

## **Arbovirus en Costa Rica: ¿A qué nos enfrentamos y cuáles son los retos futuros?**

### **Arbovirus in Costa Rica: what we face and what are the future challenges?**

Marta Piche-Ovares DVM <sup>(1,2)</sup>, Eugenia Corrales-Aguilar PhD <sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Virología-Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales (CIET), Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica

<sup>(2)</sup> Laboratorio de Virología, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional

Artículo recibido el 29/10/2018

Aceptado para su publicación el 08/11/2018

Correspondencia: [maria.piche@ucr.ac.cr](mailto:maria.piche@ucr.ac.cr)

#### **Resumen**

Los virus transmitidos por artrópodos (arbovirus) han causado enfermedades en seres humanos y animales a lo largo de la historia. En los últimos años, el riesgo de surgimiento de nuevos brotes se está viendo incrementado por factores como el cambio climático, el cambio en el uso de tierras y por una urbanización sin planificación. Estos cambios aumentan los riesgos de contacto entre los reservorios animales, además, alteran el hábitat de los vectores e influyen en cómo los hospederos accidentales, tanto humanos como animales, puedan verse afectados. Muchos de los virus aquí descritos ya han sido reportados en Costa Rica, sin embargo, el reto principal a futuro es el correcto abordaje desde todos los entes encargados de la salud humana, así como de la salud animal, para poder realizar un correcto diagnóstico y prevenir posibles brotes. Con la presente revisión, se pretende incentivar un abordaje integral de estas enfermedades que afectan tanto a humanos como a animales.

**Palabras clave:** arbovirus, flavivirus, alfavirus, Costa Rica

#### **Abstract**

Arthropod-borne virus (arboviruses) have caused diseases in humans and animals for a long time. In recent years, the emergence risk for new outbreaks has been increased by factors such as climate change, land use and urbanization without planning. These changes increase the risks of contact between animal reservoirs and humans, alter the habitat of vectors and influence how accidental hosts, both humans and animals, may be affected. Many of these viruses have already been reported in Costa Rica, however, the main challenge for the future is the correct approach from all entities in charge of human health, as well as animal health to make an accurate diagnosis and prevent possible outbreaks. With this review, we intend to encourage an integral approach to these arboviral diseases that can affect both humans and animals.

**Keywords:** arbovirus, flavivirus, alphavirus, Costa Rica

## Introducción

En las décadas recientes, se ha reportado un aumento en los brotes ocurridos por virus zoonóticos<sup>1</sup>. Este incremento se ha asociado a factores ambientales como la pérdida de áreas boscosas, las cuales ahora son ocupadas por asentamientos humanos, a cambios en el uso de tierras y al cambio climático<sup>2</sup>. Como consecuencia del cambio climático, se ha visto un aumento en el promedio de precipitaciones y un aumento en la temperatura, lo cual favorece el éxito reproductivo de los vectores<sup>2</sup>. Estos cambios en los ecosistemas naturales pueden causar variaciones en la estructura comunitaria de los hospederos vertebrados y los mosquitos como vectores, lo que aumenta el contacto hospedero accidental-mosquito-patógeno; esto da como resultado casos, tanto en humanos como en animales, con diferentes grados de virulencia<sup>3</sup>. Los arbovirus (virus transmitidos por artrópodos) se ven favorecidos por este tipo de cambios debido a que se aumenta la probabilidad de contacto entre reservorios animales, los vectores y los hospederos<sup>4</sup>. Este contacto puede promover el establecimiento de un ciclo urbano (solo si existe un vector competente y si los seres humanos alcanzan las viremias necesarias) aumentando así el éxito en la transmisión viral en grandes urbes sobrepobladas y con escaso acceso a servicios básicos<sup>5</sup>.

Entre los arbovirus, se incluyen a miembros de los géneros flavivirus (encefalitis japonesa, virus del oeste del Nilo [VON], encefalitis del valle de Murray, virus de la encefalitis de San Luis [ESLV], dengue [DENV], fiebre amarilla [FA] y zika [ZIKV]), así como alfavirus (encefalitis equina del este [EEE], oeste [EEO] y venezolana [EEV], chikungunya [CHIKV] y el virus de mayaro [MAYV])<sup>1</sup>. Ambos géneros se encuentran ampliamente distribuidos en el continente americano y la mayoría con traslape geográfico<sup>6-9</sup>. La distribución de los virus abordados en la presente revisión se encuentra en las figuras 1 y 2.

Muchos de estos virus ya han sido reportados en Costa Rica, tanto en seres humanos, por parte de Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Salud (INCIENSA)<sup>10</sup>, como en animales, por parte del Servicio Nacional de Salud Animal (SENASA)<sup>11</sup>. En un país en el cual circula activa y endémicamente virus como el DENV, el ZIKV y el CHIKV, existe un gran reto en la identificación y el diagnóstico preciso de nuevos arbovirus, esto debido a la similitud de los síntomas o presentaciones clínicas<sup>12</sup>. Sin embargo, el reto principal es el correcto abordaje desde todos los entes encargados de la salud humana, así como de la salud animal, para poder realizar un correcto diagnóstico, manejo y prevención de posibles brotes. En general, es difícil predecir cuándo, cómo y si se va a establecer en una determinada área una nueva enfermedad causada por un arbovirus.

## Flavivirus

El género flavivirus agrupa los virus VON, FA, ESLV, DENV, ZIKV, entre otros<sup>13</sup>. Según reportes del INCIENSA<sup>10</sup>, el ZIKV y el DENV circulan activamente en Costa Rica, mientras

que el FA se encuentra erradicado desde 1952<sup>14</sup>. Evidencia serológica apoya la teoría de una circulación activa del VON así como del ESLV en varias especies de animales<sup>15</sup>. A continuación, se hará un resumen de algunos flavivirus que no son el DENV ni el ZIKV por haber sido revisados anteriormente<sup>16,17</sup>.

### **Virus del oeste del Nilo**

El virus del oeste del Nilo (VON) se reportó por primera vez en el continente americano en el año de 1999 en la ciudad de Nueva York, Estados Unidos<sup>18,19</sup>. La cepa aislada de este primer brote se relacionó filogenéticamente con una cepa aislada en Israel en 1998 (99,8% de similitud)<sup>20</sup>. Las primeras señales de alerta surgieron cuando se presentó un aumento inusual de casos de encefalitis en humanos y equinos<sup>18</sup>. Concomitantemente, se presentó una muerte masiva de cuervos y aves de diferentes especies<sup>19</sup>. En años posteriores, se demostró mediante análisis serológicos evidencia de la propagación del virus a otros estados dentro de los Estados Unidos, así como a Canadá, México, Jamaica, Belice, Guatemala, El Salvador, Cuba, Bahamas, Argentina y Colombia<sup>21</sup>.

El VON presenta un ciclo enzoótico en el que intervienen mosquitos como vectores, y aves, las cuales funcionan como amplificadores y reservorios. A pesar de que se han identificado muchas especies diferentes de mosquitos positivos al virus, la capacidad vectorial (especie capaz de mantener la transmisión del virus, para lo cual debe ser susceptible a la enfermedad, poseer preferencias por el hospedero [especialmente las hembras adultas], así como, poseer concomitancia en el tiempo con este) se ha asociado a diferentes especies del género *Culex*<sup>22,23</sup>. En el caso de las aves, ciertas especies son hospederos competentes (que desarrollan una viremia con suficiente título y duración que permita ser transmitido al vector mediante la alimentación sanguínea en un hábitat natural)<sup>24</sup>. La especie que se ha identificado, en los Estados Unidos, como la responsable de mantener y amplificar el virus es el robin americano (*Turdus migratorius*), debido a una combinación entre preferencias de alimentación del mosquito y la capacidad del hospedero de amplificar el virus. Esta especie no se encuentra en Costa Rica<sup>25,26</sup>. Sin embargo, en Guatemala se identificó a *Quiscalus mexicanus* (zanate) y a *Turdus grayi* (yigüirro) como potenciales reservorios del virus; ambas especies se encuentran ampliamente distribuidas en nuestro país<sup>26,27</sup>.

En el caso de los seres humanos y equinos, la mayoría son asintomáticos (80%), o presentan una fiebre leve (20%), de los cuales solo el 1% desarrolla una presentación clínica a nivel de sistema nervioso central (SNC)<sup>28</sup>. Entre las complicaciones que se pueden desarrollar, se encuentran meningitis, encefalitis, parálisis flácida, desorientación y muerte<sup>28</sup>. Las personas que desarrollan síntomas presentan un cuadro clínico caracterizado por fiebre aguda, dolor de cabeza, fatiga, dolor muscular, malestar, máculas hemorrágicas en el tronco y las extremidades. Generalmente, los síntomas duran entre 3 y 6 días. Algunos pacientes pueden quedar con secuelas como dificultad para concentrarse, dolor de cuello, fatiga, dolor muscular, especialmente, los que padecieron la enfermedad neurológica<sup>28,29</sup>. En un estudio realizado en Houston, Estados Unidos, el 40% de las personas continuaban experimentando síntomas 8 años después de haber presentado la enfermedad (fatiga, debilidad, dolor en el área del cuello, pérdida de memoria, confusión, entre otras); estas secuelas se presentaron especialmente en personas que sufrieron encefalitis<sup>30</sup>.

La presentación clínica en los equinos es similar a la que se presenta en los seres humanos. Los caballos que manifiestan enfermedad del SNC pueden tener enfermedad nerviosa aguda,

ataxia, debilidad, incoordinación, temblores musculares, entre otros. La tasa de mortalidad en los animales que desarrollan encefalitis es de alrededor de un 90% <sup>31</sup>. En Costa Rica, en el año 2004, se demostró por evidencia serológica la presencia del virus en equinos asintomáticos de la zona de Liberia, Filadelfia y Bolsón en la provincia de Guanacaste <sup>32</sup>. En el año 2009, se detectan los primeros casos de enfermedad clínica en equinos asociados a el VON. Los animales presentaron ataxia, incoordinación, euforia, ceguera y fiebre <sup>33</sup>. El diagnóstico se realizó en el Laboratorio de Virología de la Universidad Nacional mediante un ELISA de captura de IgM. Posterior a este primer reporte, anualmente se continúan presentando animales positivos. Entre los años 2009-2017, se presentaron 31 casos de equinos sintomáticos positivos para el VON diagnosticados con esta misma técnica (C. Jiménez, Veterinaria-UNA comunicación personal). Otros casos se presentaron en el año 2013 en emús (*Dromaius novaehollandiae*) en la zona de San Mateo, Alajuela <sup>34</sup>. En esta granja dos animales murieron y cuatro presentaron sintomatología nerviosa. El mismo año, se realizó un estudio de seroprevalencia a nivel nacional por parte del SENASA y el Laboratorio de Virología de la Universidad Nacional (C. Jiménez, Veterinaria-UNA comunicación personal). En dicho estudio, se analizaron los sueros de 240 equinos mediante una prueba de ELISA, en los cuales se estableció una prevalencia de un 59%. La reacción cruzada entre los flavivirus está ampliamente descrita en este inmunoensayo, por lo tanto, la manera ideal de corroborar estos resultados es mediante el método de reducción de placas (PRNT, por sus siglas en inglés) utilizando los diferentes flavivirus circulantes actualmente <sup>35</sup>. Otro estudio en perezosos de dos dedos (*Choloepus hoffmanni*) (n=16) y de tres dedos (*Bradypus variegatus*) (n=26) estableció una seroprevalencia de un 15% para el VON por medio de PRNT. Estos resultados indican que el virus circula activamente en Costa Rica <sup>15</sup>.

### **Fiebre Amarilla**

El virus de la fiebre amarilla (FA) se encuentra erradicado en Costa Rica desde 1952 <sup>14</sup>. Sin embargo, los vectores siguen presentes en el país <sup>36</sup>. En los últimos años, debido a la continua migración de poblaciones humanas desde Suramérica, donde actualmente se presentan brotes, y de otros lugares del mundo, las autoridades en salud han estado en alerta debido al potencial riesgo de la reintroducción del virus.

En Suramérica, la enfermedad está ampliamente distribuida; es mantenida en la naturaleza por los primates no humanos (PNHs) y mosquitos, especialmente *Haemagogus janthinomys*, *Sabethes* sp. (los cuales se encuentra presentes en Costa Rica) y *Hg. leucocelaenus* <sup>37</sup>. En el caso de *Hg. Janthinomys*, su fuente de alimentación principal son animales silvestres <sup>37,38</sup>.

La fiebre amarilla presenta dos ciclos de transmisión: uno selvático y otro urbano <sup>38</sup>. Los humanos se infectan cuando son picados por mosquitos (*Haemagogus* sp. y *Sabethes* sp.) que se alimentaron previamente de un PNHs virémico (ciclo selvático). Los humanos también pueden funcionar como amplificadores y transmitir el virus de humano a humano por medio de *Aedes aegypti* (ciclo urbano) <sup>39</sup>

El periodo de incubación varía entre 3 y 6 días; este inicia con fiebre, dolor de cabeza, pérdida del apetito, así como dolor muscular <sup>40</sup>. La remisión inicia entre el día 3 o 4 luego del inicio de los síntomas; en este momento, la persona puede mejorar o progresar al tercer estadio o periodo de intoxicación caracterizado por fiebres altas, vómitos, dolor abdominal y cambios en los estados de conciencia, y se desarrolla la ictericia característica como resultado del daño hepático severo y puede ocurrir daño renal <sup>39</sup>. En este estadio, entre el 20-50% de las personas

muere. La muerte se produce generalmente entre 7 y 10 días luego del inicio de los síntomas<sup>40,41</sup>.

Los PNHs de América del Sur y Asia desarrollan sintomatología, en contraste con los primates africanos que no presentan síntomas<sup>40</sup>. Un ejemplo de los anterior se observó en el más reciente brote en Brasil, en el cual 22 PNHs fueron encontrados muertos<sup>42</sup>. En el examen histológico, los animales presentaban necrosis de hígado con cuerpos de Councilman, infiltrado inflamatorio pleomórfico acompañado por hemorragia y hemosiderosis, lo que evidencia la susceptibilidad de estos animales a la enfermedad<sup>42</sup>. Varios estudios señalan a los primates del género *Alouatta* como los más susceptibles al virus, y pueden ser utilizados como centinelas naturales para evaluar circulación silvestre<sup>40,42</sup>.

Actualmente, en el continente americano, existen varios países con transmisión activa del virus. Entre enero del 2016 y el 13 de marzo de 2018, siete países han confirmado casos de FA en seres humanos (Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Guyana Francesa, Perú y Surinam)<sup>43</sup>. Los casos reportados durante este periodo constituyen uno de los mayores brotes reportados en décadas. Brasil reportó, entre el 1 de julio de 2017 y el 13 de marzo de 2018, 920 casos confirmados en humanos, de los cuales 300 fallecieron<sup>43</sup>. Estos casos se han reportado mayormente en zonas rurales asociados a transmisión selvática<sup>44</sup>.

Da Costa-Vasconcelos (2010) propone la combinación de cinco factores asociados con la remergencia de FA en Brasil: exposición de humanos susceptibles al virus (sin vacunación), alta densidad de vectores y hospederos primarios, condiciones climáticas favorables (aumento en la cantidad de lluvia y altas temperaturas), surgimiento de nuevas variables virales, así como el aumento del desplazamiento territorial de primates y personas infectadas<sup>38</sup>. Otros autores también sugieren la deforestación, para el uso de la tierra con fines agrícolas y ganaderos, como otra causa importante<sup>39</sup>. Debido al conjunto de estos factores, la selva tropical baja es el ecosistema más asociado a la enfermedad debido a su riqueza de cuencas fluviales, bosques de galería para los PNHs y exposición a vectores<sup>38</sup>.

La vacunación es una de las medidas de prevención contra la enfermedad. La vacuna se desarrolló en 1936 con la cepa 17D y es utilizada ampliamente para la protección de viajeros que se dirigen a áreas endémicas, inmunizar infantes en áreas endémicas, así como respuesta cuando ocurre un brote<sup>39</sup>. En Costa Rica, mediante el decreto ejecutivo número 39997-S-G-SP-RE del año 2016, se modificaron los requisitos para la entrada al país de personas proveniente de zonas geográficas con riesgo de transmisión. Las personas residentes en Costa Rica que viajen a zonas de riesgo deben vacunarse al menos diez días antes de salir del país, así como las personas extranjeras que hayan estado al menos 6 días en zonas de riesgo<sup>45</sup>. En el brote 2017-2018 en Brasil, destacan 11 personas extranjeras, las cuales no se encontraban vacunadas y contrajeron el virus durante sus vacaciones. Esto evidencia la importancia de las políticas de vacunación<sup>43</sup>.

La vacuna se ha asociado a diversos efectos secundarios, entre ellos, y el más grave, la enfermedad neurológica. Estos casos son extremadamente raros (0.4-0.8 reportados por cada 100000 en los Estados Unidos)<sup>46</sup>. Aproximadamente dos tercios manifestaron meningitis o encefalitis causada por el virus, los demás presentaron evidencia radiológica de desmielinización<sup>47</sup>. Generalmente, cursan con una recuperación completa. Los efectos secundarios se asocian a personas de edad avanzada o con algún grado de inmunosupresión<sup>46</sup>.

Otro medio de transmisión viral que se ha reportado luego de la vacunación, es a través de la leche materna. Dos casos se presentaron en Brasil luego de una vacunación masiva de la población <sup>47</sup>. Uno de los casos corresponde a un infante de 38 días, el cual inicia con postración, fiebre y convulsiones tónico-clónicas. Debido a estos casos no se recomienda la vacunación de madres que estén en periodo de lactancia hasta que el niño tenga 6 meses de edad; en caso de que la vacunación sea necesaria, se recomienda utilizar otros medios para alimentar al niño (bancos de leche materna) <sup>41,47</sup>.

### **Virus de San Luis**

El virus de la encefalitis de San Luis (ESLV) es uno de los responsables de causar enfermedad febril en humanos <sup>48</sup>. Los casos más severos presentan fiebre, disfunción neurológica, alteración de la conciencia, encefalitis o meningoencefalitis <sup>49,50</sup>.

El ESLV es considerado endémico en todo América debido a que se han reportado casos desde Canadá hasta Argentina <sup>3,49-53</sup>. Con base en el gen de la envoltura viral, se ha clasificado en 8 linajes y 5 subtipos. Los genotipos I y II se encuentran mayoritariamente en Norte América, mientras que los genotipos III al VIII se han encontrado en Centro y Suramérica <sup>54</sup>.

El ciclo de transmisión es mantenido por mosquitos vectores del género *Culex* spp. y aves del orden passeriformes y columbiformes como amplificadoras. Los seres humanos y otros mamíferos son hospederos accidentales <sup>55</sup>. Los equinos funcionan como centinelas debido a que generan anticuerpos, pero no presenta signos clínicos. Sin embargo, un reporte en Minas Gerais, Brasil, caracterizó un aislamiento obtenido de un caballo con enfermedad neurológica, por lo tanto, debe ser considerado como un agente diferencial de otros virus que causen encefalitis equinas <sup>56</sup>.

Los casos de encefalitis se han presentado mayormente en Norteamérica. En contraste, en las regiones de Centro y Suramérica, solo se ha reportado un brote asociado con enfermedad neurológica en Córdoba, Argentina, en el año 2005 <sup>53</sup>. El informe final contabilizó un total de 47 personas seropositivas confirmadas por medio del ensayo de reducción de placas (PRNT). Nueve personas fallecieron, seis de los cuales eran adultos mayores <sup>53</sup>. Luego de este reporte en el año 2009, en la provincia de Buenos Aires, se presentó un caso aislado de enfermedad neurológica en un adulto mayor durante un brote de dengue <sup>49</sup>. En Mato Grosso, Brasil, entre los años 2011-2012, se presentó un brote de dengue en la región. En este caso se encontraron tres pacientes con coinfecciones con DENV 1, DENV 4 y ESLV <sup>51</sup>. En el caso de Norteamérica, entre los años 2007-2016, el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), reportó 95 casos asociados a ESLV en humanos en los Estados Unidos, de los cuales 22 presentaron síntomas varios y 73 presentaron enfermedad neuroinvasiva con 5 muertes asociadas. Los estados sureños son los que presentan mayor cantidad de casos <sup>57</sup>. La enfermedad está asociada a adultos mayores (mayores de 60 años) y personas inmunocomprometidas. En esta población, la tasa de mortalidad por enfermedad neuroinvasiva puede llegar a un 20% <sup>49</sup>.

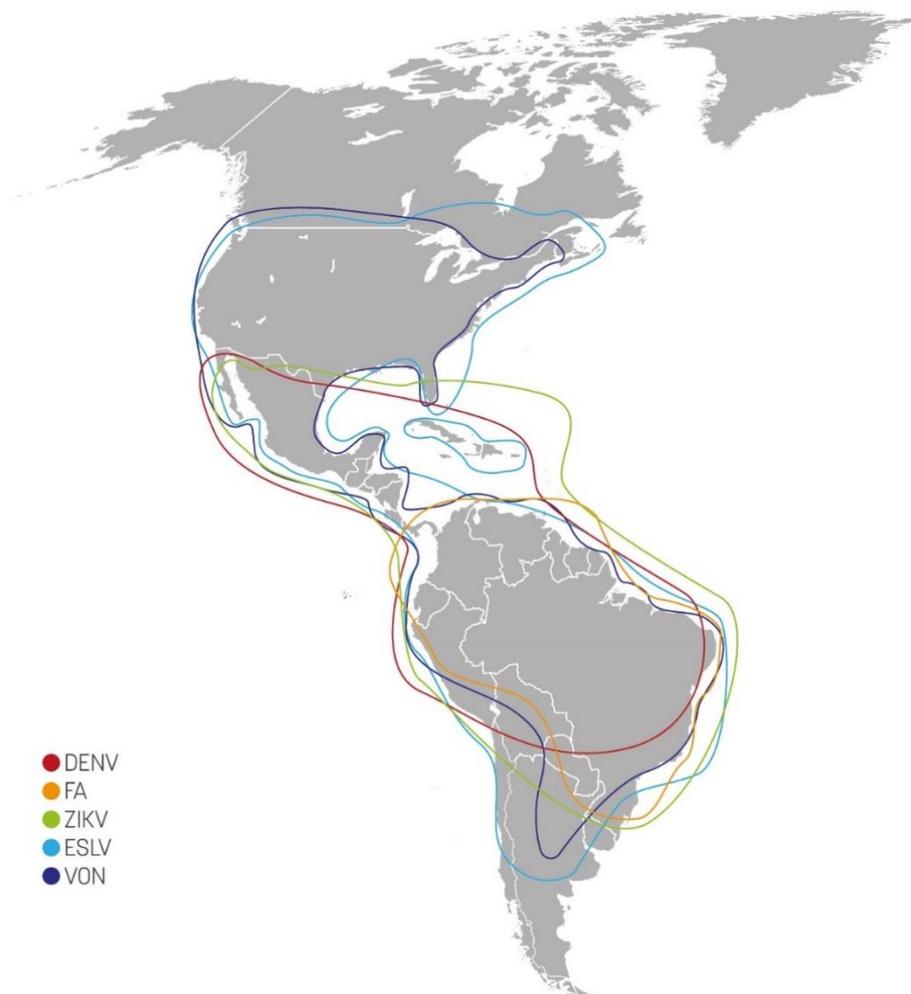
En Costa Rica, el único estudio que se conoce de prevalencia de anticuerpos contra ESLV se realizó en perezosos de dos dedos (*Choloepus hoffmanni*) (n=16) y tres dedos (*Bradypus variegatus*) (n=26) en la zona de Barra del Parímina y Upala. Los animales eran de vida

libre, y se evaluaron por un periodo de 3 años. De estos animales, el 42% presentaban anticuerpos para ESLV detectados por PRNT <sup>15</sup>.

### Figura 1

Mapa de la distribución de los flavivirus en América abordados en esta revisión <sup>7-9</sup>

Distribución de Flavivirus en América



## **Alfavirus**

Los alfavirus poseen ciclos endémicos de transmisión y ocasionalmente pueden ser transmitidos a seres humanos o a animales domésticos. Los alfavirus del Viejo Mundo (Ross River, Chikungunya y Sindbis) se caracterizan por fiebre, petequias y poliartritis <sup>58</sup>. Las encefalitis equinas (EEE, EEO, y EEV) están restringidas al continente americano en donde son endémicas y se encuentran asociadas a causar encefalomielitis en humanos y animales <sup>59,60</sup>.

Los virus EEE y EEV son los alfavirus de mayor riesgo para la salud pública. Después del virus del dengue, se consideraban en el segundo lugar como arbovirus de importancia, previo a la aparición del zika en América <sup>61</sup>. Los virus de las encefalitis equinas, a pesar de estar relacionados, son antigénica y genéticamente diferentes <sup>59</sup>. Cuando los síntomas neurológicos son evidentes, la tasa de mortalidad ronda el 90%, tanto en humanos como en equinos, especialmente en EEE <sup>6</sup>.

### **Encefalitis equina venezolana**

Los virus de la EEV es un complejo que comprende un grupo de subtipos virales, los cuales dan reacción cruzada entre ellos. Actualmente, existen seis subtipos (I-IV) <sup>59</sup>. El subtipo I posee diferentes variantes (IAB, IC, ID, IE y IF). Los subtipos IAB y IC son los responsables de causar brotes de enfermedad en humanos y equinos <sup>62</sup>. En el caso del subtipo I, las variables D-F y los subtipos II-IV se consideran cepas enzoóticas/endémicas con circulación continua en la selva <sup>63</sup>. Con excepción del subtipo II, el cual solo se ha reportado en Florida, los diferentes subtipos están distribuidos por todo Centro y Suramérica<sup>64</sup>. El virus posee un ciclo enzoótico en el cual circula entre mosquitos especialmente *Culex (Melanoconion)* y roedores del género *Sigmodon* spp. (ratón algodónero) y *Proechimys* spp. (ratón espinoso)<sup>59,63,65</sup>.

El primer caso de EEV se reportó en Venezuela en 1938 <sup>59</sup>. En Panamá, los primeros casos se reportaron en el año 1961 <sup>66</sup>. Actualmente, nuevos casos continúan diagnosticándose año con año en ese país, tanto en humanos como en equinos. La tasa de mortalidad en seres humanos ronda un 10% <sup>66</sup>. En el presente año, solo se ha realizado un diagnóstico positivo en la provincia de Guanacaste. Este y todos los diagnósticos descritos anteriormente se realizaron mediante ELISA de captura para IgM <sup>67</sup>

En el caso de los equinos, los síntomas inician entre los días 1 y 3 posinfección. La presentación clínica se caracteriza por una fiebre inicial muy alta, pérdida de apetito y depresión en la cual se puede o no presentar signos neurológicos (pérdida de conciencia, somnolencia, reflejos anormales e incoordinación) <sup>62</sup>. En la segunda fase, la cual se desarrolla entre los días 6 y 7 posinfección, la temperatura corporal vuelve a la normalidad e inician los síntomas neurológicos más severos como pérdida de visión, deambulación en círculos, apoyo de la cabeza contra una superficie, marcha atáxica, parálisis, entre otras. En esta etapa la mortalidad ronda entre el 75-80% <sup>62</sup>. Las altas viremias en equinos permiten el paso del virus a los mosquitos, lo que puede provocar transmisión a humanos y otros mamíferos <sup>59,64</sup>.

Los seres humanos presentan una sintomatología similar a los equinos, la cual inicia entre los días 1 y 3 posinfección con síntomas inespecíficos como fiebre, dolor de cabeza, malestar generalizado, lagrimeo, dolor retroocular, vómitos y diarrea <sup>68</sup>. Entre un 5-10% de los pacientes pueden complicarse hasta presentar síntomas neurológicos, lo cual eleva la mortalidad a un 14%. Las manifestaciones neurológicas inician entre el día 6 y 7 posinfección <sup>61</sup>. Los pacientes que sobreviven pueden quedar con secuelas neurológicas <sup>59</sup>.

### **Encefalitis equina del este**

La EEE se aisló por primera vez en equinos de Virginia y Nueva Jersey, Estados Unidos, en el año 1933; actualmente se le considera endémico en toda la Costa Este norteamericana <sup>2</sup>. El ciclo primario ocurre entre mosquitos *Culiseta melanura* que se alimenta principalmente de aves <sup>60</sup>. Sin embargo, el principal vector para los humanos y equinos es *Aedes* spp. *Coquillettidia* spp. y otras especies de *Culex* que tienden a alimentarse de aves y mamíferos <sup>65</sup>. La variante asociada con casos en Norteamérica y el Caribe es el tipo I, la cual se encuentra altamente distribuida en áreas forestales tropicales <sup>6,60</sup>.

La alta mortalidad y las severas secuelas neurológicas en los pacientes hacen a este virus un importante patógeno humano <sup>2</sup>. La tasa de mortalidad en seres humanos varía entre un 50 a un 70%, lo que lo sitúa como uno de los virus más virulentos. Luego de un periodo de incubación entre 4 y 10 días, inician los síntomas: fiebre, dolor muscular y dolor de cabeza <sup>2</sup>. La enfermedad puede progresar hacia encefalomiелitis, fiebre, dolor de cabeza, vómito, síntomas respiratorios, leucocitosis, hematuria, convulsiones y coma <sup>6</sup>. Más de la mitad de los sobrevivientes sufren secuelas neurológicas permanentes <sup>2</sup>. El virus también puede causar enfermedad en cánidos, algunas especies de aves y équidos. A los equinos se les considera centinelas debido a que no crean las viremias para perpetuar el ciclo, pero son los primeros en verse afectados <sup>6</sup>.

En el presente año, en Costa Rica, se han reportado dos casos de EEE en equinos diagnosticados por medio de ELISA de captura (IgM) por el Laboratorio de Virología de la Universidad Nacional. El reporte se dio en Abangares, Guanacaste y, en este caso, uno de los animales falleció <sup>69</sup>.

### **Madariaga**

El virus de Madariaga (MADV) es una variante geográfica del virus de la EEE; concretamente, reúne la variantes suramericanas (linaje II, III y IV) <sup>60</sup>. En Panamá, en mayo del año 2010 al inicio de la época lluviosa, se presentó un brote de EEV junto con MADV <sup>70</sup>. Un total de 13 casos en seres humanos y 50 en equinos fueron diagnosticados con EEE (Madariaga) en la provincia del Darién <sup>70,71</sup>. En un estudio posterior en estas zonas, se identificó que la seroprevalencia para MADV en personas era de un 19.4% y para EEV de un 33.3%. En el caso de los equinos, un 29.4% fueron seropositivos para para el virus de la EEV <sup>66</sup>

En el año 2016, en Venezuela, una niña de 12 años se reportó positiva para MADV. Ella presentaba debilidad, dolor de cabeza, malestar generalizado, fiebre y náuseas. Además, presentaba exantema máculopapular. La paciente se recuperó cinco días después de la hospitalización <sup>72</sup>. La distribución etaria de los casos reportados se asocia a niños menores a los 10 años, a diferencia de la EEE, la cual se ha reportado en todas las edades <sup>70,72</sup>.

## Encefalitis equina del oeste

El virus de la EEO se describió por primera vez en 1930 en California. El virus es mantenido en su ciclo selvático entre las aves, especialmente las del orden passeriformes y el vector *Cx. tarsalis*, el cual está asociada con zonas de agricultura. La transmisión a los equinos y a los humanos se da por *Ochlerotus melanimon*, *Aedes dorsalis* y *Ae. campestris*<sup>64</sup>. Este tipo de encefalitis no se ha reportado aún en Centroamérica<sup>6</sup>.

Desde el año 2008, en EE. UU., como parte de la vigilancia epidemiológica, el virus no se ha detectado en muestras de pools de mosquitos<sup>6</sup>. El último caso por EEO en humanos se reportó en Uruguay en el año 2011<sup>6</sup>. Los casos de fatalidad en humanos se estiman entre un 3 -7%. Los síntomas son inespecíficos con fiebre, dolor de cabeza, náuseas, vómito, anorexia y malestar generalizado. Las personas que sobreviven tienden a tener secuelas, especialmente los niños menores a un año<sup>6</sup>.

## Mayaro

El virus de Mayaro (MAYV) se aisló por primera vez en la isla de Trinidad en el año de 1954 luego de un brote de enfermedad febril en seres humanos<sup>73</sup>. Posterior a estos primeros casos, hubo eventos esporádicos en Bolivia y Brasil con pocos casos asociados<sup>74</sup>. En el año 2010, en Venezuela, se da el mayor brote reportado con 77 personas sintomáticas de los cuales se pudo comprobar la presencia de anticuerpos (IgM) en 19 de ellos<sup>58</sup>. Más recientemente, en Haití, en el año 2015, se presenta el caso de un niño de ocho años de edad el cual resulta positivo por medio de RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real) a DENV-1 y a MAYV<sup>75</sup>. En países como Colombia, Ecuador, Perú y Surinam, se ha encontrado evidencia serológica<sup>76</sup>.

El MAYV se ha identificado en la Amazonia y en las regiones tropicales de Suramérica donde es transmitido por mosquitos del género *Haemagogus* spp.; se cree que el ciclo lo componen primates no humanos y aves migratorias, sin embargo, no hay certeza de esto<sup>74</sup>. Actualmente, se reconocen tres genotipos diferentes: el D, N y el L. El genotipo D se ha descrito en todos los países donde se ha reportado MAYV, mientras que la variante L solo se ha encontrado en Brasil; en el caso de la variante N, se ha encontrado en Perú.<sup>4</sup>

Los síntomas, en humanos, incluyen fiebre, exantema en piernas y brazos, dolor de cabeza, artralgias, dolor retroocular, fotofobia, vómito, diarrea, entre otros<sup>77</sup>. Normalmente duran entre 3 y 5 días; algunos pacientes quedan con dolores articulares hasta por un año<sup>4</sup>. Los seres humanos desarrollan viremias con una duración aproximada de 3 días y alcanzan títulos similares a los reportados en PNHs, por lo que se ha propuesto que pueden servir como amplificadores e iniciar un ciclo urbano donde los mosquito *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* funcionen como vectores<sup>76,78</sup>. El contagio del virus está asociado mayormente a personas que trabajan en los bosques o cazadores<sup>77</sup>.

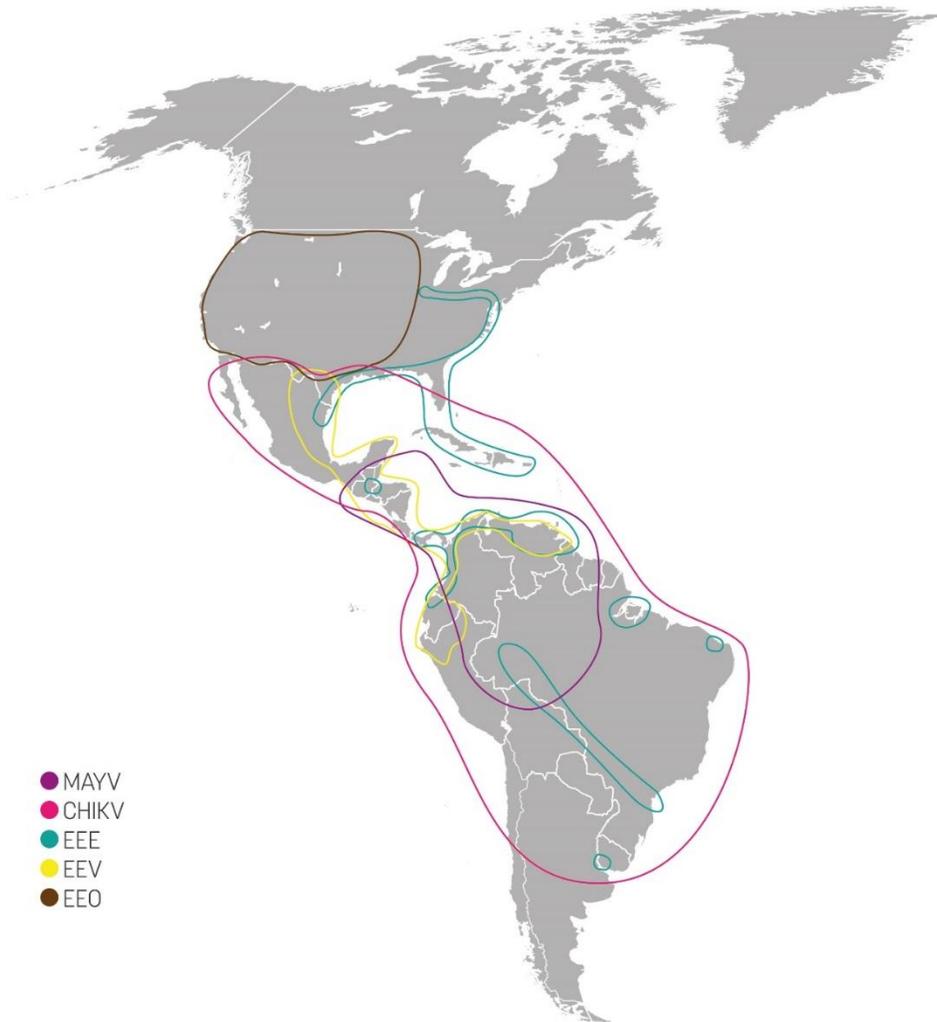
Las regiones tropicales poseen un alto riesgo de un brote por el MAYV, el cual puede pasar desapercibido por cocirculación con otros virus como el CHIKV y el DENV, esto debido a la similitud de los síntomas<sup>79</sup>. Un ejemplo de esto ocurrió en Brasil: en un estudio de 604 pacientes con enfermedad febril con menos de cinco días de evolución, analizados con RT-PCR para detectar la región NSP común a todos los alfavirus, se obtuvo que quince de los pacientes fueron positivos para el MAYV, mientras que 12 fueron positivos también para el

DENV-4<sup>80</sup>. Otro estudio en Brasil reporta un panorama similar. En este caso, 206 pacientes que se habían diagnosticado como positivos al DENV con base en los signos clínicos, 160 fueron negativos, mientras que 38 muestras fueron positivas para el DENV-1, dos para el DENV-4 y seis para el MAYV<sup>81</sup>. Esto evidencia la importancia de un diagnóstico diferencial en caso de enfermedad febril.

### Figura 2

Mapa de la distribución de los alfavirus en América abordados en esta revisión<sup>6</sup>

Distribución de Alfavirus en América



## Diagnóstico

El traslape de rangos geográficos entre los alfa y los flavivirus, así como la similitud de los signos clínicos, hacen el diagnóstico clínico todo un reto <sup>66</sup>. Muchos de los diagnósticos se realizan mediante un ELISA que detecta la presencia IgM en suero o líquido cefalorraquídeo (LCR), según sea la clínica <sup>82</sup>. Sin embargo, en el caso de las muestras de suero, el ELISA de IgM presenta solamente un diagnóstico presuntivo debido a la reacción cruzada que ocurre con otros alfa y flavivirus <sup>40</sup>. En casos de encefalopatías virales, el LCR es la muestra de escogencia debido a que evidencia una infección aguda <sup>68</sup>.

La identificación de anticuerpos en la ausencia de un patógeno es ventajosa especialmente cuando la viremia es corta o muy baja y no permite que el agente sea identificado por métodos moleculares como un RT-PCR <sup>82</sup>. Sin embargo, la reacción cruzada en virus que están muy relacionados como los alfa y los flavivirus, que además causan síntomas clínicos muy similares y cocirculan en las mismas regiones, proponen un reto al diagnóstico <sup>5</sup>. Muchas veces, el diagnóstico del DENV se basa en los síntomas clínicos y en información epidemiológica, lo que podría ocasionar un mal diagnóstico si el cuadro es causado por otro arbovirus y la incidencia de otros virus podría ser mayor a la que se tiene conocida hasta el momento <sup>81</sup>.

Debido a la reacción cruzada, se recomienda el uso de la técnica de reducción de placas, la cual se considera la prueba de oro debido a su mayor especificidad comparada con el ELISA. Sin embargo, para realizar esta prueba se requieren laboratorios especializados y su ejecución tiene una duración de 4-6 días <sup>62</sup>. Además, para algunos de estos virus se requiere de un laboratorio de bioseguridad tipo 3.

La reciente introducción de virus quiméricos, en los cuales se utilizan los genes que codifican para la premembrana y la envoltura del virus a analizar como por ejemplo San Luis construidos sobre el virus de la vacuna de la fiebre amarilla (17D), es una nueva estrategia muy útil y segura debido a que se pueden utilizar en condiciones de bioseguridad tipo 2 <sup>82</sup>. Por otro lado, el uso de técnicas moleculares proporciona información precisa del agente en cuestión. Sin embargo, poseen sus limitaciones especialmente en infecciones, en las cuales las viremias no son muy altas o no están presentes en los primeros días <sup>61,65,77</sup>. Debido a esto, se recomienda el uso de ambas técnicas para lograr un diagnóstico certero <sup>4</sup>. Los métodos moleculares deben ir acompañados por métodos serológicos que diagnostiquen la fase aguda y convaleciente en sueros pareados <sup>77</sup>.

## Prevención

La prevención contra las arbovirosis se basa en el control y reducción de la exposición a vectores, así como la vacunación cuando esté disponible. Las vacunas registradas ante el SENASA son exclusivas para equinos (EEE, EEV, EEO, VON), además, la disponibilidad es limitada. En el caso del EEV, SENASA cuenta con una vacuna que es una cepa atenuada de TC-83, la cual es utilizada previo a una confirmación de un caso positivo cercano. Esta cepa induce inmunidad y protección en equinos, sin embargo, causa efectos adversos. Esta vacuna ya no se permite en los Estados Unidos <sup>64</sup>. En el caso de seres humanos, la única vacuna que se encuentra disponible es la de la FA, en el caso de los otros arbovirus no se cuenta con vacunas aprobadas para humanos <sup>39</sup>.

Por otro lado, la falta de terapéutica específica y carencia de vacunas, tanto en humanos con en animales, para la mayoría de las enfermedades remarca la necesidad de instruir a la población sobre las medidas de protección personal y ambiental, para disminuir la exposición a los vectores. Las recomendaciones son el uso de repelente, mosquitero, manga larga y pantalón largo, utilizar mayas protectoras en las ventanas y la limpieza de contenedores que puedan mantener agua estancada <sup>83</sup>.

## Discusión

La gran biodiversidad en los ambientes tropicales propicia la circulación de diferentes arbovirus de importancia en la salud humana y animal <sup>64</sup>. Cuanto mayor sea el conocimiento que tengamos de aspectos como la presencia e introducción de nuevos vectores, la interacción del vector-hospedero, ciclos de vida y la dependencia climática, se podrán tomar medidas necesarias para tratar de prevenir y controlar los brotes de enfermedades causadas por estos virus.

Las regiones tropicales poseen un alto riesgo de presentar brotes por alguno de los patógenos descritos anteriormente. Estos brotes pueden pasar desapercibidos por otros virus como el CHIK y el DENV debido a la cocirculación espacio-temporal y a la similitud de los síntomas<sup>79</sup>. Como se describió anteriormente, esta situación se evidenció en los casos reportados en Brasil donde los pacientes se diagnosticaron como casos del DENV <sup>80,81</sup>.

Finalmente, el aumento en la circulación de estos virus señala la necesidad de fortalecer la vigilancia de diversos agentes febriles con o sin manifestaciones neurológicas; además, se debe realizar la investigación epidemiológica de los casos sospechosos o detectados para orientar las estrategias de control vectorial y conocer el verdadero efecto del agente a la salud. Esta vigilancia se debe realizar por diferentes profesionales de la salud como veterinarios, microbiólogos, profesionales en salud pública, epidemiología, expertos en control de vectores y médicos. Estos últimos serán los que se enfrentarán en primera línea a los pacientes sospechosos de infección por alguna de estas virosis. Este trabajo intra e interdisciplinario facilita la comprensión de estas enfermedades desde diferentes aristas, así como tener alertas tempranas por parte de los veterinarios cuando estos diagnostiquen casos en equinos. La comunicación asertiva entre los diferentes entes de salud también permite el establecimiento de medidas de control (vacunación de equinos en el caso de EEV) y aumento de la vigilancia epidemiológica en humanos.

## Referencias

1. Vasconcelos PFC, Calisher CH. Emergence of human arboviral diseases in the Americas, 2000–2016. *Vector-Borne Zoonotic Dis* 2016; 16: 295–301.
2. Armstrong P, Andreadis T. Eastern equine encephalitis virus- old enemy, new threat. *N Engl J Med* 2013; 368: 1668–1670.
3. Hoyos-López R, Soto SU, Rúa-Uribe G, et al. Molecular identification of saint louis encephalitis virus genotype IV in Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2015; 110: 719–725.
4. De Figueiredo MLG, Figueiredo LTM. Emerging alphaviruses in the americas:

- Chikungunya and mayaro. *Rev Soc Bras Med Trop* 2014; 47: 677–683.
5. Wesula Olivia L, Obanda V, Bucht G, et al. Global emergence of *Alphaviruses* that cause arthritis in humans. *Infect Ecol Epidemiol* 2015; 5: 29853.
  6. Aréchiga-Ceballos N, Aguilar-Setién A. Alphaviral equine encephalomyelitis (Eastern, Western and Venezuelan). *Rev Sci Tech* 2015; 34: 491–501.
  7. Mackenzie JS, Gubler DJ, Petersen LR. Emerging flaviviruses: The spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses. *Nat Med* 2004; 10: S98–S109.
  8. Weaver SC, Charlier C, Vasilakis N, et al. Zika, Chikungunya, and Other Emerging Vector-Borne Viral Diseases. *Annu Rev Med* 2018; 69: 395–408.
  9. Elizondo-Quiroga D, Elizondo-Quiroga A. West Nile virus and its theories, a big puzzle in Mexico and Latin America. *J Glob Infect Dis* 2013; 5: 168.
  10. INCIENSA. Informe de vigilancia basada en laboratorio. 2018; 1–19.
  11. SENASA. SENASA, <http://www.senasa.go.cr/informacion/centro-de-informacion/informacion/estado-sanitario/boletines-epidemiologicos> (2018).
  12. Aguilar P V, Estrada-franco JG, Navarro-lopez R, et al. Hidden under the dengue umbrella. *Future Virol* 2011; 6: 721–740.
  13. Solomon T. Flavivirus encephalitis. *N Engl J Med* 2004; 351: 370–8.
  14. Organización Panamericana de la Salud. 100 años de salud Costa Rica Siglo XX. 2003; 322.
  15. Medlin S, Deardorff ER, Hanley CS, et al. Serosurvey of selected arboviral pathogens in free-ranging, two-toed sloths (*Choloepus hoffmanni*) and three-toed sloths (*Bradypus variegatus*) in Costa Rica, 2005–07. *J Wildl Dis* 2016; 52: 883–892.
  16. Corrales-Aguilar E, Hun-Opfer L. Nuevas perspectivas sobre la patógenesis del dengue. *Acta Med Costarric* 2012; 54: 75–85.
  17. Corrales-Aguilar E, Soto-Garita C. El virus del Zika. *Rev del Col Microbiólogos y Químicos Clínicos Costa Rica* 2016; 22: 2–6.
  18. Mostashari F, Bunning ML, Kitsutani PT, et al. Epidemic West Nile encephalitis, New York, 1999: Results of a household-based seroepidemiological survey. *Lancet* 2001; 358: 261–264.
  19. Murray KO, Mertens E, Desprès P. West Nile virus and its emergence in the United States of America. *Vet Res* 2010; 41: 1–14.
  20. Lanciotti RS, Roehrig JT, Deubel V, et al. Origin of the West Nile Virus responsible for an outbreak of encephalitis in the northeastern United States. *Science* (80-) 1999; 286: 2333–2337.
  21. Komar N, Clark GG. West Nile virus activity in Latin America and the Caribbean. *Rev Panam Salud Pública* 2006; 19: 112–117.

22. Wilson AJ, Morgan ER, Booth M, et al. What is a vector? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2017; 372: 1–11.
23. Colpitts TM, Conway MJ, Montgomery RR, et al. West Nile virus: Biology, transmission, and human infection. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25: 635–648.
24. Huang ZYX, de Boer WF, van Langevelde F, et al. Species' life-history traits explain interspecific variation in reservoir competence: A possible mechanism underlying the dilution effect. *PLoS One* 2013; 8: 1–6.
25. Komar N, Langevin S, Hinten S, et al. Experimental infection of North American birds with the New York 1999 strain of West Nile Virus. *Emerg Infect Dis J* 2003; 9: 311.
26. Stiles G, Skutch A. *Guía de Aves de Costa Rica*. Cornell University press, 2007.
27. Morales-Betoulle ME, Komar N, Panella NA, et al. West Nile Virus ecology in a tropical ecosystem in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 88: 116–126.
28. Hayes EB, Sejvar JJ, Zaki SR, et al. Virology, pathology, and clinical manifestations of West Nile virus disease. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1174–1179.
29. Watson JT, Pertel PE, Jones RC, et al. Clinical characteristics and functional outcomes of West Nile fever. *Ann Intern Med* 2004; 141: 360–365.
30. Murray KO, Garcia MN, Rahbar MH, et al. Survival analysis, long-term outcomes, and percentage of recovery up to 8 years post-infection among the Houston West Nile virus cohort. *PLoS One* 2014; 9: 3–10.
31. Trock SC, Meade BJ, Glaser AL, et al. West Nile virus outbreak among horses in New York State, 1999 and 2000. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 745–747.
32. Hobson-Peters J, Arévalo C, Cheah WY, et al. Detection of antibodies to West Nile Virus in horses, Costa Rica, 2004. *Vector-Borne Zoonotic Dis* 2011; 11: 1081–1084.
33. SENASA. Reporte de estado de Salud Animal Sem 47, <http://www.senasa.go.cr/informacion/centro-de-informacion/informacion/estado-sanitario/boletines-epidemiologicos> (2009).
34. SENASA. *Informe sobre caso confirmado de Virus del Oeste del Nilo en un emú en la Región Pacífico Central*. Heredia, 2013.
35. Ebel GD, Dupuis AP, Nicholas D, et al. Detection by enzyme-linked immunosorbent assay of antibodies to West Nile virus in birds. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 979–982.
36. Vargas M. *El mosquito un enemigo peligroso (Diptera: Culicidae)*. San José: Editorial Universidad de Costa Rica, 1998.
37. Leucocelaenus H, Potentially OM, With A, et al. Haemagogus Leucocelaenus and Other Mosquitoes Potentially. *J Am Mosq Control Assoc* 2016; 32: 329–332.
38. Vasconcelos PF da C. Yellow fever in Brazil: thoughts and hypotheses on the emergence in previously free areas. *Rev Saude Publica* 2010; 44: 1144–1149.

39. Monath TP, Vasconcelos PFC. Yellow fever. *J Clin Virol* 2015; 64: 160–173.
40. Beasley DWC, McAuley AJ, Bente DA. Yellow fever virus: Genetic and phenotypic diversity and implications for detection, prevention and therapy. *Antiviral Res* 2015; 115: 48–70.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Transmission of Yellow Fever Vaccine Virus Through Breast-Feeding — Brazil, 2009. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2010; 59: 125–150.
42. Santo E, Cunha MS, Guerra JM, et al. Outbreak of Yellow Fever among nonhuman primates, Espirito Santo, Brazil, 2017. *Emerg Infect Dis* 2017; 23: 10–13.
43. PAHO/WHO. *Epidemiological Update Yellow Fever*. 2018.
44. Moreira-Soto A, Torres MC, Lima de Mendonça MC, et al. Evidence for multiple sylvatic transmission cycles during the 2016-2017 Yellow Fever virus outbreak, Brazil. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 1019.e1-1019.e4.
45. Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica. Alcance N ° 189. 2016.
46. Guimard T, Minjolle S, Polard E, et al. Incidence of Yellow Fever vaccine-associated neurotropic disease. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 81: 1141–1143.
47. Traiber C, Amaral PC, Ritter VRF, et al. Infant meningoencephalitis probably caused by Yellow Fever vaccine virus transmitted via breastmilk. *J Pediatr (Rio J)* 2011; 87: 269–272.
48. Hartmann CA, Vikram HR, Seville MT, et al. Neuroinvasive St. Louis Encephalitis Virus Infection in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2017; 17: 2200–2206.
49. Lopez H, Neira J, Morales MA, et al. Encefalitis por virus de San Luis en la ciudad de Buenos Aires durante el brote de Dengue 2009. *Med (Buenos Aires)* 2010; 70: 247–250.
50. Chiu CY, Coffey LL, Murkey J, et al. Diagnosis of fatal human case of St. Louis encephalitis virus infection by metagenomic sequencing, California, 2016. *Emerg Infect Dis* 2017; 23: 1694–1698.
51. Borges L, Zuchi N, Serra OP, et al. Saint Louis Encephalitis Virus in Mato Grosso, Central-Western Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2015; 57: 215–220.
52. Vedovello D, Drumond BP, Marques RE, et al. First genome sequence of St. Louis encephalitis virus (SLEV) isolated from a human in Brazil. *Arch Virol* 2015; 160: 1189–1195.
53. Diaz LA, Ré V, Almirón WR, et al. Genotype III Saint Louis encephalitis virus outbreak, Argentina, 2005. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1752–1754.
54. Auguste AJ, Pybus OG, Carrington CVF. Evolution and dispersal of St. Louis encephalitis virus in the Americas. *Infect Genet Evol* 2009; 9: 709–715.

55. Maharaj PD, Bosco-Lauth AM, Langevin SA, et al. West Nile and St. Louis encephalitis viral genetic determinants of avian host competence. *PLoS Negl Trop Dis* 2018; 12: 1–17.
56. Mattar S, Komar N, Young G, et al. Seroconversion for West Nile and St. Louis encephalitis viruses among sentinel horses in Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011; 106: 976–979.
57. Centers for Disease Control and Prevention. Saint Louis Encephalitis, <https://www.cdc.gov/sle/technical/epi.html>.
58. Auguste AJ, Liria J, Forrester NL, et al. Evolutionary and ecological characterization of mayaro virus strains isolated during an outbreak, Venezuela, 2010. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 1742–1750.
59. Forrester NL, Wertheim JO, Dugan VG, et al. Evolution and spread of Venezuelan equine encephalitis complex alphavirus in the Americas. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11: 1–19.
60. Arrigo NC, Adams AP, Weaver SC. Evolutionary patterns of Eastern Equine Encephalitis Virus in North versus South America suggest ecological differences and taxonomic revision. *J Virol* 2010; 84: 1014–1025.
61. Mun AE. Venezuelan Equine Encephalitis in a teenager. *Pediatr Emerg Care* 2012; 28: 372–375.
62. Taylor KG, Paessler S. Pathogenesis of Venezuelan equine encephalitis. *Vet Microbiol* 2013; 167: 145–150.
63. Carrara A-S, Gonzales G, Ferro C, et al. Venezuelan equine encephalitis virus infection of spiny rats. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 663–669.
64. Chapman GE, Baylis M, Archer D, et al. The challenges posed by equine arboviruses. *Equine Vet J* 2018; 50: 436–445.
65. Zacks M, Paessler S. Encephalitic alphaviruses. *Vet Microbiol* 2010; 140: 281–286.
66. Carrera JP, Bagamian KH, Travassos Da Rosa AP, et al. Human and equine infection with alphaviruses and flaviviruses in Panamá during 2010: A cross-Sectional study of household contacts during an encephalitis outbreak. *Am J Trop Med Hyg* 2018; 98: 1798–1804.
67. SENASA. Boletín epidemiológico, Enero 2018, <http://www.senasa.go.cr/informacion/centro-de-informacion/informacion/estado-sanitario/boletines-epidemiologicos>.
68. Quiroz E, Aguilar P V., Cisneros J, et al. Venezuelan equine encephalitis in Panama: Fatal endemic disease and genetic diversity of etiologic viral strains. *PLoS Negl Trop Dis* 2009; 3: e472.
69. SENASA. Boletín epidemiológico, Julio 2018, <http://www.senasa.go.cr/informacion/centro-de-informacion/informacion/estado->

- sanitario/boletines-epidemiologicos (2018).
70. Carrera J-P, Forrester N, Wang E, et al. Eastern Equine Encephalitis in Latin America. *N Engl J Med* 2013; 369: 732–744.
  71. García M, Cisneros J, Carrera J-P, et al. Madariaga Virus Infection Associated with a Case of Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Am J Trop Med Hyg* 2015; 92: 1130–1132.
  72. Blohm GM, Lednicky JA, White SK, et al. 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: 619–621.
  73. Anderson CR, Downs WG, Wattley GH, et al. Mayaro virus: a new human disease agent. II. Isolation from blood of patients in Trinidad. *Am J Trop Med Hyg* 1957; 6: 1012–6.
  74. Terzian ACB, Auguste AJ, Vedovello D, et al. Isolation and characterization of Mayaro virus from a human in Acre, Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 2015; 92: 401–404.
  75. Lednicky J, Beau De Rochars VM, Elbadry M, et al. Mayaro virus in child with acute febrile illness, Haiti, 2015. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 2000–2002.
  76. Muñoz M, Navarro JC. Virus Mayaro: un arbovirus reemergente en Venezuela y Latinoamérica. *Biomédica* 2012; 32: 288–302.
  77. Mackay IM, Arden KE. Mayaro virus: a forest virus primed for a trip to the city? *Microbes Infect* 2016; 18: 724–734.
  78. Wiggins K, Eastmond B, Alto BW. Transmission potential of Mayaro virus in Florida *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* mosquitoes. *Med Vet Entomol* 2018; 1–7.
  79. Hotez PJ, Murray KO. Dengue, West Nile virus, chikungunya, Zika—and now Mayaro? *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11: 1–5.
  80. Zuchi N, Da Silva Heinen LB, Dos Santos MAM, et al. Molecular detection of Mayaro virus during a dengue outbreak in the state of Mato Grosso, Central-West Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2014; 109: 820–823.
  81. da Silva Pessoa Vieira CJ, da Silva DJF, Barreto ES, et al. Detection of Mayaro virus infections during a dengue outbreak in Mato Grosso, Brazil. *Acta Trop* 2015; 147: 12–16.
  82. Mather S, Scott S, Temperton N, et al. Current progress with serological assays for exotic emerging/re-emerging viruses. *Future Virol* 2013; 8: 745–755.
  83. CDC. Prevention against WNV virus, <https://www.cdc.gov/westnile/prevention/index.html> (2018).