

ASPECTOS CLINICOS DE LA ENCEFALITIS EQUINA VENEZOLANA HUMANA EN TEXAS¹

Dres. G. Stephen Bowen,² Thomas R. Fashinell,³ Paul B. Dean⁴ y Michael B. Gregg⁵

La epidemia de EEV ocurrida en Texas en 1971 aportó nuevos datos sobre el síndrome clínico de esa enfermedad. El presente artículo analiza dicha información y describe con detalle los períodos de incubación, síntomas físicos, resultados de laboratorio clínico, secuelas y otros aspectos relacionados con las manifestaciones de la EEV en Estados Unidos.

Introducción

El agente etiológico de la encefalitis equina venezolana (EEV) se aisló y caracterizó por primera vez en especímenes obtenidos en Venezuela durante una epizootia equina en 1936 (1, 2). A partir de aquella fecha se han registrado brotes humanos y equinos en Trinidad (3, 4), Ecuador (5), Perú (6), Colombia (7) y Venezuela (8, 9). También han ocurrido casos humanos en lugares en que el virus de EEV se mantiene en forma endémica (10-12) a través de ciclos de transmisión que generalmente involucran a roedores y mosquitos *Culex* del subgénero *Melanoconion*.

Las infecciones humanas de EEV pueden ser tan leves que incluso pasen inadvertidas (13, 14) o bien pueden causar un síndrome clínico de diversa gravedad (7-9, 12). La proporción de casos graves acompañados de secuelas neurológicas o mortales ha variado

considerablemente de un brote a otro. Es más, en el momento de una gran epidemia puede resultar difícil determinar en qué proporción la morbilidad y la mortalidad pueden atribuirse al virus de EEV, puesto que en cada caso se requieren resultados de laboratorio para distinguir esta enfermedad de otras con síntomas semejantes (15).

Las infecciones adquiridas en el laboratorio han resultado ser formas leves de la enfermedad, o bien de gravedad moderada, pero no se han notificado defunciones ni secuelas permanentes en esos casos (16-19).

Gutiérrez *et al.* (20), Franck y Johnson (21), Lord (22), Martin *et al.* (23) y Sudia y Newhouse (24) han descrito la propagación de la última epidemia de EEV desde el Ecuador hasta Texas. Este brote se identificó en Ecuador en el invierno y la primavera de 1969 y en Guatemala y El Salvador en junio y julio de ese mismo año (25, 26). En 1970 el brote se extendió hacia el sur y hacia el norte y, después de atravesar las llanuras del litoral del Golfo de México, llegó a la frontera meridional de Texas el 1 de julio de 1971. La evolución de la epidemia humana y equina en los Estados Unidos ha sido descrita por Zehmer *et al.* (27). El presente artículo tiene por objeto informar sobre el síndrome clínico de EEV en E.U.A. y describir ciertos parámetros epidemiológicos del brote; en otra ocasión se describirán los estudios virológicos y serológicos del mismo efectuados en el Centro para el Control de Enfermedades (15).

¹ Oficina de Laboratorios y Oficina de Epidemiología, Centro para el Control de Enfermedades, Servicio de Salud Pública, Secretaría de Salud, Educación y Bienestar de Estados Unidos de América. Atlanta, Georgia 30333, E.U.A. Publicado también en inglés en el *Bulletin of the Pan American Health Organization*, Vol. X, No. 1, 1976.

² División de Enfermedades Transmitidas por Artrópodos, Centro para el Control de Enfermedades (CDC) P.O. Box 2087, Fort Collins, Colorado 80521, E.U.A.

³ Ex Oficial del Servicio de Vigilancia de Epidemias, Centro para el Control de Enfermedades (CDC). Actualmente: Residente de Medicina, Centro Médico de Sacramento, Sacramento, California 95817, E.U.A.

⁴ Ex Oficial del Servicio de Vigilancia de Epidemias, Centro para el Control de Enfermedades (CDC). Actualmente: Residente de Dermatología, Escuela de Medicina, Centro Médico de la Universidad de Colorado, Denver, Colorado 80220, E.U.A.

⁵ Jefe, División de Enfermedades Víricas, Oficina de Epidemiología, Centro para el Control de Enfermedades (CDC).

Materiales y métodos

Con excepción de cinco casos descubiertos por el autor principal durante una observación clínica de seis semanas, subsiguiente al brote ocurrido en el condado de Cameron, todos los casos registrados aquí se localizaron gracias a un sistema de vigilancia hospitalaria instituido por el Departamento de Salud del Estado de Texas y la Oficina de Epidemiología del Centro para el Control de Enfermedades de Atlanta, Georgia. Participaron en esta empresa 38 hospitales de 20 ciudades. En cada hospital se asignó a una persona (enfermera, auxiliar de admisiones o encargado de los registros médicos) la preparación de un informe diario que debía someter a las autoridades del condado y del estado sobre las personas que habían ingresado como casos sospechosos de EEV. Para facilitar la obtención de pares de muestras sanguíneas de todas esas personas, el hospital se ponía en contacto con los directores de laboratorio y los médicos particulares de los pacientes. A su vez, durante el momento culminante de la epidemia, de los consultorios de los médicos interesados en el brote y de los dispensarios de urgencia se enviaron otros informes clínicos y muestras de sangre a los laboratorios de los hospitales participantes. Este procedimiento permitió diagnosticar casos de EEV entre pacientes ambulatorios.

El personal de salud del condado obtenía los informes de los casos y las muestras de sangre de los laboratorios hospitalarios, los que enviaba al Departamento de Salud del Estado de Texas o al Centro para el Control de Enfermedades en Atlanta, para la evaluación del diagnóstico.

Por espacio de cuatro a seis semanas posteriores a la manifestación de la enfermedad, se procuró mantener una observación clínica en todos los pacientes de los condados de Cameron e Hidalgo. Se procedió al examen de todos los casos que pudieron ser localizados y se les tomó una muestra de sangre. Las personas que presentaron sínto-

mas de EEV dentro de las cuatro a seis semanas fueron examinadas de nuevo en el término de nueve a doce meses de la aparición de su enfermedad.

Los casos de EEV que aquí se reseñan fueron confirmados en el laboratorio por la Sección de Arbovirología, Centro para el Control de Enfermedades y por el Laboratorio de Diagnóstico de Enfermedades Transmisibles del Departamento de Salud del Estado de Texas. La confirmación se basó por lo menos en uno de los requisitos siguientes: 1) aislamiento de virus de EEV en el suero del paciente; 2) conversión serológica, demostrada por un cambio de resultados negativos a positivos (un título ≥ 20) en la prueba de inhibición de la hemaglutinación (IH), o 3) conversión serológica, indicada por un cambio en los resultados de la prueba de neutralización en ratón destetado (de un índice de neutralización logarítmica (INL) de 0 a un INL mayor de 1.7). En otro trabajo se ofrecen descripciones más detalladas sobre estos procedimientos (15).

Resultados

En los meses de julio y agosto de 1971 se registraron oficialmente 88 casos de EEV, 70 de ellos en Cameron e Hidalgo, los dos condados más meridionales de Texas. Con excepción de un caso en el condado de Maverick—en el extremo occidental de la frontera con México—los demás casos ocurrieron en los alrededores de Corpus Christi (en los condados de Nueces, San Patricio, Kleberg, Aransas y Refugio). Asimismo, se localizaron 22 infecciones más, cinco mediante la citada observación ulterior de casos humanos conocidos en el condado de Cameron y 17 por medio de un estudio de afecciones y muestras de sangre en Port Isabel, Texas, realizado por los Dres. Dean, Lawrence, Schoenberger, Gregg y otros miembros del personal de la Oficina de Epidemiología del Centro para el Control de Enfermedades.

La curva epidémica, las razones por sexo y las tasas de ataque mencionadas en este artículo se basan en el análisis de todos los 88 casos oficialmente notificados. Ahora bien, puesto que no se disponía de informes individuales detallados en cuanto a algunos pacientes, solo se analizan 79 casos en la sección referente a la historia clínica.

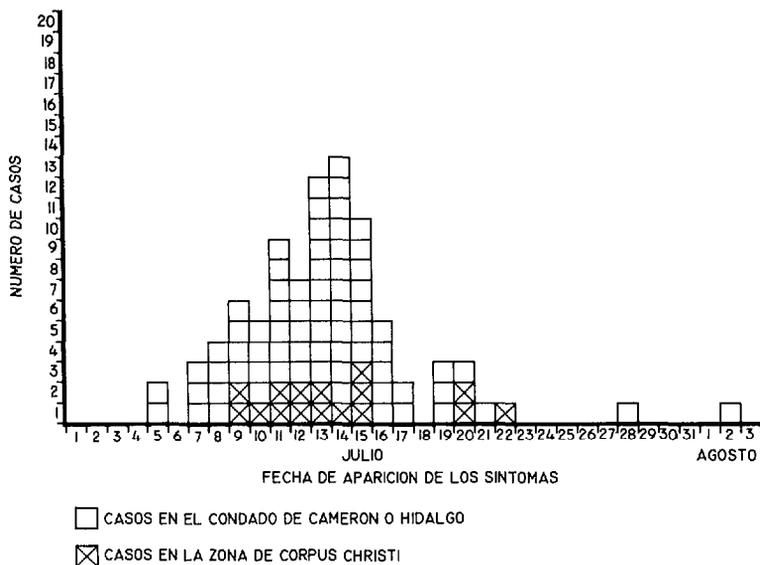
La figura 1 muestra la curva epidémica correspondiente al total de 88 casos de EEV registrados entre el 5 de julio y el 2 de agosto. En la misma se observa que la tasa máxima de 13 casos por día se registró los días 13 y 14 de julio. Aun cuando los primeros casos del área de Corpus Christi se manifestaron cuatro días después de los primeros casos ocurridos en la zona de los condados de Cameron e Hidalgo, la máxima actividad en los dos lugares se observó en la semana del 9 al 15 de julio.

El 98% de los casos notificados ocurrieron ya sea entre la población de los condados de Cameron e Hidalgo, o bien en otros cuatro condados de Corpus Christi o sus alrededores (Nueces, San Patricio, Kleberg y Aransas) y estuvieron expuestas unas 647,676 personas.

La respectiva razón hombre:mujer de esta población expuesta fue de 48.3 a 51.7. En cuanto a origen, se observó que predominaban los apellidos españoles en un 63% mientras que el 37% tenía apellidos ingleses. El cuadro 1 presenta la distribución por edad de la población expuesta en las dos zonas principales afectadas.

Con respecto a las tasas de morbilidad, no hubo indicación de ninguna diferencia significativa entre los habitantes de apellido español o inglés afectados por la enfermedad, pero en cuanto al sexo, la razón hombre:mujer fue de 2:1. Aun cuando el número de personas expuestas en los condados de Cameron e Hidalgo era aproximadamente igual al de los habitantes de la zona de Corpus Christi, la tasa de ataque en aquellos condados resultó mucho mayor (21 casos por 100,000 en comparación con 4.9 por 100,000), como se observa en el cuadro 1. En los condados mencionados la tasa de ataque más elevada por edad (44.5/100,000) se registró en el grupo de 20 a 29 años, mientras que en la zona de Corpus Christi los grupos de edad de 10-19 y 30-39 fueron los más afectados.

FIGURA 1—Curva epidémica. Casos notificados, por fecha de manifestación, en el brote de encefalitis equina venezolana ocurrido en Texas en 1971.



Período de incubación

En alguna de las dos playas consideradas de gran riesgo estuvieron expuestos 11 de los 79 pacientes y además, se pudo precisar el momento de la exposición de esas personas. Estas circunstancias ofrecieron la oportunidad de calcular con mayor precisión que antes los períodos de incubación de la EEV epidémica adquirida de modo natural. De esta manera se determinaron los períodos de incubación para aquellos que no eran residentes de Texas, entre los 11 citados, debido a que se enfermaron después de dos a cuatro días de su llegada al sur del Estado. En cuanto a los dos grupos de residentes de Texas, también se lograron determinar dichos períodos de incubación debido a que fueron a la playa de elevado riesgo, permanecieron allí solo unas cuantas horas y enfermaron en su hogar, dentro de las 24 horas de diferencia entre uno y otro miembro de su grupo.

En el cuadro 2 aparece la relación de los períodos de incubación en los pacientes infectados en la playa de Boca Chica o la isla de South Padre. Es posible que algunos casos tuvieran un período de incubación más breve de lo que se indica ya que pudieron haber estado expuestos a mosquitos infectados en cualquier momento entre su llegada y la manifestación de los síntomas. Por otra

parte, no se hallaron indicios de una relación entre el tiempo que duró el período de incubación y la gravedad de los síntomas de la enfermedad.

Historia clínica

Las quejas iniciales más comunes que expresaron los pacientes fueron la cefalalgia y una sensación repentina de calor; más de la mitad de ellos experimentaron mialgia en primer lugar y el 38% escalofríos. Más adelante, durante el curso de la enfermedad, se presentó una gran variedad de síntomas pero el cuadro típico fue cefalalgia, sensación de calor y mialgia (cuadro 3). En términos generales, el 40% de los casos sufrió vómitos, escalofríos el 10%, faringitis el 23% y el 22% diarrea moderada con tres o cuatro deposiciones de heces blandas diarias.

Por lo que toca a la frecuencia de estos síntomas, no hubo diferencia apreciable entre niños y adultos, con todo, en los menores de 17 años se observó más a menudo una probable afección del sistema nervioso central. Seis de los 25 pacientes menores de esa edad (cuatro del sexo masculino y dos del femenino de 1, 3, 4, 6, 14 y 16 años), experimentaron uno o más ataques epilépticos, parálisis temporal o coma. Estos casos representaron el 24% de los enfermos menores de 17 años y el 7.6% del total.

CUADRO 1—Tasa de ataque de EEV, por grupo de edad, entre las poblaciones expuestas de los condados de Cameron e Hidalgo y de la zona de Corpus Christi, julio-agosto de 1971.

Grupo de edad (en años)	Cameron e Hidalgo			Zona de Corpus Christi (Nueces, San Patricio, Kleberg y Aransas)			Total (seis condados)		
	No. de personas expuestas	No. de casos	Tasa de ataque por 100,000	No. de personas expuestas	No. de casos	Tasa de ataque por 100,000	No. de personas expuestas	No. de casos	Tasa de ataque por 100,000
0-9	75,088	5	6.6	67,948	4	5.9	143,036	9	6.3
10-19	78,453	18	22.9	72,499	6	8.3	150,952	24	15.9
20-29	40,480	18	44.5	50,980	1	2.0	91,460	19	20.8
30-39	31,766	11	34.6	35,553	3	8.4	67,319	14	20.8
40-49	33,335	10	30.0	37,659	1	2.7	70,994	11	15.5
50-59	25,422	3	11.8	28,832	0	0	54,254	3	5.5
60-69	21,532	1	4.6	19,310	0	0	40,842	1	2.4
≥ 70	16,024	4	25.0	12,795	1	7.8	28,819	5	17.3
Total	322,100	70	21.7	325,576	16	4.9	647,676	86	13.3

CUADRO 2—Cálculo de los períodos de incubación de EEV en 11 personas que adquirieron la infección por vía natural (Texas, 1971).

No. del paciente	Edad (en años)	Sexo	Llegada a la playa de Boca Chica o a la isla South Padre		Manifestación de los síntomas		Período calculado de incubación
			Fecha de llegada	Hora de llegada	Fecha	Hora	
1	29	M	7/13	6:00 PM	7/14	9:30 PM	27.5 hs.
2	31	F	7/11	7:00 PM	7/13	6-7:00 AM	36 hs.
3	21	M	7/12	12:00 Mediodía	7/14	2:00 AM	38 hs.
4	15	F	7/11	7:00 PM	7/12	3:00 AM	56 hs.
5	48	F	7/10		7/12		2 días
6	31	F	7/8		7/10		2 días
7	15	M	7/12		7/15		3 días
8	47	F	7/2	Desconocida	7/5	Desconocida	3 días
9	20	F	7/10		7/13		3 días
10	67	F	7/10		7/14		4 días
11	16	M	7/6		7/10		4 días

En cuatro niños y seis adultos se presentaron signos más moderados de afección del sistema nervioso central: confusión, alucinaciones, o anormalidad en la marcha junto con somnolencia excesiva. Si estos casos moderados se suman a los seis más graves se observará que 16 de 79 enfermos de EEV (20%) mostraron indicaciones de "encefalitis". En 10 de 28 niños y adolescentes (36%) se observaron signos de afección del sistema nervioso central, mientras que en los adultos solo se registró en seis de 51 (11%), y ninguno

de estos últimos sufrió ataques epilépticos ni estado de coma.

Resultados físicos

El cuadro 4 presenta los síntomas físicos observados en enfermos graves de EEV; en todos se observaron fiebres que fluctuaban entre 39° y más de 40°C (102° a 105°F), esta última representa la máxima temperatura experimentada por el 75% de los casos. La

CUADRO 3—Síntomas experimentados por pacientes con EEV durante su enfermedad (Texas, 1971).

Síntomas	% de pacientes afectados
Cefalalgia	89
Sensación de calor	84
Mialgia	66
Vómitos	39
Escalofríos	33
Somnolencia	29
Diarrea	22
Debilidad	20
Faringitis	20
Dolor en la nuca	19
Dolores oculares	15
Artralgia	11
Ataxia	9
Ataques epilépticos	6
Alucinaciones	6
Confusión	5
Parestesias	4

CUADRO 4—Resultados físicos en casos de EEV aguda (Texas, 1971).

Síntomas observados	% de pacientes afectados
Fiebre	100
Letargo	43
Faringitis	22
Rigidez de la nuca	10
Ulceración o petequias palatales	9
Confusión	6
Ataques epilépticos	6
Agitación	6
Sensibilidad muscular anormal	6
Fasciculaciones	3
Congestión escleroconjuntival	3
Amigdalitis	3
Parálisis	2
Coma	2
Erupción cutánea	1
Hiperemia facial	1
Adenopatía	1

fiebre duraba de uno a cinco días y en el 80% de los casos persistió por un periodo de un día y medio a cuatro días.

El 23% de los enfermos presentaba faringitis no exudativa y tres pacientes sufrían ulceraciones de 1-2 mm de diámetro con bordes muy pronunciados en la úvula y el velo del paladar. En la mayoría de los casos no se obtuvieron resultados neurológicos anormales, salvo el letargo que presentaba el 40% de los enfermos. Otros síntomas observados fueron rigidez de la nuca (11%), ataques epilépticos (6%), parálisis (2%), estado comatoso (2%) y en el 2% de los casos

se observaron reflejos hiperactivos pero simétricos.

Secuelas

La mayoría de los pacientes se restableció totalmente al cabo de una semana de la manifestación de los síntomas. Una paciente de 15 años de edad sufrió una recaída de su síndrome clínico completo a los cuatro días de la desaparición de los primeros signos. La muchacha se restableció de nuevo tres días después sin secuela alguna. En el cuadro 5 figuran los 12 pacientes que, un mes des-

CUADRO 5—Secuelas en 12 de 48 personas infectadas por EEV (Texas, 1971).

No. del paciente	Edad (en años)	Sexo	Tiempo transcurrido desde el comienzo de la enfermedad	Secuelas
1	6	F	> 1 mes 9 meses	Miedo y retraimiento, rigidez y debilidad de la pierna izquierda y parálisis del sexto nervio craneal. Ninguna.
2	5	F	> 1 mes 9 meses	Distorsión del lado izquierdo de la boca y contracciones espasmódicas; dolor recurrente de la nuca, dolores en las piernas y el abdomen. Ninguna.
3	48	M	> 1 mes 9 meses	Disminución del sentido del gusto, el olfato y el oído, lentitud mental; propensión al cansancio. Propensión al cansancio, mejor sentido del gusto pero todavía reducido.
4	52	M	> 1 mes 1 año	Propensión al olvido, cefalalgias recurrentes. Propensión al cansancio.
5	15	F	> 1 mes 9 meses	Cefalalgias recurrentes, rigidez de la nuca. Ninguna.
6	67	F	1 mes 9 meses	Cefalalgias recurrentes, debilidad, estremecimientos. Ninguna.
7	64	F	1 mes 9 meses	Debilidad. Propensión al cansancio.
8	28	M	2 semanas 9 meses	Somnolencia, cansancio. Propensión al cansancio, dificultad de concentración.
9	23	M	2 semanas 9 meses	Letargo, debilidad. Ninguna.
10	31	F	1 año	Propensión al cansancio.
11	59	F	5 semanas 1 año	Propensión al cansancio. Propensión al cansancio.
12	37	F	1 mes 1 año	Depresión. Propensión al cansancio.

pués de su enfermedad, mostraban aún síntomas persistentes. Nueve adultos se quejaban de uno o varios síntomas recurrentes, entre ellos cefalalgia, debilidad, mialgia y propensión al cansancio. Dos pacientes experimentaron diplopía; un hombre de 37 años se quejó de cierta pérdida del sentido del gusto, olfato y oído, además de propensión al cansancio y lentitud mental.

Dos niñas de 5 y 6 años, que no fueron examinadas durante la fase aguda de la enfermedad mostraban residuos al cabo de seis semanas. Una de ellas tenía una parésia izquierda del séptimo nervio craneal sin presentar otra anormalidad; la otra había experimentado un pronunciado cambio en la personalidad que la tornó miedosa y retraída, mostraba parálisis bilateral del sexto nervio craneal, parálisis parcial de la pierna izquierda sin deficiencia sensorial; rigidez de rueda dentada en la rodilla y el tobillo izquierdos y una menor fuerza de los músculos flexores y extensores de la pierna izquierda. Cuando esta niña se vio obligada a caminar, cayó hacia la izquierda.

Transcurrido un plazo de nueve meses a un año después de la enfermedad se reexaminaron a 11 de estos 12 pacientes. Las dos niñas con parálisis se habían restablecido totalmente. Siete de los nueve adultos examinados se quejaban todavía de propensión al

cansancio, pero los demás síntomas ya habían desaparecido.

Datos clínicos de laboratorio

Se dispone de estudios de laboratorio de 46 casos de EEV, pero la única prueba de laboratorio practicada en el 89% de estas personas fue el recuento sanguíneo completo. Solo existen datos de nueve pacientes de los que se obtuvo líquido cefalorraquídeo (LCR) durante los primeros cuatro días que siguieron a la manifestación de los síntomas (cuadro 6). En siete de estas nueve muestras de LCR se hallaron de 0-2 leucocitos/mm³, pero las restantes (obtenidas tres días después del comienzo de la enfermedad) mostraron 212 y 333 leucocitos/mm³. Todos los glóbulos blancos observados eran linfocitos. En varios líquidos se notó una depresión moderada de glucosa del LCR o una elevación de la proteína del LCR. Los datos sobre la química de la sangre son tan pocos que no permiten conclusiones significativas.

Las anormalidades hematológicas se limitaron al recuento y diferencial leucocitarios. Las figuras 2, 3 y 4 muestran los valores leucocitarios obtenidos de 46 pacientes, representados en un diagrama de acuerdo con el tiempo transcurrido desde la manifestación de los síntomas. La figura 5 contiene los

CUADRO 6—Resultados del examen de líquido cefalorraquídeo de nueve casos confirmados de EEV (Texas, 1971).

No. e iniciales del paciente	Sexo	Edad	Días transcurridos desde la manifestación de la enfermedad	Leucocitos/mm ³	Glucosa (mg/100 ml)	Proteína (mg/100 ml)
1 (D.R.)	M	38 años	1	0	93	30
2 (H.W.)	M	34 años	3	0	75	49
3 (C.H.)	M	10 meses	3	0	NP ^a	NP ^a
4 (B.S.)	M	72 años	4	1	48	56
5 (J.H.)	M	73 años	3	1	75	54
6 (J.J.)	M	24 años	1	2	42	29
7 (R.F.)	M	22 años	0	2	42	21
8 (R.S.)	M	19 años	3	212	62	38
9 (K.B.)	M	12 años	3	333	62	38

^aNo se practicó.

FIGURA 2—Recuentos leucocitarios totales en pacientes de EEV (Texas, 1971).

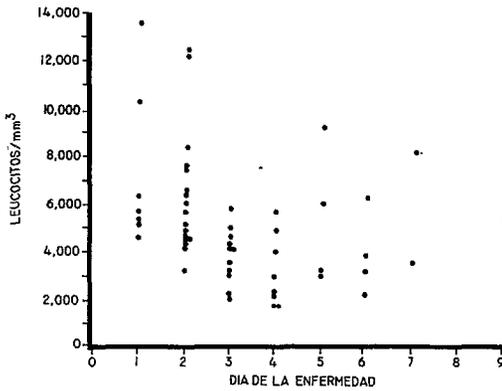
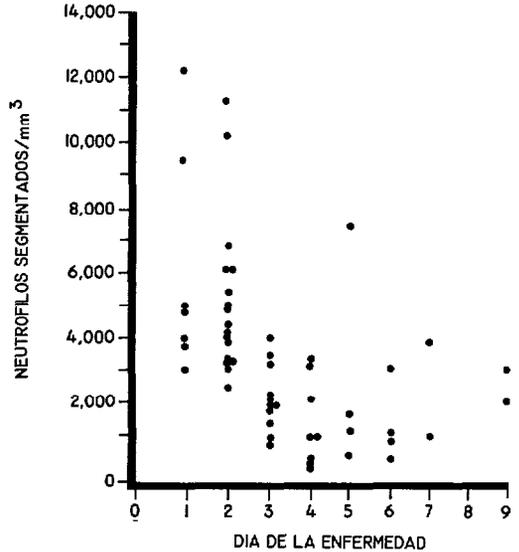


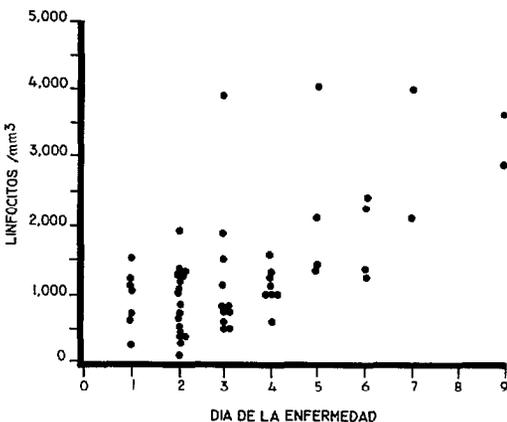
FIGURA 3—Recuentos totales de neutrófilos segmentados en pacientes de EEV (Texas, 1971).



valores leucocitarios de seis pacientes de los que se obtuvieron dos o tres muestras de sangre. Por lo menos el 75% de todos los pacientes exhibían leucopenia ($< 4,500$ leucocitos/ mm^3).

Se apreció una notable diferencia de los valores leucocitarios circulantes entre los dos primeros días de los síntomas y los días 3-8. La primera anomalía en el número de leucocitos fue una disminución del recuento linfocitario absoluto a partir del primer día de la enfermedad, la cual continuó durante tres días (figuras 4 y 5). A los cuatro días de la manifestación de la enfermedad los valores

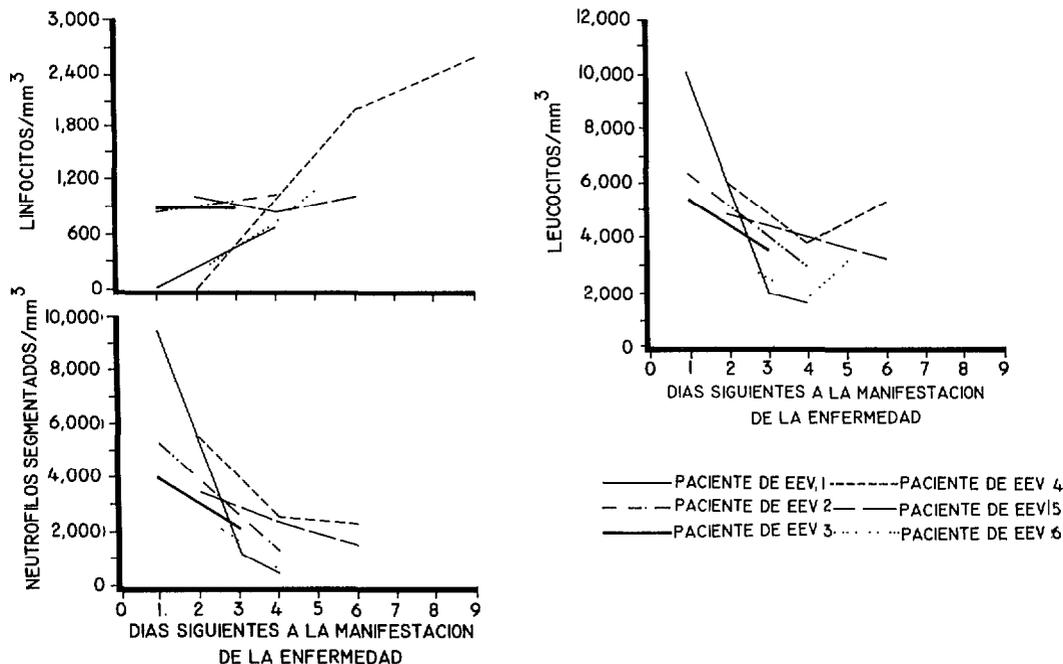
FIGURA 4—Recuentos linfocitarios absolutos en pacientes de EEV (Texas, 1971).



absolutos de linfocitos empezaron a aumentar, pero todavía se encontraban por debajo de $1,500/\text{mm}^3$. Entre el día 1 y el 4, más del 80% de estos valores variaron de 150 a $1,490/\text{mm}^3$, y nueve se encontraban entre 150 y $500/\text{mm}^3$. En contraste, del día 5 al 9 la mayor parte de los valores absolutos de linfocitos excedían de $1,500/\text{mm}^3$. Sin embargo, puesto que solo se hicieron relativamente pocas determinaciones en una época más avanzada de la enfermedad, es difícil llegar a conclusiones válidas en cuanto a la recuperación de estos niveles leucocitarios.

El trazado de la cuenta leucocitaria (L) y del recuento absoluto de neutrófilos segmentados (NSA) resultaron casi paralelos hasta el día 5 ó 6 (figuras 2, 3 y 5). Los recuentos leucocitarios normales en los días 1 y 2 dependieron de los valores iniciales normales de NSA. Cuando estos últimos empezaron a descender al tercer día de los síntomas, los recuentos leucocitarios totales también disminuyeron. Si bien a los ocho días del comienzo de la enfermedad los valores de NSA eran todavía anormalmente bajos, al sexto o séptimo día empezó a observarse cierta recuperación. Además, en los

FIGURA 5—Recuentos absolutos de linfocitos y neutrófilos segmentados y recuento total de leucocitos en seis casos de EEV (Texas, 1971).



días 5 y 6 las cuentas leucocitarias totales comenzaron a aumentar, lo que reflejaba los mencionados aumentos de los valores linfocitarios absolutos. Así pues, es evidente que el virus de EEV causa—de alguna manera—una disminución de los valores sanguíneos de neutrófilos segmentados y linfocitos.

Puesto que los síntomas de EEV pueden asemejarse a los de otras infecciones agudas y con el fin de determinar los aumentos de anticuerpos contra enterovirus y leptospiras, se ensayaron pares de sueros de personas enfermas que no mostraron la presencia de aquella enfermedad. Como resultado de esta prueba se descubrieron dos casos de infección por virus Coxsackie B y dos de leptospirosis; pero no fue posible distinguir los signos y síntomas clínicos de estos pacientes, de aquellos síntomas que presentaban los casos de EEV. Además, el Departamento de Salud del Estado de Texas aisló Echovirus de tipo 4 del líquido cefalorraquídeo de tres pacientes del condado de Hidalgo. Estas personas

habían enfermado inmediatamente antes del brote de EEV y presentaban síndromes clínicos idénticos a los observados en los casos de esa enfermedad.

Discusión

La razón hombre:mujer de 2:1 y las tasas de ataque más elevadas por edad, registradas en adultos jóvenes (20 a 29 años) en las zonas de Cameron e Hidalgo, indican que probablemente la exposición ocurrió fuera del hogar y en relación con el trabajo. Los hombres que trabajaban al aire libre, especialmente los dedicados a la agricultura y la ganadería, tenían más probabilidades de entrar en contacto con mosquitos infectados que los niños y las mujeres que permanecían en la vivienda. Martín *et al.* (23) hacen la misma observación respecto a un brote de EEV en una aldea de Costa Rica en el que la razón hombre: mujer fue de 33:1.

Los períodos de incubación registrados en

el brote de Texas (27.5 horas a cuatro días) corresponden, de manera muy aproximada, a aquellos que oscilaron entre 36 horas y seis días publicados en informes sobre infecciones adquiridas en el laboratorio (15-18). El síndrome clínico observado en E.U.A. durante este brote no difiere radicalmente de la descripción de casos de EEV contraídos en el laboratorio (15-18) o por vía natural (7-9, 14, 24). En la mayoría de los casos, especialmente en los adultos, la enfermedad fue relativamente benigna. El tipo de enfermedad era casi idéntico al descrito por Sammartín *et al.* (7) en 1954. La recaída clínica de una niña de 15 años resultó similar a las recurrencias observadas con anterioridad en casos adquiridos en el laboratorio (16). Un hombre se quejó de cierta pérdida del sentido del oído, olfato y gusto. Sobre este aspecto y en relación con la EEV adquirida de manera artificial, Koprowski ya había informado de la presencia de anosmia y ageusia, pero no de pérdida de oído (18).

En estudios anteriores (9, 25, 28-30) se ha destacado que la EEV presenta una mayor gravedad en los niños que en los adultos; la reciente epidemia de E.U.A. corrobora esta observación. Solo 25 de los casos descritos en este trabajo eran menores de 17 años, pero los cinco enfermos graves pertenecían a ese grupo. Cuatro de los cinco enfermos—entre ellos las dos niñas que experimentaron parálisis residual—eran menores de siete años.

No se registraron secuelas graves entre los casos de EEV estudiados. La ausencia de defunciones o de secuelas graves en E.U.A. contrasta notablemente con lo ocurrido en otros países durante los brotes de EEV. Podrían darse varias explicaciones posibles de esta diferencia, pero la más probable sería que en E.U.A. los casos pediátricos fueron excesivamente pocos. Es decir, puesto que solo en una pequeña proporción de casos infantiles ocurren defunciones y secuelas graves, no hubo casos suficientes como para dar resultados relevantes en ese sentido.

Las encuestas serológicas de la población de Port Isabel, condado de Cameron, Texas, indicaron que 120 a 150 casos de EEV ocurrieron en este pueblo de 4,000 habitantes, de tal manera que la tasa de ataque fue del orden de 3.0-3.8%. No obstante, se practicaron pruebas en sueros de otros orígenes (del Mercy Hospital, Brownsville, condado de Cameron; de una encuesta serológica en familiares y vecinos de casos de Brownsville, y de consultorios de salud pública de los condados de Cameron e Hidalgo) las que indicaron que las tasas de infección en esos condados en conjunto no llegaban al 0.5%. Estos datos sugieren que, de haber ocurrido centenares de casos entre los niños estadounidenses, se hubieran podido identificar defunciones y secuelas más graves. Otras explicaciones—si bien menos probables—de la ausencia de dichos resultados en este brote podrían relacionarse con características específicas de la población expuesta como estado general de salud, estado nutricional o diferencias genéticas.

Por otro lado, no se descarta la posibilidad de que las cepas víricas que causaron la infección en E.U.A. hayan sido menos patógenas para el hombre que las de epidemias de otros lugares. Monath *et al.* (31) han proporcionado unos pocos datos que indican diferencias en la virulencia de cepas de EEV en monos rhesus.

Es decir, un mono infectado con EEV subtipo IC presentó signos neurológicos, pero no ocurrió lo mismo con otros infectados con subtipo IA o IB. Asimismo Corrigan (32) ha demostrado ciertas diferencias en la patogenicidad de los subtipos de EEV epidémica en varias especies de mamíferos.

Nuestras observaciones confirman informes anteriores de la presencia de leucopenia (18) y linfopenia (12) e indican un descenso del nivel de neutrófilos segmentados, no mencionado en esos informes previos. Estos resultados contrastan con los obtenidos por Gutiérrez (30) y Madalengoitia *et al.* (33) quienes hallaron leucopenia en un porcentaje

muy reducido de casos de EEV. Nuestros resultados advierten la posibilidad de que el virus de EEV cause una gran reducción de los valores sanguíneos absolutos de neutrófilos segmentados y linfocitos.

Son muy pocas las pruebas experimentales que tienden a corroborar estas alteraciones observadas en los recuentos leucocitarios. De un grupo de personas inoculadas con la cepa TC-83 de vacuna de virus de EEV atenuada, cerca del 40% experimentó leucopenia ($< 4,500 \text{ L/mm}^3$) generalmente entre el tercer y quinto día subsiguiente a la inoculación. Las células que resultaron afectadas de manera predominante fueron los neutrófilos segmentados (34). Ahora bien, si se supone un período de incubación de dos o tres días para la EEV epidémica, la manifestación de leucopenia y neutropenia al segundo y tercer día después de la aparición de los síntomas se aproxima mucho a los períodos observados en el caso de la EEV TC-83. Asimismo, una mayoría de 10 monos rhesus inoculados con subtipos IA e IE de EEV experimentaron leucopenia al quinto día de la inoculación. Los recuentos leucocitarios totales descendieron con frecuencia hasta $2,000/\text{mm}^3$ (31). Tanto los linfocitos como los neutrófilos se vieron afectados. Así pues, si se supone que el período de incubación es de dos o tres días para el hombre, el día de la manifestación de leucopenia en el hombre concuerda con los datos obtenidos en los monos. La leucopenia de los monos rhesus parece ser más transitoria que en el hombre.

En conclusión, se debe señalar que ni el cuadro clínico ni las pruebas sistemáticas de laboratorio hospitalario distinguen claramente la EEV de otras enfermedades. En realidad, las pruebas virológicas y serológicas de sueros de casos sospechosos de EEV demostraron que solo una tercera parte de estos casos eran realmente EEV (15). En otros brotes de la enfermedad en los que se trató de confirmar los casos sospechosos por medio del laboratorio, los porcentajes de casos auténticos de EEV fueron: 0 (35), 33

(36), 34 (37) y 77 (29). Nuestros resultados demuestran una vez más que las pruebas de laboratorio idóneas de los casos sospechosos durante una epidemia constituyen la única base exacta para comparar la gravedad de la afección, la incidencia de complicaciones del sistema nervioso central, la gravedad de las secuelas y la mortalidad derivada de brotes diversos.

Resumen

La epidemia de encefalitis equina venezolana que ocurrió en Texas en 1971 causó una diversidad de síntomas clínicos predominantemente moderados. Esta epidemia, que llegó a su momento culminante los días 13 y 14 de julio, se manifestó con más intensidad en el extremo sur del estado en los condados de Cameron e Hidalgo. El Departamento de Salud del Estado de Texas notificó al Centro para el Control de Enfermedades un total de 88 casos humanos confirmados por el laboratorio.

La proporción de casos masculinos y femeninos fue aproximadamente de 2:1. Se registró una tasa de ataque de 20.8 casos por 100,000 en los grupos de edad de 20-29 y 30-39 años, que resultó mayor que las tasas observadas en otros grupos de edad y en la población general. Los condados de Cameron e Hidalgo en conjunto acusaron una tasa de ataque mucho más elevada (21.7 casos por 100,000) que los condados afectados del sector de Corpus Christi (4.9 casos por 100,000).

La información sobre las fechas en que varios pacientes estuvieron expuestos indica un período de incubación de 27.5 horas a cuatro días. Las manifestaciones clínicas más comunes de los 79 casos sobre los que se dispone de datos fueron fiebre, cefalalgia intensa, mialgia y escalofríos. Se observaron indicaciones de afección del sistema nervioso central en 10 de 28 niños y adolescentes y en seis de 51 adultos. A las seis semanas de la manifestación de la enfermedad dos niñas sufrían aún de parálisis residual pero estas

secuelas desaparecieron al cabo de 10 meses. Sin embargo, un año después del comienzo de la enfermedad, siete de nueve adultos que se volvieron a examinar se quejaban todavía de propensión al cansancio. En el 75% de los pacientes examinados se demostró la presencia de leucopenia por un recuento menor de 4,500 leucocitos por mm³ □

Agradecimientos

Los autores expresan su gratitud a todas las personas que colaboraron en la obtención y ensayo de especímenes, el examen de las historias clínicas y el reconocimiento de los enfermos, sin lo cual no hubiera sido posible este estudio. Así mismo hacen constar su agradecimiento a los médicos, personal de enfermería, administradores, encargados de registros médicos y personal de laboratorio del Mercy Hospital (Brownsville), Dolly Vinsant Memorial Hospital (San Benito), Valley Baptist Hospital (Harlingen), Knapp Memorial Hospital

(Weslaco), McAllen General Hospital, Edinburg General Hospital y Mission Municipal Hospital. De manera especial reconocen la asistencia prestada de diversas maneras, durante las horas de trabajo y fuera de ellas, por las Hermanas Mary Alfonso y Marjorie Marie, los Sres. Ortiz, Murray y Flores, y las Sras. Valverde y Flores.

Igualmente manifiestan su agradecimiento al Dr. John Copenhaver, las Sras. Louise Fisher, MacDonald, Mary Luico y Nancy McFall, Hermana Sylvia Cárdenas, Sr. Bob Guzmán y otros miembros del personal de los servicios de salud de los condados de Cameron e Hidalgo, y a los Dres. Jesse Irons y Lois Leffingwell del Departamento de Salud del Estado de Texas.

Finalmente, extienden su gratitud a los Dres. Milford Hatch (Sección de Hepatitis y Virología Entérica, Oficina de Laboratorios), James Glosser (Unidad de Leptospirosis, Oficina de Epidemiología) y Charles Calisher, así como a las Sras. Helen Lindsey, Kathryn S. C. Maness y Srta. Donna Sasso (Sección de Arbovirología, Oficina de Laboratorios) del Centro para el Control de Enfermedades.

REFERENCIAS

- (1) Beck, E. C. y R. W. Wyckoff. Venezuelan equine encephalomyelitis. *Science* 88: 530, 1938.
- (2) Kubers, V. y F. A. Rios. The causative agent of infectious equine encephalomyelitis in Venezuela. *Science* 90: 20-21, 1939.
- (3) Gilyard, R. I. A clinical study of Venezuelan virus equine encephalomyelitis in Trinidad, B.W.I. *J Am Vet Med Assoc* 106: 267-277, 1945.
- (4) Tigertt, W. D. y W. G. Downs. Studies on the virus of Venezuelan equine encephalomyelitis in Trinidad, W.I. I. The 1943-1944 Epizootic. *Am J Trop Med Hyg* 11:822-834, 1962.
- (5) Sotomayor, C. G. A study of the virus of equine encephalomyelitis in Ecuador. *J Am Vet Med Assoc* 109: 478-480, 1946.
- (6) Smith, H. P. y L. F. Contreras. La encefalomyelitis equina. *Rev Inst Nac Biol Animal* (Lima, Perú) 4:3-9, 1953.
- (7) Sanmartín-Barberi, C., H. Groot y E. Osorno-Mesa. Human epidemic in Colombia caused by the Venezuelan equine encephalomyelitis virus. *Am J Trop Med Hyg* 3:283-293, 1954.
- (8) Sellar, R. J., G. H. Bergold, O. M. Suárez y A. Morales. Investigations during Venezuelan equine encephalitis outbreaks in Venezuela, 1962-1964. *Am J Trop Med Hyg* 14:460-469, 1965.
- (9) Briceño Rossi, A. L. Rural epidemic encephalitis in Venezuela caused by a Group A arbovirus (VEE). *Prog Med Virol* 9:176-203, 1967.
- (10) Johnson, K. M., A. Shelokov, P. H. Peralta, G. J. Dammin y N. A. Young. Recovery of Venezuelan equine encephalomyelitis virus in Panama: A fatal case in man. *Am J Trop Med Hyg* 17:432-440, 1968.
- (11) Ehrenkranz, N. J. y M. C. Sinclair. The natural occurrence of Venezuelan equine encephalitis in the United States. *New Engl J Med* 282: 298-302, 1970.
- (12) Franck, P. T. y K. M. Johnson. An outbreak of Venezuelan equine encephalitis in man in the Panama Canal Zone. *Am J Trop Med Hyg* 19: 860-865, 1970.
- (13) De Mucha-Macias, J., I. Sánchez-Spendola y C. Campillo-Sainz. Venezuelan equine encephalomyelitis antibodies in human beings of south-eastern Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 15: 364-368, 1966.
- (14) Work, T. H. Serological evidence of arbovirus infection in the Seminole Indians of southern Florida. *Science* 145:270-272, 1964.
- (15) Bowen, G. S. y C. H. Calisher. Virologic and serologic studies of Venezuelan encephalitis in man—Texas, 1971. *J Clin Microbiol* 4:22-27, 1976.
- (16) Lennette, E. H. y H. Koprowski. Human infection with Venezuelan equine encephalitis virus: A report of eight cases of infection acquired in the laboratory. *JAMA* 123:1088-1095, 1943.
- (17) Casals, J., E. C. Curnen y L. Thomas. Venezuelan

- equine encephalomyelitis in man. *J Exp Med* 77:521-530, 1943.
- (18) Koprowski, H. y H. R. Cox. Human laboratory infection with Venezuelan equine encephalomyelitis virus: Report of four cases. *New Eng J Med* 236: 647-654, 1974.
- (19) Sutton, L. S., C. C. Brooke y M. D. Frederick. Venezuelan equine encephalomyelitis due to vaccine in man. *JAMA* 155: 1473-1476, 1954.
- (20) Gutiérrez, V. E., T.P.C. Monath, A. Alava, B. Uriguen, R. W. Chamberlain y R. M. Arzube. Epidemiological investigations of the 1969 epidemic of Venezuelan encephalitis in Ecuador. *Am J Epidemiol* 102:400-413, 1975.
- (21) Franck, P. T. y K. M. Johnson. An outbreak of Venezuelan equine encephalomyelitis in Central America: Evidence for an exogenous source of a virulent virus subtype. *Am J Epidemiol* 94:487-495, 1971.
- (22) Lord, R. D. History and geographic distribution of Venezuelan equine encephalitis. *Bull Pan Am Health Organ* 8(2):100-110, 1974.
- (23) Martin, D. H., G. A. Eddy, W. D. Sudia, W. C. Reeves, V. F. Newhouse y K. M. Johnson. An epidemiologic study of Venezuelan equine encephalomyelitis in Costa Rica, 1970. *Am J Epidemiol* 95:565-578, 1972.
- (24) Sudia, W. D. y V. F. Newhouse. Venezuelan equine encephalitis in Texas. 1971: Informational report. *Mosquito News* 31: 350-351, 1971.
- (25) Hinman, A. R., J. E. McGowan, Jr. y B. E. Henderson. Venezuelan equine encephalomyelitis: Surveys of human illness during an epizootic in Guatemala and El Salvador. *Am J Epidemiol* 93: 130-136, 1971.
- (26) Sudia, W. D., R. D. Lord, V. F. Newhouse, D. L. Miller y R. F. Kissling. Vector-host studies of an epizootic in Guatemala and El Salvador. *Am J Epidemiol* 93:137-143, 1971.
- (27) Zehmer, R. B., P. B. Dean, W. D. Sudia, C. H. Calisher, G. E. Sather y R. Parker. Venezuelan equine encephalitis epidemic—Texas. *J Am Vet Med Assoc* 162:777-779, 1971.
- (28) Suárez, O. M. y G. H. Bergold. Investigations of an outbreak of Venezuelan equine encephalitis in towns of eastern Venezuela. *Am J Trop Med Hyg* 17: 875-880, 1968.
- (29) Sanmartín, C. Diseased hosts: Man. En: *Venezuelan Encephalitis: Proceedings of the Workshop Symposium on Venezuelan Encephalitis Virus (Washington, D.C., 14-17 September 1971)*. Publicación Científica de la OPS 243, 1972, págs. 186-188.
- (30) Gutiérrez, E. En: *Venezuelan Encephalitis*. Publicación Científica de la OPS 243, 1972, págs. 195-197.
- (31) Monath, T. P., C. H. Calisher, M. Davis y G. S. Bowen. Experimental studies of rhesus monkeys infected with epizootic and enzootic subtypes of Venezuelan encephalitis virus. *J Infect Dis* 129:194-200, 1974.
- (32) Corristan, Edwin C. Comunicación personal, 1974.
- (33) Madalengoitia, J., O. Palacios, J. Cornejo Ubiliuz y S. Alva. An outbreak of Venezuelan encephalitis in man in the Tumbes Department of Peru. En: *Venezuelan Encephalitis*. Publicación Científica de la OPS 243, 1972, págs. 198-201.
- (34) Alevizatos, A. L., R. W. McKinney y R. D. Feigin. Live attenuated Venezuelan equine encephalomyelitis virus vaccine: I. Clinical effects in man. *Am J Trop Med Hyg* 16: 762-768, 1967.
- (35) Sanmartín, C. En: *Venezuelan Encephalitis*. Publicación Científica de la OPS 243, 1972, págs. 198-201.
- (36) Scherer, W. F., J. V. Ordoñez, P. B. Jahrling, B. A. Pancake y R. W. Dickerman. Observations of equines, humans, and domestic and wild vertebrates during the 1969 equine epizootic and epidemic of Venezuelan encephalitis in Guatemala. *Am J Epidemiol* 95:255-266, 1972.
- (37) Vilchis Villaseñor, J. Human disease: Mexico. En: *Venezuelan Encephalitis*. Publicación Científica de la OPS 243, 1972, págs. 215-217.

Clinical aspects of human Venezuelan equine encephalitis in Texas (Summary)

The Venezuelan equine encephalitis epidemic which occurred in Texas in 1971 produced a wide range of predominantly mild clinical symptoms. This epidemic, which peaked on 13-14 July, was most intensely felt in the far-south counties of Cameron and Hidalgo. In all, 88 laboratory-confirmed human cases were reported to the U.S. Center for Disease Control by the Texas State Department of Health.

The ratio of male to female cases was about two to one. An attack rate of 20.8 cases per 100,000, observed in both the 20-29 and 30-39 age groups, was higher than attack rates experienced by other

age groups and by the population at large. Together, Cameron and Hidalgo counties experienced a much higher overall attack rate (21.7 cases per 100,000) than did affected counties in the Corpus Christi area (4.9 cases per 100,000).

Knowledge about when various patients were first exposed points to an incubation period ranging from 27.5 hours to four days. In those 79 cases for which clinical data were available, the most common clinical manifestations were found to be fever, severe headache, myalgia, and chills. Evidence of mild to moderate central nervous system involvement was found in 10 out of 28 children and

young people and in six out of 51 adults. Two children still had residual paralysis six weeks after onset of illness, but by 10 months these sequelae had disappeared. Seven of the nine adults, however, still complained of tiring easily a year after

onset of illness. Leukopenia, as demonstrated by a count of less than 4,500 white blood cells per cubic millimeter, was observed in 75 per cent of the patients examined.

Aspectos clínicos da encefalite eqüina venezuelana humana no Texas (Resumo)

A epidemia de encefalite eqüina venezuelana ocorrida no Texas, em 1971, causou uma diversidade de sintomas clínicos predominantemente moderados. A epidemia, que chegou ao auge nos dias 13 e 14 de julho, manifestou-se com mais intensidade nos condados de Cameron e Hidalgo, no extremo sul do Estado. O Departamento de Saúde do Estado do Texas notificou ao Centro de Controle de Doenças um total de 88 casos humanos confirmados em laboratório.

A proporção de casos masculinos e femininos foi de cerca de 2:1. Nos grupos etários de 20 a 29 e de 30 a 39 anos, o coeficiente de ataque registrado (20,8 casos por 100.000 pessoas) revelou-se maior do que os observados em outros grupos etários e na população em geral. Em conjunto, os condados de Cameron e Hidalgo acusaram um coeficiente de ataque muito mais alto (21,7 por 100.000) do que o dos condados afetados de setor de Corpus Christi (4,9 por 100.000).

As informações sobre as datas em que diversos pacientes ficaram expostos pela primeira vez indicam um período de incubação de 27,5 horas a quatro dias. Febre, cefalalgia intensa, mialgia e calafrios foram as manifestações mais comuns dos 79 casos sobre os quais há disponibilidade de dados. Observaram-se evidências de afecção do sistema nervoso central em 10 de 28 crianças e adolescentes e em seis de 51 adultos. Decorridas seis semanas da manifestação da doença, duas meninas ainda sofriam de paralisia residual, seqüelas que desapareceram, porém, ao cabo de 10 meses. Contudo, um ano depois de adoecerem, sete de nove adultos que voltaram a ser examinados ainda se queixavam de prostração ao cansaço. Em 75% dos pacientes examinados demonstrouse a presença de leucopenia, mediante contagens inferiores a 4.500 leucócitos por mm³.

Aspects cliniques de l'encéphalite équine vénézuélienne humaine au Texas (Résumé)

L'épidémie d'encéphalite équine vénézuélienne qui s'est déclarée en 1971 au Texas a provoqué l'apparition d'une vaste gamme de symptômes cliniques, pour la plupart légers. Cette épidémie qui atteignit son point culminant les 13 et 14 juillet, a été surtout ressentie dans les comtés de Cameron et Hidalgo à l'extrême sud de l'Etat. Au total, 88 cas humains confirmés par laboratoire ont été notifiés par le Département de la Santé de l'Etat du Texas au Centre de lutte contre les maladies.

La proportion de cas masculins et féminins était grosso modo de 2 pour 1. Le taux d'attaque de 20,8 cas pour 100.000 dans les groupes d'âge de 20 à 29 et de 30 à 39 ans était plus élevé que celui d'autres groupes d'âge et de la population en général. Les comtés de Cameron et Hidalgo ont ensemble accusé un taux d'attaque beaucoup plus élevé (21,7 cas pour 100.000) que les comtés affectés de la région de Corpus Christi (4,9 cas pour 100.000).

Les données disponibles sur la date à laquelle divers patients ont été pour la première fois exposés, font état d'une période d'incubation de 27,5 heures à quatre jours. Dans les 79 cas sur lesquels on disposait de données cliniques, les manifestations cliniques les plus courantes étaient la fièvre, de sévères maux de tête, une myalgie et des frissons. Chez 10 des 28 enfants et adolescents et chez six des 51 adultes on a constaté des symptômes d'affection du système nerveux central. Six semaines après le début de la maladie, deux enfants souffraient encore de paralysie résiduelle mais ces séquelles disparurent après 10 mois. Toutefois, sept des neuf adultes se plaignaient encore, une année après avoir été frappé par cette maladie, d'une fatigue précoce. Une leucopénie comme en témoigne un compte de moins de 4.500 leucocytes par millimètre cube a été observée chez 75 pour 100 des patients examinés.