

Reemergencia del virus de la encefalitis equina del oeste (WEEV) en Argentina en 2023-2024

Intensas epizootias han sido identificadas en la zona templada de Argentina por el virus de la encefalitis equina del oeste (WEEV, por su sigla en inglés) al menos desde 1908. En 1933 se aisló la primera cepa de WEEV a partir de un equino enfermo de Buenos Aires. Desde entonces y hasta 1982-1983, se sucedieron las epizootias en Buenos Aires, Córdoba, Santa Fe, Santiago del Estero, Chaco y Río Negro. Los estudios eco-epidemiológicos de aquellos años también permitieron detectar y caracterizar cepas de WEEV en focos enzooticos a partir de mosquitos y constatar diferencias en virulencia, aspectos que posicionaron a nuestro país como una de las áreas en Latinoamérica con mayor cobertura de estudios de caracterización viral. Menos de una decena de casos humanos por WEEV han sido detectados en relación a estos eventos en el pasado y, llamativamente, procedentes del extremo sur de las áreas epizooticas (Río Negro). Otros *Alphavirus* identificados en Argentina son los virus Aurá, encefalitis equina del este, encefalitis equina venezolana y virus Una; finalmente, más reciente y con mayor impacto en salud pública, el virus Chikungunya. No obstante, esta familia viral no ha sido de los arbovirus con mayor circulación en las últimas décadas en el país, las cuales han estado signadas por un incremento de la actividad de los *Flavivirus*.

Por este motivo, resultó inquietante el alerta del 25 de noviembre de 2023 que emitiera el Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA) por resultados positivos para *Alphavirus* en equinos con sintomatología neurológica de la región centro de Argentina. En el término de una semana, tres instituciones dedicadas a la virología —el Instituto de Virología José María Varella (de la UNC), el Instituto de Virología del Centro de Investigación en Ciencias Veterinarias y Agronómicas (CICVyA) (del INTA) y el Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas Dr. Julio I. Maiztegui (INEVH) (de la ANLIS)— pudieron identificar el agente viral por metodologías moleculares genéricas de familia viral y

confirmar la identidad por secuenciación genómica de los fragmentos amplificados, así como validar estos resultados mediante metodologías de PCR en tiempo real con sondas y cebadores específicos para WEEV. Desde entonces, hasta el 7 de marzo de 2024, SENASA ha confirmado un total de 1466 brotes en equinos por el WEEV en 16 provincias

En este nuevo contexto epizootico, desde la intensificación de la vigilancia en humanos en noviembre de 2023 y hasta la semana epidemiológica (SE) 10 de 2024, se han notificado 418 casos sospechosos en 16 provincias, con 114 casos positivos por laboratorio entre confirmados y probables.

¿Qué es lo que ha cambiado? ¿Se trata solo de condiciones vectoriales y ambientales favorables? ¿Hay cambios socioeconómicos y de estilo de vida que llevan a la población a una mayor exposición en la interfase entre lo urbano y lo rural con un incremento de la exposición en el ambiente silvestre? ¿Se trata de una mayor ocurrencia de casos humanos por alguna característica viral? ¿Este virus se ha introducido recientemente desde el hemisferio norte o se trata de la emergencia de una variante viral mantenida en focos enzooticos locales? ¿Hay mejoras en el sistema de vigilancia y una mayor sensibilidad para la captación clínica de los casos compatibles? Se cuenta con mejores metodologías para la identificación etiológica de la infección por WEEV? Estos y otros interrogantes desafían hoy al conocimiento y la comprensión de esta emergencia viral que estamos atravesando en Argentina, Uruguay y Brasil.

En relación a la vigilancia epidemiológica de los casos humanos cabe destacar que el trabajo intersectorial entre SENASA y las áreas de epidemiología, zoonosis y control de vectores del Ministerio de Salud de la Nación (MSN) permitió fortalecer el enfoque de “Una salud” y sin dilaciones de tiempo. Al día siguiente de que SENASA comunicara la epizootia por WEEV, el MSN emitió un alerta epidemiológico con recomendaciones para el equipo de salud estableciendo: modalidad de vigilancia, definición de caso sospechoso, acciones tendientes al diagnóstico etiológico y orientaciones para el control y prevención.

El diagnóstico etiológico de este arbovirus tiene la dificultad de no contar con insumos comerciales disponibles en el mercado dada su baja incidencia global. Por otro lado, al ser el hombre un huésped terminal con

desarrollo de viremias de baja magnitud, la estrategia de diagnóstico resulta exitosa mayoritariamente al aplicar métodos serológicos. A partir de cepas virales de los años epizooticos mantenidas en el cepario institucional en el Centro Nacional de Referencia (INEVH) se produjeron lotes de antígenos y se puso a punto la metodología de MAC-ELISA IgM. Por otro lado, se plantea el uso de la neutralización en cultivos celulares para el panel de *Alphavirus* como método de confirmación serológica y se generan controles positivos para los métodos moleculares, se establece el algoritmo de laboratorio y se da rápido acceso al diagnóstico virológico en casos humanos con clínica compatible. Se establecen los criterios para derivación de muestras desde los laboratorios de la red nacional para diagnóstico de arbovirus y se plantea, inicialmente, mantener el diagnóstico centralizado como estrategia para optimizar el uso de los reactivos disponibles. Esta activación y respuesta del sistema ante el alerta generado por la epizootia posibilitó que hacia el 20 de diciembre de 2023 el país pudiera confirmar un primer caso humano por este virus y caracterizar el brote en curso como uno de los de mayor impacto e infección humana detectado hasta el momento.

Los equinos cumplieron un rol de centinelas marcando áreas con circulación viral donde fortalecer la vigilancia, prevención y control. La implementación de la vacunación obligatoria ha permitido reducir la incidencia de la enfermedad en este componente y marca la necesidad actual de estar muy alertas a cuadros clínicos compatibles en personas que puedan o no tener nexo epidemiológico con epizootias.

La encefalitis equina del oeste es una enfermedad reemergente debido a su impacto periódico y la aparición ocasional de brotes de diversa magnitud. Como se ha comprobado en la experiencia actual, la actividad del virus puede fluctuar en el tiempo, influenciada por factores como las condiciones climáticas, la distribución de los mosquitos vectores y las dinámicas de hospedadores intermediarios y reservorios. Debido a la falta de una vigilancia activa y sistemática en la mayoría de los países de la región, junto con el hecho de que los síntomas por WEEV en los humanos pueden no ser reconocidos, existe una baja detección de casos y dificultades en su diagnóstico, lo que subestima la verdadera carga de la enfermedad. Fortalecer el accionar de instituciones con capacidades instaladas para liderar estudios virológicos y promover la realización de estudios

ecológicos resultará de relevancia para una completa caracterización de los vectores y reservorios involucrados en la transmisión, así como para dar respuesta a los diversos interrogantes planteados en la actual reemergencia del WEEV.

Dra. María Alejandra Morales

Jefe del Departamento Investigación.

Directora del Centro Colaborador de OMS/OPS para estudio y referencia en Fiebres Hemorrágicas Virales y Arbovirosis.

Centro Nacional de Referencia para Diagnóstico de Dengue y otros Arbovirus.

Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas "Dr. Julio I. Maiztegui" (INEVH)-ANLIS

Re-emergence of Western equine encephalitis virus (WEEV) in Argentina in 2023-2024

Intense epizootics have been identified in the temperate area of Argentina for Western equine encephalitis virus (WEEV) since at least 1908. In 1933, the first WEEV strain was isolated from a sick equine in Buenos Aires. From then until 1982-1983, epizootics occurred in Buenos Aires, Córdoba, Santa Fe, Santiago del Estero, Chaco and Río Negro. The eco-epidemiological studies of those years also made it possible to detect and characterize WEEV strains in enzootic foci from mosquitoes and to determine differences in virulence, aspects that positioned our country as one of the areas in Latin America with the greatest coverage of viral characterization studies. Fewer than ten human cases of WEEV have been detected in relation to these events in the past and, strikingly, they come from the Southern end of the epizootic areas (Río Negro). Other *Alphaviruses* identified in Argentina are Aura virus, Eastern equine encephalitis, Venezuelan equine encephalitis, and Una virus. Finally, more recently and with greater impact on public health, the Chikungunya virus. However, this viral family has not been one of the most circulating arboviruses in recent decades in the country, which have been marked by an increase in the activity of *Flaviviruses*.

For this reason, the National Service of Agrifood Health and Quality (SENASA) alert issued on November 25 of 2023, due to positive results for *Alphavirus* in equines with neurological symptoms in the central region of Argentina, was a cause for concern. Within one week, three virology institutions -the Virology Institute José María Vanella (of the UNC), the Virology Institute of the Center for Research in Veterinary and Agronomic Sciences (CICVyA) (of the INTA) and the National Institute of Human Viral Diseases Dr. Julio I. Maiztegui (INEVH) (of the ANLIS)- were able to identify the viral agent by viral family generic molecular methodologies

and confirm the identity by genomic sequencing of the amplified fragments, as well as validate these results by real-time PCR methodologies with WEEV-specific probes and primers. Since then, as of March 7, 2024, SENASA has confirmed a total of 1466 WEEV outbreaks in equines in 16 provinces.

In this new epizootic context, since the intensification of human surveillance in November 2023 and up to the epidemiological week (EW) 10 of 2024, 418 suspected cases have been reported in 16 provinces, with 114 laboratory-positive cases, including confirmed and probable cases.

What has changed? Is it just a matter of favorable vector and environmental conditions? Are there socioeconomic and lifestyle changes that lead the population to higher exposure at the urban-rural interface with increased exposure in the wild? Is it an increased occurrence of human cases due to some viral characteristic? Has this virus been recently introduced from the Northern hemisphere or is it the emergence of a viral variant maintained in local enzootic foci? Are there improvements in the surveillance system and greater sensitivity for clinical detection of compatible cases? Are there better methodologies for etiological identification of WEEV infection? These and other questions challenge today's knowledge and understanding of this viral emergency we are going through in Argentina, Uruguay and Brazil.

Regarding the epidemiological surveillance of human cases, it is noteworthy that the intersectoral work between SENASA and the areas of epidemiology, zoonosis and vector control of the National Ministry of Health (MSN) allowed strengthening the "One Health" approach and without delays, the day after SENASA communicates the WEEV epizootic, the MSN issues an epidemiological alert with recommendations for the health team, establishing: surveillance modality, definition of suspected case, actions aimed at etiological diagnosis and guidelines for control and prevention.

The etiological diagnosis of this arbovirus faces the challenge of not having commercial supplies available in the market due to its low global incidence. On the other hand, since man is a terminal host with the development of low-magnitude viraemia, the diagnostic strategy is mostly successful when serological methods

are applied. From viral strains of the epizootic years kept in the institutional strain stock at the National Reference Center (INEVH), batches of antigens were produced and the MAC-ELISA IgM methodology was developed. On the other hand, the use of neutralization in cell cultures for the *Alphavirus* panel is proposed as a method of serological confirmation and positive controls are generated for molecular methods, the laboratory algorithm is established and rapid access to virological diagnosis is provided in human cases with compatible clinical symptoms. Criteria are established for the referral of samples from the national network laboratories for arbovirus diagnosis and it is proposed, initially, to maintain centralized diagnosis as a strategy to optimize the use of available reagents. This activation and response of the system to the alert generated by the epizootic made it possible for the country to confirm a first human case of this virus by December 20, 2023, and to characterize the current outbreak as one of the highest in terms of impact and human infection detected to date.

The equines played the role of sentinels marking areas with viral circulation where surveillance, prevention and control could be strengthened. The implementation of compulsory vaccination has made it possible to reduce the incidence of the disease in this component and marks the current need to be very alert to compatible clinical cases in people who may or may not have an epidemiological link with epizootics. Western equine encephalitis is a re-emerging disease due to its periodic impact and occasional occurrence of outbreaks of varying magnitude. As current experience has shown, virus activity can fluctuate over time, influenced by factors such as climate conditions, mosquito vector distribution, and intermediate host and reservoir dynamics. Due to the lack of active and systematic surveillance in most countries in the region, together with the fact that WEEV symptoms in humans may not be recognized, there is low case detection and difficulties in diagnosis, which underestimates the true burden of the disease. Strengthening the actions of institutions with installed capacities to lead virological studies and promote the performance of ecological studies will be of relevance for a complete characterization of the

vectors and reservoirs involved in transmission, as well as to answer the various questions posed by the current reemergence of WEEV.

Dra. María Alejandra Morales

Head of the Research Department.

Director of the WHO/PAHO Collaborating Center for study and reference in Viral Hemorrhagic Fever and Arbovirosis. National Reference Center for the Diagnosis of Dengue and other Arboviruses.

National Institute of Human Viral Diseases "Dr. Julio I. Maiztegui" (INEVH)-ANLIS



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>