosis. Análisis del Seminario Nacional de Zoonosis y enfermedades de transmisión Alimenticia
- ⁴² Ministerio de Salud del Perú 1999. Distribución de principales vectores en el Perú. (En prensa) Proyecto Vigía.
- ⁴³ García, MP; Castillo, R; Acosta, R; Cabezas, C. Aislamiento de Arbovirus a partir de casos con síndrome febril agudo. Enero-1998-Julio, 1999. Publicado en el libro de resúmenes de trabajos libres del VI Congreso Peruano de Enfermedades Infecciosas y Tropicales. 1999. Lima Perú
- ⁴⁴ Ministerio de Salud del Perú. Oficina General de Epidemiología. Vigilancia del Síndrome Febril en áreas de alto riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas de impacto en Salud Pública en el Perú. OGE. INS. NAMRID. DISA LORETO. DISA PIURA I. VIGIA. DGSP. UNMSM. UPCH. Lima Perú. 2000 (en prensa)
- ⁴⁵ Dickerman, RW; Cuppo, EW; Groot, H y cols Actividad del virus de la encefalitis equina venezolana en el norte de Colombia, abril y mayo de 1983.. *Bulletin of the Pan American Health Organization* vol 20 1986.
- ⁴⁶ Morilla, A; Bautista, CR; Zárate, ML; Gallo, M; Rosales, C. Los bovinos como centinelas para detectar la actividad del virus de la encefalitis equina venezolana. pp 161-167. IN: Encefalitis equinas por arbovirus Zarate ML; Morrilla A.; Batalla, D. Instituto de Investigaciones Forestales Agrícolas y Pecuarias SAGAR México DF 1999
- ⁴⁷ Batalla Campero, D. Vacunas contra la Encefalitis Equina Venezolana IN: Encefalitis equinas por arbovirus Zarate ML; Morrilla A.; Batalla, D. Instituto de Investigaciones Forestales Agrícolas y Pecuarias SAGAR México DF 1999
- ⁴⁸ Conferencia Internacional sobre Vacuna contra la Encefalitis Equina Venezolana y otros virus de la Encefalitis Equina. Patrocinado por Ministerios de Sanidad Animal y Asistencia Social, Agricultura y Cría y la Organización Panamericana de la Salud. Maracay, Venezuela. 11-17 de agosto, 1974
- ⁴⁹ Ramos, P.; Plaza, N.; Perez, N.; Novell, M. La experiencia venezolana con la encefalitis equina venezolana IN: Encefalitis equinas por arbovirus Zarate ML; Morrilla A.; Batalla, D. Instituto de Investigaciones Forestales Agrícolas y Pecuarias SAGAR México DF 1999
- ⁵⁰ Berge, TO; Banks, IS and Tiggert, WD, Attenuation of Venezuelan Equine Encephalomyelitis virus by and in vitro cultivation en guinea pig heart cells. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 73 209-218, 1961
- ⁵¹ Mc Kinney, RW. Berge, TO, Sawger, WD. Y cols Use of a attenuated strain of Venezuelan Equine Encephalomyelitis virus for immunization in man *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 12 597-603, 1963
- ⁵² Ludwig, G. Avances en el desarrollo de la vacuna contra la encefalitis equina venezolana. Trabajo presentado en Seminario Taller de Vigilancia epidemiológica de las encefalitis equinas, Chiapas México, 1996. IN: Encefalitis equinas por arbovirus Zarate ML; Morrilla A.; Batalla, D. Instituto de Investigaciones Forestales Agrícolas y Pecuarias SAGAR México DF 1999

Agradecimientos:

Rosa Prada A.	Oficina General de Epidemiología
Nancy Vera B.	Oficina General de Epidemiología
Roxana Lescano	NAMRID

Por el apoyo técnico en la confección de gráficos, fichas clínico epidemiológicas, así como en la colaboración para la obtención de material bibliográfico