

SECCION DOCTRINAL

PONENCIAS

ECOLOGIA DE LOS CICLOS ENDEMICOS DE LOS VIRUS DE LA ENCEFALITIS EQUINA VENEZOLANA (*)

Por el Doctor

PEDRO GALINDO

Sección de Virología, Laboratorio Gorgas
Memorial, República de Panamá.

Cuando oímos hablar de la encefalitis equina venezolana (EEV), inmediatamente se nos viene a la mente un cuadro de alguna región mesoamericana donde miles de equinos y de seres humanos caen fulminados por el virus venezolano, que, cual plaga de langostas pasa rápidamente por nuestras campiñas y al desaparecer deja una escena de desolación y muerte. Y está bien que pensemos así, ya que las epizootemias de la EEV que han azotado periódicamente a Venezuela, Colombia y Ecuador y que, recientemente, se dejaron sentir en Guatemala, Honduras, Nicaragua y Costa Rica, han dejado una impresión indeleble en la mente de veterinarios y virólogos sobre la capacidad de destrucción que tiene un virus transmitido por mosquitos.

Sin embargo, existen otras zonas, muy cerca de las regiones azotadas por las epizootemias de la EEV, donde se ha demostrado actividad del virus venezolano en ausencia de enfermedad en equino y donde la única indicación externa de su presencia es la detección de casos esporádicos de estados febriles agudos en humanos, de cuya sangre ha sido aislado dicho agente patógeno. También existen áreas en América del Sur, específicamente en Trinidad y Brasil, donde el virus venezolano ocurre en forma permanente sin producir efectos patógenos ni en las personas, ni en los caballos que allí habitan.

Tenemos, pues, que el virus de la EEV se manifiesta en tres formas epidemiológicas:

(*) IV Reunión Interamericana sobre el control de Fiebre Aftosa y otras Zoonosis. Lima, Perú, 6-7 Abril 1971.

1) *La forma epizootémica*, que produce alta mortalidad entre los equinos y un significativo número de casos febriles humanos. Estos brotes aparecen súbitamente, producen un gran número de casos en un corto lapso de tiempo y en pocos meses la actividad viral cesa totalmente.

2) *La forma endémica centroamericana*, que es inocua para los equinos pero que produce estados febriles agudos en el hombre. Este tipo ocurre en forma permanente durante todo el año y a través de los años. Su presencia sempiterna puede ser demostrada por la exposición de animales centinelas susceptibles y por aislamiento del virus de los hospedadores y vectores naturales.

3) *La forma endémica de Trinidad y Brasil*. Parece ser inocua para los equinos y el hombre y su presencia sólo puede demostrarse por exposición de animales centinelas y aislamiento del virus de los hospedadores y vectores naturales.

En esta presentación nos limitaremos a considerar las características más sobresalientes de las formas endémicas de la EEV.

Caracterización del agente viral

Al observar las distintas manifestaciones epidemiológicas que presenta el virus de la EEV, nos preguntamos si un virus capaz de producirlas constituye en realidad una sola entidad antigénica o si se trata de un grupo heterogéneo de agentes virales con ciertas características en común, que han sido confundidos bajo un solo nombre.

Trabajos realizados en la Middle America Research Unit (MARIU) de la Zona del Canal de Panamá, y en el Belem Virus Laboratory de la Institución Rockefeller en Brasil, han aportado pruebas sobre la heterogeneidad antigénica de lo que se ha dado en llamar virus de la EEV. En el MARIU se han caracterizado varias cepas antigénicas de las formas epizootémicas y endémicas. Investigadores de la Institución Rockefeller consideran al agente de la forma endémica de Brasil y Trinidad como un virus distinto y le han dado el nombre de Mucumbo.

Las relaciones antigénicas e inmunológicas entre las distintas cepas que forman el complejo de la EEV y la posición taxonómica de cada una de ellas dentro de la clasificación de los arbovirus es hoy materia de estudio entre virólogos dedicados a la sistemática

de los arbovirus y está fuera del alcance del tema de esta presentación.

Consideraciones eco-geográficas de la EEV endémica

Queremos ahora entrar a discutir brevemente las áreas geográficas donde se han localizado cepas endémicas de la EEV y las características ecológicas de estas áreas.

Presentamos los hallazgos de la forma endémica de norte a sur, tenemos que CHAMBERLAIN y colaboradores reportaron un foco endémico en la Florida, Estados Unidos de América. SCHERER y colaboradores han investigado otro foco endémico en la costa oriental de México. Desde 1961, GALINDO y colaboradores han estudiado en Almirante, Panamá, la dinámica de transmisión de una cepa endémica. Investigadores del MARU han determinado la presencia de esta misma cepa en la costa oriental de América Central y en focos aislados en la vertiente del Pacífico de Guatemala y Costa Rica. GALINDO y colaboradores, del Laboratorio Gorgas, y JOUSSON y colaboradores, del MARU, han localizado varios focos endémicos en las costas del Pacífico de Panamá. SMITHSON y colaboradores determinaron actividad endémica en el valle del Río Atrato de Colombia. SAN MARTÍN, TRAPILO y colaboradores hallaron un área endémica en la región colombiana de Tumaco, cerca de la frontera con Ecuador. Científicos de la Institución Rockefeller han estudiado por años focos endémicos de la variedad Mecano del virus venezolano en Trinidad y en Brasil. SERTÉ y colaboradores han reportado la presencia de un foco endémico en la Guayana Francesa. El Dr. HERNÁNDEZ GÓMEZ, de Colombia e investigadores venezolanos han iniciado recientemente la búsqueda de focos endémicos en las costas del Caribe de Colombia y Venezuela, pero el resultado de sus investigaciones no ha llegado aún a mis oídos. En resumen, se ha comprobado la presencia de focos endémicos de la EEV diseminados a lo largo de ambas costas de Mesoamérica, desde la Florida y México hasta el norte del Brasil y el sur de Colombia.

En recopilación de las descripciones de zonas endémicas de la EEV nos permiten entresacar ciertos rasgos ecológicos comunes a todas estas áreas y así llegar a la siguiente generalización. La EEV en su forma endémica ocurre en regiones bajas con abundancia de pantanos de agua dulce que conservan agua estancada o

semi-estancada durante todo el año. Estas zonas mantienen poblaciones altas de mamíferos pequeños, como roedores y marsupiales, y una producción prolfica y continua de cierto tipo de zancudos. La cubierta vegetal de estas regiones varía desde una vegetación casi xerofítica hasta las densas pluviselvas tropicales. En algunas de estas zonas, sobre todo en aquellas que están bajo condiciones climáticas desfavorables, el ciclo de transmisión puede hallarse localizado en focos muy restringidos de pocas hectáreas de extensión, lo cual dificulta su detección.

Hospederos vertebrados naturales

Ahora examinaremos en forma panorámica los animales vertebrados que sirven como hospederos naturales del virus de la EEV.

Reptiles.—GRAYSON y GALINDO encontraron un bajo porcentaje de anticuerpos entre los reptiles de Almirante. Experimentos inéditos de estos mismos autores han demostrado que el caimán es refractario a la cepa endémica 3880 y que la iguana común puede infectarse en el laboratorio con dicha cepa, pero las viremias producidas son muy bajas para lograr infectar los mosquitos vectores. Con los factores aquí presentados como premisas, podemos concluir que, en términos generales, los reptiles probablemente constituyen callejones sin salida en el ciclo endémico del virus de la EEV.

Aves.—El gran número de especies de aves presentes en áreas endémicas y la alta densidad de algunas especies, hacen difícil evaluar la posible importancia de las aves como amplificadoras del virus venezolano. GRAYSON y GALINDO, en su encuesta en Almirante, encontraron anticuerpos en un número reducido de bandadas de aves, pero en porcentajes relativamente bajos. GRAYSON y colaboradores, también en Almirante, aislaron virus venezolano de la sangre de la garza verde (*Butorides virescens*) y de varias especies de aves Passeriformes de las familias *Tyrannidae*, *Thraupidae* e *Icteridae*. En experimentos inéditos, GRAYSON y GALINDO han demostrado que la garza estriada (*Butorides striatus*) es capaz de circular en la sangre periférica títulos relativamente elevados de la cepa 3880, que llegan a niveles lo suficientemente altos como para pasar la infección a vectores eficientes del virus. Estos mismos autores lograron infectar a especímenes de la familia *Icteridae* con la cepa 3880, detectando títulos moderados de viremia. En la actualidad, en nuestros laboratorios se realizan experimen-

los encaminados a determinar si algunas especies de aves infectadas con EEV son capaces de pasar la infección a mosquitos reconocidos como vectores naturales del virus venezolano.

El papel que puedan jugar las aves en el ciclo natural de la EEV merece investigarse más a fondo, ya que muchas especies realizan vuelos migratorios cubriendo miles de millas y existen datos inéditos en nuestros archivos que comprueban la capacidad de algunas de ellas de cubrir distancias muy largas en cuestión de días. Esto quiere decir que existe la posibilidad de que un ave adquiera el virus venezolano en una región y en pocos días esté en capacidad de pasar la infección a mosquitos a muchos cientos de kilómetros del área donde se infectó.

Rodores.—En todas las regiones donde se ha estudiado la forma endémica de la EEV, se ha encontrado un alto porcentaje de roedores con anticuerpos específicos al virus venezolano y éste ha sido aislado con frecuencia de la sangre de ratas silvestres naturalmente infectadas. Especies de los géneros *Sigmodon*, *Proechimys*, *Oryzomys* y *Zygodontomys* son hospedadores de importancia en distintas áreas endémicas. Experiencias en varios laboratorios demuestran que un gran número de roedores, incluyendo ratas, ratones, ardillas, agoutis, etc., pueden ser infectados inoculándolos con títulos bajos de virus y son capaces de replicar el virus hasta alcanzar virulencias muy altas. Settenen y colaboradores han demostrado que, por lo menos en la rata de algodón (*Sigmodon hispidus*), la infección venezolana puede pasar directamente de rata a rata sin necesidad de un vector intermedio, lo que quiere decir que estos roedores son eficientes multiplicadores del virus venezolano, ya que un espécimen que recibiera el virus de un mosquito podría infectar a varios otros roedores, que a la vez actuarían como nuevas fuentes de infección para mosquitos vectores y para otros animales congéneres. La capacidad de muchos roedores de las zonas endémicas, de producir varias generaciones al año, asegura la presencia de un número crecido y constante de hospederos susceptibles, manteniendo así la continuidad de la cadena de transmisión del virus de la EEV. Los roedores deben, pues, considerarse como los principales amplificadores del virus venezolano en áreas endémicas.

Marsupiales.—El virus de la EEV se ha aislado de la sangre de marsupiales en varias áreas endémicas y su capacidad para circular títulos relativamente altos de virus ha sido ampliamente de-

mostrada en el laboratorio. Existen algunas zonas endémicas donde la población de roedores es escasa y donde abundan los marsupiales y, por lo tanto, se sospecha que en estas zonas ellos sean los hospedadores principales.

Equinos.—Encuestas serológicas entre los equinos de áreas endémicas demuestran la presencia de un alto porcentaje de animales con anticuerpos específicos para el virus de la EEV. Sin embargo, en estas áreas no se produce la enfermedad venezolana entre los equinos ni ha sido posible aislar el virus de la sangre de ellos. Los datos epidemiológicos a mano parecen indicar que, en contraste a lo que ocurre con cepas epizootómicas, el caballo es un callejón sin salida en el ciclo natural de las formas endémicas del virus de la EEV.

Seres humanos.—Se ha demostrado ampliamente que seres humanos infectados con algunas cepas endémicas de la EEV circulan en la sangre altos títulos de virus y son capaces de infectar mosquitos. La presencia del virus también ha sido demostrada en la mucosa de la garganta y en la saliva. Sin embargo, estudios epidemiológicos realizados por el Laboratorio Gorgas en Almirante indican que, si acaso existe la infección de persona a persona, ésta ocurre muy raramente y no es de mayor consecuencia en el cuadro epidemiológico de la enfermedad.

Mosquitos vectores

En todas las áreas endémicas donde se han llevado a cabo estudios entomológicos intensivos, se ha aislado el virus venezolano de un número crecido de especies de mosquitos, por medio de la maceración de hembras silvestres y su inoculación intracerebral a ratones. Los aislamientos obtenidos de la mayoría de estas especies han sido muy esporádicos, lo que parece indicar que dichos aislamientos son de naturaleza accidental. Existe, sin embargo, un grupo de mosquitos cuyas especies han sido reportadas con un alto porcentaje de aislamientos del virus de la EEV en todas las áreas endémicas estudiadas. Estas son las especies del subgénero *Melanoconion* del género *Culex*. En la Florida se ha implicado al *Culex (Melanoconion) opisthopus edecci* y posiblemente al *C. erraticus*. En México las especies *C. opisthopus* y *C. talambidia* han sido fuente de frecuentes aislamientos. En Panamá se ha obtenido el virus de la EEV a menudo de las siguientes especies de *Culex (Melanoconion)*:

taeniopus, *comerifer*, *opisthopus*, *epanastasis*, *paraerythra*, *spissipex* y *aikenii*. En Trinidad y Brasil la principal fuente de la cepa Mucambo ha sido *C. portesi* con *taeniopus*, *comerifer*, *epanastasis*, *spissipex* y *aikenii* como fuentes secundarias.

Hasta hace escasos meses no se conocía la capacidad experimental de miembros de este grupo de culicidos para transmitir el virus venezolano de un animal a otro, ni tampoco se habían realizado transmisiones de hembras naturalmente infectadas a animales de laboratorio. Recientemente, GALINHO y GRAYSON, trabajando en un área endémica de Panamá, lograron transmitir el virus de la EEV por la picada de hembras silvestres de la especie *Culex aikenii*, a hamsters limpios procreadores en el laboratorio. Estos mismos autores comprobaron la alta eficiencia de esta especie como transmisora del virus, en experimentos realizados en el laboratorio.

Todas las especies de *Culex* (*Melanoconion*) mencionadas tienen como unos de sus hospederos naturales principales a roedores silvestres, pero varias de ellas también atacan con frecuencia al hombre, los equinos y ciertas aves, de manera que no sólo actúan como vectores dentro del ciclo enzootico entre roedores, sino que son capaces de diseminar el virus del ciclo enzootico hacia otros hospederos como el hombre, los equinos y las aves.

Métodos para detectar la EEV endémica

Existen tres métodos eficaces para comprobar la presencia de la EEV endémica en una región.

- 1) *Reposición de animales centinelas.* SUTHERER y colaboradores han comprobado que el hamster es un centinela excelente para detectar la presencia de la EEV endémica debido a su alta susceptibilidad al virus, su resistencia a las adversidades del campo y su atracción para los mosquitos vectores.
- 2) *Aislamiento del virus mosquito Culex del subgénero Melanoconion.* Esto se hace capturando hembras silvestres, macerándolas e inoculándolas intracerebralmente en ratones blancos.
- 3) *Aislamiento del virus y estudios serológicos en roedores silvestres.*

Dinámica de transmisión

De los datos aquí presentados podemos resumir que las cepas en-

démicas de la EEV son entidades virales que ocurren en áreas bajas y pantanosas de Mesomérica, como parásitos comensales de roedores silvestres y otros mamíferos pequeños y que son transmitidos principalmente por aquellas especies de mosquitos *Culex* del subgénero *Melanoconion* que tienen a estos vertebrados como uno de sus principales hospederos. Estas cepas parecen ser inocuas para el caballo, pero varias de ellas producen estados febriles agudos en el hombre.

Futuras rutas de investigación

Uno de los enemigos que causa mayor perplejidad en la ecología del complejo del virus de la EEV, es la relación que pueda existir entre los ciclos endémicos y epizootémicos de la enfermedad. Hasta el presente, no ha sido posible localizar ciclos endémicos o enzooticos de las cepas aisladas en brotes epizooticos de la EEV y las cepas endémicas estudiadas no producen ni enfermedad ni viremias significativas en equinos. Esto quiere decir que el origen de los brotes epizootémicos permanece en el misterio.

Futuras investigaciones sobre la EEV en su forma endémica deben canalizarse primordialmente hacia tres aspectos ecológicos que tiendan a esclarecer la relación entre los ciclos endémicos y epizootémicos de la enfermedad.

- 1) Deben realizarse búsquedas intensas de posibles ciclos enzooticos de las cepas productoras de las epizootemias. Estas búsquedas deben centralizarse principalmente en el norte de Sudamérica donde estos brotes parecen originarse con mayor frecuencia.
- 2) Se debe investigar la posibilidad de producción de mutaciones antigénicas de las cepas endémicas del virus venezolano. Estas mutaciones podrían ocurrir al salir el virus de su ciclo natural de roedores y mosquitos *Culex* y entrar en un ciclo anómalo con hospederos y vectores anormales.
- 3) Comprobar la capacidad de aves migratorias de circular títulos de virus suficientemente altos para infectar mosquitos vectores. Estos experimentos deben realizarse durante el período de migración, ya que es sabido que en esta época dichas aves sufren profundos cambios fisiológicos que podrían inducir el incremento de su capacidad para circular el virus venezolano en la sangre periferal y así infectar los mosquitos vectores.