

Virus Madariaga (VMAD): una encefalitis latente para América Latina

Madariaga Virus (MADV): a latent encephalitis for Latin America

Iván Renato Zúñiga Carrasco,* Janett Caro Lozano†

* Jefe del Departamento de Epidemiología. UMF No. 223, IMSS, Lerma, México.

† Jefa del Departamento de Epidemiología. HGZ C/MF No. 1, IMSS, Chetumal, Quintana Roo.

RESUMEN

El virus Madariaga (VMAD), antes conocido como virus de la encefalitis equina del este, es un virus de ARN de sentido positivo monocatenario (familia *Togaviridae*, género *Alphavirus*) transmitidos por mosquitos. En América Central y del Sur da lugar a un espectro de enfermedades en los seres humanos que van desde fiebres no diferenciadas hasta encefalitis mortal y hemorragia. Los mosquitos de la especie *Culex*, subgénero *Melanoconion*, se han atribuido como vectores enzoóticos en América Latina. En la vida silvestre se ha encontrado en roedores del género *Oryzomys*, zarigüeya común *Didelphis marsupialis*, varias especies de aves y en serpientes.

Palabra clave: Virus Madariaga, *Culex*, encefalitis equina del este, América del Sur.

ABSTRACT

Madariaga Virus (MADV), formerly known as Eastern Equine Encephalitis Virus, is a single-stranded positive-sense RNA virus (family Togaviridae, genus Alphavirus) transmitted by mosquitoes. In Central and South America it gives rise to a spectrum of diseases in humans, ranging from undifferentiated fevers to fatal encephalitis and hemorrhage. The mosquitoes of the Culex species, subgenus Melanoconion, have been attributed as enzootic vectors in Latin America. In wildlife it has been found in rodents of the genus Oryzomys, common opossum Didelphis marsupialis, several species of birds and in snakes.

Keywords: Madariaga Virus, *Culex*, eastern equine encephalitis, South America.

INTRODUCCIÓN

El virus Madariaga (VMAD) y los virus de la encefalitis equina venezolana (VEEV) son virus de ARN de sentido positivo monocatenario (familia *Togaviridae*, género *Alphavirus*) transmitidos por mosquitos, ambos circulan en la mayor parte del continente americano. En América Central y del Sur dan lugar a un espectro de enfermedades en los seres humanos que van desde fiebres no diferenciadas hasta encefalitis mortal y hemorragia. El virus Madariaga, antes conocido como virus de la encefalitis equina del este de América del Sur, no se asociaba con brotes en humanos antes de 2010, en dicho año se

reportó el primer brote de VMAD humano conocido en la Región de Darién, Panamá. Durante este brote, VMAD y VEEV comenzaron a circular al mismo tiempo, con más de 100 casos sospechosos y 19 hospitalizaciones; VMAD se confirmó en 13 casos, VEEV en 11 y se detectó un caso de infección cruzada.¹

Las cepas del linaje II-IV del virus de encefalitis equina del este de América del Sur (VEEE AS) manifestaron una nueva especie llamada virus Madariaga (VMAD), basada en la ubicación de la cepa más antigua aislada en 1930 en el Partido General Madariaga Provincia de Buenos Aires, Argentina. El virus Madariaga está compuesto por tres subtipos antigénica y genéticamente distintos, designados como subtipos VMAD II, III y IV, que corresponden a su designación anterior como VEEE II, III y IV.²



Financiamiento: Ninguno.
Conflicto de intereses: Ninguno.

Citar como: Zúñiga CIR, Lozano JC. Virus Madariaga (VMAD): una encefalitis latente para América Latina. Rev Latin Infect Pediatr. 2020; 33 (4): 174-177. <https://dx.doi.org/10.35366/96846>

El análisis filogenético de cepas de VMAD aisladas en el brote de 2010 reveló que el virus circulante era muy similar al de Panamá de 1984 y 1986, asociados con brotes de equinos, por lo tanto no fue una cepa importada de manera reciente. El mecanismo de circulación enzoótica para la aparición de VMAD como patógeno humano permanece desconocido. En comparación, los brotes de VEEV y las epizootias que involucran la amplificación equina han resultado en hasta 100,000 casos humanos y miles de muertes equinas en América Latina.

Los mosquitos de la especie *Culex*, subgénero *Melanoconion*, se han atribuido como vectores enzoóticos en América Latina para VMAD y VEEV. Se cree que ambos virus se mantienen en ciclos enzoóticos estables entre epizootias/epidemias. La evidencia hasta la fecha sugiere que los roedores son los principales huéspedes en los ciclos enzoóticos de VEEV. La explicación sobre los hospedadores de VMAD enzoótico es esencial para comprender la dinámica de transmisión, especialmente después de la aparición de VMAD como un patógeno humano. Un huésped de amplificación es aquel que es susceptible a la infección, desarrolla títulos elevados de viremia prolongada y alberga un vector artrópodo que es competente para la transmisión.

La serología sirve para detectar inicialmente posibles huéspedes amplificadores, identificando las especies infectadas o aquellas con antecedentes de exposición al virus. Estudios de infección por VMAD en la vida silvestre han encontrado el virus en roedores del género *Oryzomys*, zarigüeya común *Didelphis marsupialis* y varias especies de aves. Se han examinado pocas especies y especímenes de reptiles, pero existe evidencia sólida para virus de encefalitis equina del este de América del Norte (VEEE AN) en serpientes. Hay un estudio, el cual incluyó infecciones experimentales en ratas del algodón (*Sigmodon hispidus berlandieri*) y gorriones domésticos (*Passer domesticus*) demostrando que las ratas jóvenes desarrollaron niveles altos de viremia de VMAD que en los adultos, mientras que los gorriones domésticos desarrollaron niveles altos de viremia con VEEV NA que VMAD. Hay que destacar que se han tomado muestras de murciélagos de las familias *Phyllostomus discolor* y *Carollia perspicillata*, los cuales tenían anticuerpos para VMAD. Entre los roedores, el ratón de caña de cola corta (*Zygodontomys brevicauda*) tuvo la tasa más alta de seroprevalencia VMAD seguida de la rata negra (*Rattus rattus*), la rata arrocera de patas

largas (*Transandinomys bolivaritis*) y la rata espinosa de Tome (*Proechimys semispinosus*). La rata de caña de cola corta se encontró presente y numerosamente en granjas y pastizales, mientras que la rata negra estaba presente en las aldeas. Estos resultados corroboran los hallazgos epidemiológicos reportados que muestran asociaciones de seropositividad de VMAD con la granja, el ganado, el pastizal y la casa. El ganado ha sido examinado con poca frecuencia, pero se ha observado que son hospedadores incidentales para VMAD. Un análisis en Guatemala del vector para VMAD, *Culex taeniopus* fue identificado en el ganado como el huésped principal.¹⁻³

EPIDEMIOLOGÍA

Factores de riesgo y protectores para VMAD

La presencia de anticuerpos VMAD es mayor cuando se vive, trabaja o frecuenta lugares con pastizales y presencia de ganado, principalmente equinos, practicar la pesca en zonas lacustres, aquellas personas que transitan o trabajan en cultivos de arroz, sandía y yuca, y finalmente aquellas personas cuyas características particulares de la casa pueden ser: pisos de tierra, paredes de metal corrugado, techos de paja o presencia de un pozo cerca.

Los factores de protección significativos incluyen: tener arbustos a menos de 10 metros de la casa y el manejo adecuado de desechos municipales en lugar de quemar, enterrar, arrojar a ríos o llevarlos a un basurero al aire libre. Otros factores de protección incluyen ventanas con vidrio (en comparación con ventanas abiertas o ventanas de madera), pisos de cemento, crianza y posesión de cerdos y agua entubada.¹

Tener ventanas con cristales protege contra la entrada de mosquitos, mientras que la recolección de desechos municipales puede disminuir la reproducción o el aprovisionamiento de mosquitos y/o hospederos. De manera similar, tener agua entubada también puede reducir la reproducción de mosquitos al reducir el agua estancada. Los hallazgos sobre la abundancia de ratas negras en los hogares y la seropositividad con VMAD de éstas también sugirieron la transmisión domiciliar.^{1,3}

CUADRO CLÍNICO

Inicia con una infección del tracto respiratorio, siete días antes del inicio de los síntomas, hay fiebre alta

(39-40 °C), con duración de dos días, seguida por fatiga severa, cefalea, náusea, vómito, astenia, malestar general, puede haber erupción maculopapular intensamente pruriginosa que persiste durante cinco días después de la aparición de la fiebre, el padecimiento progresa rápidamente a encefalopatía con datos principalmente de ataxia, hemiplejía, parálisis de los nervios craneales, neuritis óptica, alteraciones del lenguaje, hemiparesia y episodios de convulsiones tónico-clónicas (las convulsiones son frecuentes en los pacientes menores de cinco años de edad). De 11 a 16% de los pacientes pueden presentar insuficiencia respiratoria. Asimismo, hay taquicardia, taquipnea, rigidez en el cuello sin síntomas de irritación meníngea. Puede haber disminución en el estado de alerta con desorientación en el tiempo-espacio y Babinski positivo marcado a lado izquierdo.^{3,4}

LABORATORIO

Es común encontrar leucocitosis, neutrófilos elevados, bandas, porcentaje de linfocitos bajo, proteína C reactiva > 10 mg/dL, el líquido cefalorraquídeo (LCR) puede ser claro, incoloro, con presencia de leucocitos de predominio mononuclear, puede haber presencia de glóbulos rojos y hay elevación de proteínas. Las muestras de suero son analizadas para anticuerpos contra VMAD y VEEV usando ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés) y confirmado con prueba de neutralización de reducción de placa.⁴

PATOLOGÍA

Se observa en la corteza frontal una encefalomiелitis linfoplasmocítica difusa multifocal no supurada con infiltración perivascular por linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y algunos neutrófilos, vasculitis con células endoteliales y edema. También se pueden observar lesiones moderadas en el tronco cerebral que afectan principalmente a la materia gris, se observan lesiones leves en el cerebelo y la médula espinal a nivel cervical. No se observan lesiones en la médula espinal a nivel dorsal y lumbar.⁵

IMAGENOLÓGÍA

Imágenes de resonancia magnética (RM) del cerebro revelan lesiones hiperintensas múltiples en imágenes ponderadas a nivel de T2 y recuperación de inversión atenuada de fluido (FLAIR, por sus siglas en inglés)

en la cortical. El nivel subcortical es más evidente en el hemisferio derecho a nivel frontal y parietal, así como compromiso bilateral de los núcleos basales y tálamo-mesencefálicos en la región derecha. La RM axial y sagital puede mostrar un aumento de señal en FLAIR sobre lesiones múltiples en la región tálamo-mesencefálica y la región frontal-parietal derecha subcortical. La RM suele mostrar lesiones de parche con márgenes mal definidos de aumento de señal en T2 y FLAIR.⁴

TRATAMIENTO

El manejo debe ser en la Unidad de Cuidados Intensivos. Los esteroides son usados en dosis altas, se recomienda usar metilprednisolona o dexametasona durante tres a cinco días, seguidos de esteroides orales durante cuatro a seis semanas. La inmunoglobulina intravenosa inyectable (IGIV) se ha utilizado con éxito, también puede administrarse aciclovir. La recuperación completa puede ser a lo largo de varias semanas.⁴

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Neurosífilis, síndromes para neoplásicos, meningoencefalitis tuberculosa, encefalitis metabólicas, urémicas y hepáticas.⁶

CONCLUSIÓN

Se han realizado estudios serológicos transversales, los cuales han informado tasas de seropositividad entre 2 y 5% en Panamá y Perú. Sobre la base de estas observaciones se ha hipotetizado que la enfermedad en los humanos puede llegar a ser, en algunos casos, asintomática o relativamente leve, dando como resultado escasos datos clínicos a pesar de un nivel subyacente de la endemidad dentro de la población. VMAD puede causar una enfermedad febril relativamente leve y autolimitada en los niños. Desde un punto de vista epidemiológico puede haber casos tanto en ciudades (la transmisión urbana refleja de manera directa el contagio entre humanos) como en zonas rurales (la transmisión selvática dependiente de pequeños reservorios de mamíferos).³

REFERENCIAS

1. Vittor AY, Armien B, Gonzalez P, Carrera JP, Dominguez C, Valderrama A et al. Epidemiology of emergent madariaga

- encephalitis in a region with endemic venezuelan equine encephalitis: initial host studies and human cross-sectional study in Darien, Panama. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016; 10 (4): 1-20.
2. Arrigo N, Weaver S. In the genus Alphavirus, create a species named Madariaga virus comprising some of the virus strains currently classified in the species Eastern equine encephalitis virus. Available in: https://talk.ictvonline.org/files/ictv_official_taxonomy_updates_since_the_8th_report/m/vertebrate-official/4488 Consultado el 12/03/2019.
 3. Blohm G, Lednicky J, White S, Mavian C, Márquez M. Madariaga virus: identification of a lineage III strain in a venezuelan child with acute undifferentiated febrile illness, in the setting of a possible equine epizootic. *Clin Infect Dis*. 2018; 67 (4): 619-621.
 4. Luciani K, Abadía I, Martínez A, Cisneros J, Guerra I, García M et al. Case report: Madariaga virus infection associated with a case of acute disseminated encephalomyelitis. *Am J Trop Med Hyg*. 2015; 92 (6): 1130-1132.
 5. Silva M, Auguste A, Terzian A, Vedovello D, Riet F. Isolation and characterization of Madariaga Virus from a horse in Paraíba State, Brazil. *Transbound Emerg Dis*. 2017; 64 (3): 990-993.
 6. Madrid D, Pagoaga A, Barahona J. Encefalitis Viral: Una Gran Simuladora. *Rev Hon Pos Psiq*. 2016; 1: 9-15.

Correspondencia:

Dr. Iván Renato Zúñiga Carrasco

E-mail: ivan.zuniga@imss.gob.mx