

“Trabajo de grado para aspirar al título de Médico Veterinario y Zootecnista”

Arteritis viral equina (revisión sistemática)

Karen Quiceno Cuartas

Stephania Ramírez Castrillón

Asesor

María Fernanda Londoño López

Universidad tecnológica de Pereira

Facultad de ciencias de la salud

Medicina veterinaria y zootecnia

Pereira

2018

Arteritis viral equina (revisión sistemática)

Karen Quiceno Cuartas¹; Stephania Ramírez Castrillon¹, María Fernanda Londoño López²

¹ estudiante de Medicina Veterinaria y Zootecnia Universidad Tecnológica de Pereira.

²medico veterinario especialista en laboratorio clínico veterinario y candidato a magister en biología molecular y biotecnología

Resumen

La Arteritis Viral Equina (AVE) es una enfermedad viral que afecta equinos, asnos, mulas y cabras, se caracteriza por generar grandes pérdidas económicas debido a la cantidad de abortos, trastornos respiratorios y neumonía en potros que se presentan, pero en la mayoría de los casos es asintomática. Se ha demostrado la presencia de la infección en países de Norteamérica, Europa, Australia, África, Centroamérica, Sudamérica y Asia. En Colombia aun es considerada como una enfermedad exótica a causa de las pocas investigaciones que se han realizado.

La Arteritis Viral Equina es una enfermedad de difícil diagnóstico, debido a la similitud con otras enfermedades y al desconocimiento que se tiene sobre la misma, por esta razón, se diagnostica de forma errónea o simplemente no se detecta la enfermedad. La recopilación de investigaciones de arteritis viral equina es esencial para tener un conocimiento actualizado y un fácil acceso a toda la información necesaria que permita tener un diagnóstico oportuno y así realizar programas de control para evitar la propagación de esta enfermedad.

Palabras claves: abortos, *Equartevirus*, equinos, enfermedad infecciosa, transmisión venérea, neumonía.

Abstract

Equine Viral Arteritis (EVA) is a viral disease that affects horses, donkeys, mules and goats, is characterized by generating large economic losses due to the number of abortions, respiratory disorders in adults and pneumonia in foals that occur, but in the Most cases are asymptomatic. The presence of the infection has been demonstrated in countries of North America, Europe, Australia, Africa, Central America, South America and Asia. In Colombia it is still considered an exotic disease because of the few investigations that have been carried out. Equine Viral Arteritis is difficult to diagnose, due to the similarity with other diseases and the lack of knowledge about it, for this reason, it is diagnosed erroneously or simply the disease is not detected. The collection of equine viral arteritis research is essential to have up-to-date knowledge and easy access to all the necessary information that allows timely diagnosis and control programs to prevent the spread of this disease.

Key words: Abortions, *Equartevirus*, equines, infectious disease, venereal transmission, pneumonia

Introducción

La arteritis viral equina es una enfermedad respiratoria y reproductiva en los equinos causada por el virus de la arteritis equina (EAV). Es considerada de distribución mundial y genera grandes pérdidas económicas debido a la presentación de abortos, enfermedad respiratoria, pérdida del desempeño deportivo y reproductivo (1). El virus, al tener la capacidad de persistir en sementales portadores es supervisado en muchos países para evitar su propagación(2).

Sin embargo, en Colombia aún es conocida como una enfermedad exótica. A pesar de las constantes importaciones que se realizan desde países endémicos a Arteritis Viral Equina como lo es Argentina, Brasil, Chile, entre otros, Colombia presenta poco interés a realizar investigaciones, a divulgar información encontrada, o da acceso a información desactualizada (3). Por lo tanto, muchas veces se efectúa diagnósticos completamente erróneos al no realizar pruebas específicas para tal enfermedad y por consiguiente no se efectúa un control adecuado.

La arteritis viral equina es una enfermedad infecciosa que afecta exclusivamente a équidos. Los caballos afectados se caracterizan por presentar sintomatología

respiratoria en potros y abortos en yeguas, pero en la mayoría de los casos es asintomática, razón por la cual ha sido diagnosticada de forma errónea o simplemente no se detecta la enfermedad (2). Es una enfermedad de amplia difusión mundial, se ha demostrado la presencia de la infección en países de Norteamérica, Europa, Australia, África, Centroamérica, Sudamérica y Asia(1). Para los países latinoamericanos los informes sanitarios frente a esta enfermedad se encuentran desactualizados siendo los últimos reportes en el año 2010. En la actualidad, Colombia cuenta con conexiones de importación de caballos con los países en los que está presente esta enfermedad; según el ICA en 2015 se importaron 428 equinos provenientes principalmente de Argentina, Bélgica, Estados Unidos, España y Panamá, es por esto que se establecieron fuertes controles para evitar el ingreso de ejemplares infectados provenientes de otros países. Sin embargo la entrada "ilegal" de los equinos a través de las fronteras como la de Venezuela, para eventos tales como ferias, exposiciones, festivales o para su uso como transporte, puede representar un gran riesgo de introducción de la enfermedad en el país (4).

Existen varias enfermedades que presentan un cuadro clínico similar como es el caso de la infección por herpesvirus equino tipos 1 y 4, influenza equina, anemia infecciosa equina, púrpura hemorrágica, entre otras (5),(6). Debido a esta similitud y al desconocimiento sobre la arteritis viral equina se hace difícil su diagnóstico es por esto que es necesario realizar una recopilación de investigaciones de arteritis viral equina para tener un conocimiento actualizado y un fácil acceso a toda la información necesaria que permita tener un diagnóstico oportuno y así realizar programas de control para evitar la propagación de esta enfermedad.

Objetivo general:

Recopilar información científica disponible sobre arteritis viral equina y su prevalencia en los países endémicos.

Objetivos específicos

- Determinar los principales países donde la arteritis viral equina es considerada una enfermedad endémica.

- Identificar los factores de riesgo de la introducción del virus desde los países donde la enfermedad es considerada endémica.
- Interpretar la importancia de la prevención de la entrada de esta enfermedad al país.
- Definir medidas de prevención y control para evitar la propagación de la enfermedad en Colombia.

Materiales y métodos

- Se buscó sistemáticamente la información científica sobre la Arteritis viral Equina.
- Se hizo una selección mediante criterios de exclusión e inclusión los artículos más relevantes para tener en cuenta en la revisión.
 - **Bases de datos:** Google Scholar, Pubmed, SciELO, Scimedirect, Scopus, Springer, Ebsco, Redalyc, BVS.
 - **Palabras claves:** *Arterivirus*, abortos, arteritis equina, neumonía en potros, *Arteriviridae*, enfermedades de transmisión sexual en equinos, enfermedad del ojo rosado en equinos, *Equartevirus*.
 - **Cuanto tiempo:** artículos desde el 2007
 - **Idioma:** inglés y español
- Se leyeron y seleccionaron los artículos más relevantes para la revisión.
- Se organizó la información encontrada

Marco teórico:

El virus de la arteritis equina (EAV) es el agente causante de la arteritis viral equina (EVA), una enfermedad respiratoria y reproductiva que se limita exclusivamente a los miembros de la familia Equidae. No se conoce su transmisión por medio de vectores, además no hay evidencia que el virus sea transmitido a los humanos. Esta enfermedad se caracteriza por causar trastornos respiratorios en adultos, abortos y neumonía en potros (3). Este virus fue descrito originalmente en 1953(7), se aisló por primera vez del pulmón de un feto abortado después de un extenso brote de enfermedad respiratoria y abortos en una granja de cría Standardbred cerca de Bucyrus, Ohio, USA(8).

El virus se distribuye ampliamente entre las poblaciones de équidos en todo el mundo(9), ha sido reportada en países de Norte y Suramérica, Europa, Asia, Australia y África con excepción de Islandia y Japón(3). La presencia de este virus ha sido reportada principalmente en Argentina, Estados Unidos y Canadá donde el virus ha causado pérdidas económicas sustanciales y es hoy uno de los principales patógenos de importancia veterinaria(10). En un estudio realizado por Nosetto y Etcheverrigaray para la detección de anticuerpos de Arteritis Viral Equina en Argentina en 1984 realizado en 250 muestras de sueros de equinos con una sintomatología similar a la enfermedad (65 muestras) y sin sintomatología aparente (185 muestras), se hallaron anticuerpos en un 9.2% de equinos de la raza American Trotter y mestizos, estos fueron detectados por medio de las técnicas serológicas de fijación del complemento, inmunofluorescencia indirecta y seroneutralización(11). A finales del año 1997 se empieza a realizar la contraprueba serológica en equinos y material reproductivo importado, en el mes de abril de 1998 es detectado un semen proveniente de Europa positivo. Las investigaciones epidemiológicas permitieron establecer la posibilidad de que el agente viral haya ingresado al establecimiento de cría a través de un equino que había sido importado en 1997 (12). En 1998 dos padrillos importados de Brasil resultan seropositivo y uno de ellos eliminaba virus en semen, este padrillo continuó dando servicio en el año 1999 y fue sacrificado en septiembre del 2000(13). Durante 2001-2002 se llevó a cabo una prueba serológica en sementales registrados en Argentina en más de 1774 reproductores, de los cuales 14 fueron positivos(14). En el año 2010 el SENASA Argentina decidió declarar la alerta sanitaria en todo el territorio nacional y la prohibición temporal de los movimientos de equinos en la provincia de Buenos Aires y Ciudad Autónoma de Buenos Aires, así como también los ingresos y egresos a dicho territorio, debido a la detección de casos clínicos de Arteritis Viral Equina (EVA) (15). En Francia se reportaron algunos casos en Grosbois en 1986 y Vincennes en 1994, pero fue durante el 2007 cuando se presentó un brote de arteritis viral equina de gran afectación en el país, con mortalidad e interrupción de la actividad económica. La inseminación artificial en caballos de tiro fue responsable de la propagación del virus(16). En Australia en el año 1988 se detectaron sementales con títulos de anticuerpos séricos que se les había permitido ingresar a Australia desde América del Norte a través de Nueva Zelanda(17). En España el primer brote de EAV

se llevó a cabo en 1992, en un establecimiento de equitación a 30 km de Barcelona, cuya población equina fue de 186 equinos estabulados en las instalaciones, de los cuales 31 presentaron signos clínicos(18). La arteritis viral equina fue diagnosticada por primera vez en el Reino Unido en 1993, el brote comenzó en un semental mestizo en el sur de Nottinghamshire y se diseminó a otras cinco instalaciones a través de semen refrigerado utilizado para inseminación artificial(19). En Brasil, el primer brote ocurrió en 1993 en la ciudad de Ibiuna, estado de São Paulo, en una finca donde se criaron caballos de la raza Mangalarga Paulista en donde a partir de pruebas de neutralización del suero se detectó la enfermedad. Varios estudios realizados en este país sugieren una baja tasa de seropositividad. Sin embargo, se debe considerar como un importante factor epidemiológico el intenso tránsito de animales para exposiciones, concursos y ferias (20). En los Estados Unidos, un porcentaje muy alto de equinos Standardbred (70% al 90%) y Saddlebred (8% al 25%), son seropositivos para EVA, en comparación con la población pura sangre donde la seroprevalencia es muy baja (<5,4%). La encuesta equina del Sistema Nacional de Monitoreo de la Salud de Estados Unidos de 1998 mostró que solo el 0.6% de la población estadounidense de Caballos Cuarto de Milla (AQH) era seropositiva a Arteritis Viral Equina, este porcentaje aumentó debido a el extenso brote de EVA en Estados Unidos entre 2006 y 2007, que afectó principalmente a esta raza(21). La Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), mediante el informe N° 36 Volumen 23 del 9 de septiembre del 2010, notificó la presencia de un foco positivo de Arteritis Viral Equina en Cinco Sauces (Tacuarembó, Uruguay) (22),(23). En este mismo año la OIE comunica la presencia de un caso de Arteritis Viral Equina en West Sussex Inglaterra,(24). Aunque en Colombia la Arteritis Viral Equina se encuentra en la lista de enfermedades exóticas, existen requisitos sanitarios para la importación de equinos destinados a actividades como reproducción y competencia con el fin de prevenir la introducción y propagación de esta enfermedad(25).

El virus de la arteritis viral equina pertenece al orden *Nidovirales*, familia *Arteriviridae*, género *Equartevirus*, según la última clasificación taxonómica de Virus (Comité Internacional de Taxonomía Viral – ICTV) desde el año 2016, (26),(27). Este tipo de virus posee la capacidad de establecer una infección persistente en su huésped, causando una viremia asintomática de por vida, persiste solo en el tracto reproductivo

de los sementales infectados (28). El virus de la arteritis viral equina es un virus envuelto con un genoma de ARN monocatenario positivo y son pleomórficos, las partículas presentan una superficie exterior lisa y los viriones contienen un núcleo de doble capa (29),(30). Este tipo de virus replican su genoma en el citoplasma de la célula utilizando la modificación de las membranas del huésped, en estructuras similares a orgánulos (31). Estos orgánulos especializados facilitan el ensamblaje y la función de la síntesis de ARN virales y también pueden retrasar o evitar la detección de intermediarios de ARN bicatenario (ARNds) de la replicación viral por parte del sistema inmune innato(32).

El virus de la Arteritis Viral Equina tiene aproximadamente de 12,704 a 12,731 pares de bases entre las diferentes cepas virales que incluyen 9 marcos abiertos de lectura (ORF), estos codifican 7 proteínas estructurales denominadas E, GP2, GP3, GP4, GP5, M y N. Los ORFs codifican las proteínas de membrana de la siguiente manera ORFs 2-5 codifican proteínas de membrana glicosilada (GP2-GP5) y una pequeña proteína no glicosilada (E), el ORF6 codifica una proteína de membrana no glicosilada (M), y ORF7 codifica la proteína de la nucleocápside (N) que empaqueta el ARN viral. Estudios previos también han identificado un área conservada en ORF 1b que codifica las proteínas no estructurales (nsp) 9-12(30),(33). Los ORFs 1a y b ocupan aproximadamente el 75% del genoma y ambos se traducen a poliproteínas, que luego se procesan extensivamente en 13 proteínas no estructurales (nsp1, nsp2, nsp3, nsp4, nsp5, nsp6, nsp7 α , β , nsp8, nsp9, nsp10, nsp11, nsp12), estas proteínas tienen un papel importante en la biogénesis del virión y crucial en el procesamiento de la poliproteína replicasa y la producción de ARN subgenómico, también tiene función en la formación del complejo de replicación (DMV), además de tener actividad enzimática desubiquitinante (34), (35).

Las proteína M, GP5 y la proteína E son las proteínas de envoltura más abundantes, las GP2, GP3 y GP4 son glicoproteínas de envoltura pequeña que existen en pocas cantidades en partículas del virus (8),(36),(37). La proteína E es fundamental para la producción de progenie infecciosa, pero es prescindible para el ensamblaje y liberación del virus (38). Las proteínas GP5, M y la proteína N son esenciales para la formación de partículas de EAV, se ha demostrado que la proteína no estructural *Equartevirus* 11 (nsp11) desempeña un papel esencial en la replicación viral (39). Las

proteínas de envoltura no son necesarias para la codificación de partículas virales, es decir que la ausencia de cualquiera de estas proteínas no inhibe la incorporación de genomas víricos ARN, no cambia la densidad flotante ni la apariencia microscópica del virus. La producción de virus viables altamente infectantes, requiere la formación de todas las proteínas estructurales mayores (N, GP5 y M) y menores (E, GP2, GP3 y GP4). Las proteínas menores son esenciales para la infectividad y pueden ser los principales determinantes del tropismo. De las proteínas mayores, las GP5 y la M pueden estar implicadas en la unión al receptor, y la liberación del virus (40). Los receptores para EAV no se han definido completamente, estudios indican que se adquieren a través de endocitosis dependiente de clatrina y luego se administra a compartimentos endosómicos ácidos. Después de la entrada y liberación en el citosol, el genoma de ARN de cadena superior no se recubre y se traduce en dos poliproteínas replicasa (pp1a y pp1ab) de 1.727 y 3.175 aminoácidos, respectivamente, quienes son codificadas por dos grandes marcos de lectura abiertos ORF 1a y ORF 1b a partir de las cuales se liberan las 13 proteínas no estructurales (nsps) mediante procesamiento autoproteolítico mediado por las proteasas virales, estas poliproteínas se unen en un complejo de replicación / transcripción unido a la membrana (RTC), esta replicación se hace mediante ARN polimerasa viral que copia el ARN genómico de sentido positivo en un ARN complementario de sentido negativo estas nuevas cadenas sirven como plantilla para nuevas cadenas de sentido positivo, (41) (42), (8),(43),(44), (45). Las subunidades codificadas-ORF 1a de la replicasa del *Nidovirus*, se le conocen dos funciones principales, en primer lugar, los dominios hidrófobos en la proteína *Equartevirus* ORF1a han demostrado mediar en la asociación a la membrana del complejo de replicación y para ser capaz de alterar dramáticamente la arquitectura de las membranas de la célula huésped, en segundo lugar, las regiones codificadas por ORF 1a de las poliproteínas de replicasa tienen actividad proteolítica (8).

La proteína N del *Equartevirus* se dirige al núcleo de las células infectadas, estando implicada en la modulación de las funciones del huésped, además cumple una función en el empaquetado y ensamblaje del ARN(43). Estas proteínas estructurales se expresan a partir de seis ARNs mensajeros virales subgenómicos, que forman un conjunto anidado de 30 coterminales y contienen una secuencia líder común codificada

por el extremo 50 del genoma(8). Debido a la variabilidad de ORF5, es utilizado como objetivo para análisis filogenéticos de EVA. La mayoría de los diagnósticos por RT-PCR se basan en los cebadores derivados del gen ORF7 más conservador que codifica la proteína N de nucleocápsida. En base al análisis filogenético de secuencias de AVE-ORF5 los aislados de este virus se aglomeran en dos grupos distintos: un grupo de América del Norte y uno Europeo, este último se puede dividir en dos subgrupos: EU-1 y EU-2, esta diversidad genética entre diferentes aislados de campo puede conducir a un resultado clínico con severidad variable, además de aumentar el riesgo de nuevos brotes de EVA(46), (47). (48).

Dentro del género *Arterivirus* se han clasificado otras especies en función a su estructura genética tales como: el virus de la fiebre hemorrágica del simio, el virus del síndrome reproductor y respiratorio porcino (PRRSV) y el virus elevador del lactato deshidrogenasa(34). Estos virus son altamente específicos a sus huéspedes, a pesar de que comparten muchas propiedades biológicas, moleculares y epidemiológicas la patogénesis de la infección es diferente al igual que las enfermedades que originan(49).

Un estudio realizado por Udeni Balasuriya en 1995 demostró que existe cierta variabilidad entre las cepas en función de su patogenicidad, algunas cepas son capaces de causar una amplia gama de síntomas clínicos. Otro estudio realizado sobre las características de crecimiento de una cepa altamente virulenta, moderadamente virulenta y avirulento del virus de la Arteritis Equina en las células endoteliales equinas primarias son predictivas de su virulencia a los caballos realizada por Brian D Moore demostró la variación entre las cepas de campo del virus y sus propiedades, esta diversificación además de otros factores puede influir en el resultado clínico de la infección, por ejemplo, la cepa *Bucyrus virulenta* (VBS) es altamente velógena, con una tasa de letalidad de 50 a 60% en condiciones experimentales, mientras que las cepas de campo suelen variar la respuesta de la enfermedad (KY84, AZ87, IL93 y PA96), enfermedad leve (SWZ 64, AUT68, IL94 y CA97) e infección asintomática (KY63, PA76, KY77 y CA95 (50),(6)(4).(9).

El nombre de Arteritis Viral Equina se debe a las lesiones inflamatorias que ocasiona a nivel de los vasos sanguíneos y arteriolas(3). Los signos clínicos mostrados por los

caballos infectados dependen de una variedad de factores, incluyendo la genética, la edad y el estado físico de los caballos; dosis de desafío; ruta de la infección; cepa del virus; condiciones ambientales y estado inmunitario(21). La seroprevalencia varía ampliamente dependiendo de la ubicación geográfica y la raza del caballo, en especial en las razas Standardbreds y Warmblood(9). El efecto clínico de la infección por este virus está definido por factores genéticos del huésped y la susceptibilidad in vitro de los linfocitos T CD3 + a la infección por EVA. Un estudio realizado por Bailey acerca de la asociación del genoma completo (GWAS) entre cuatro razas de caballos, identificó un haplotipo común en el cromosoma 11 equino (ECA11) asociado con la susceptibilidad / resistencia a células T CD3 + in vitro a la infección por el virus de la Arteritis Equina(51). Otro factor de riesgo puede ser la edad del animal, debido a que la mayor tasa de mortalidad se presenta en potros sobre todo en aquellos con infección congénita y raramente se observa en caballos adultos (52)(53). Desafortunadamente, la mayoría de las interacciones entre huésped-patógeno son complejas y se ven afectadas por múltiples determinantes genéticos del huésped que las hacen difíciles de estudiar(54). El virus de la Arteritis Viral Equina es resistente a la exposición del medio ambiente, subsiste de 20-30 minutos a 56 °C y de 2-3 días a 37 °C, tiene la capacidad de sobrevivir 75 días a 4°C e incluso años cuando se encuentran en los fluidos y tejidos conservados a -70 °C, es por esto que la transmisión del virus por medio de pajillas debe considerarse de gran importancia (10).

La transmisión puede ocurrir por vía venérea, las yeguas susceptibles se infectan después de la monta natural o inseminación artificial con semen que contiene el virus(55). Los machos pueden presentar fiebre, edema del prepucio y escroto lo que lleva a una disminución en la calidad del semen. Después de la infección primaria, hasta el 70% de los sementales pueden presentar una infección permanente, aunque las glándulas sexuales accesorias y las células del estroma han sido los principales sitios de permanencia del EVA. Un estudio realizado por Sanjay Sarka y Ernest Bailey en el 2016 demostró que la persistencia a largo plazo se asocia con un alelo específico del gen (CXCL16S) y la infección se mantiene a pesar de la presencia de respuestas inflamatorias locales y humorales(56),(57),(58),(59),(60),(61). Una investigación realizada por Broaddus,, Balasuriya y Timoney en el 2011 acerca de la infección de embriones después de la inseminación de yeguas donantes con semen

infectado con el virus de la Arteritis Equina demostró que este puede transmitirse durante la transferencia de embriones de yeguas inseminadas con semen infectado, debido a que el virus de la Arteritis Equina está presente en las secreciones del tracto reproductivo de yeguas infectadas, estas secreciones están en contacto con el embrión en desarrollo hasta que se extrae de la yegua donante aproximadamente 7 días después de la reproducción(56),(62). La infección también puede ocurrir de forma vertical , produciendo el aborto o el nacimiento de un potrillo vivo pero congénitamente infectado (6). Los episodios de abortos se dan entre los 9 y 30 días después de la infección, en este caso, la placenta, y fluidos también representan una fuente de contaminación (10). Se ha demostrado que los fetos abortados presentan edema pulmonar interlobulillar, derrame pleural, pericárdico, hemorragias petequiales. Adicionalmente presentan hemorragias equimóticas en las superficies serosas y mucosa del intestino delgado. Se especula que el aborto se produce como consecuencia de la vasculitis del miometrio con miometrionecrosis, que conduce a la disfunción placentaria y desprendimiento coriónico (56).

El virus puede trasportarse por vía sanguínea y linfática, llegando a afectar la parte respiratoria, así el virus puede ser expulsado por medio de secreciones nasales hasta 16 días después de la infección, sin embargo, es necesario un contacto directo para el contagio por aerosol de EVA entre caballos. Esta forma de contaminación es frecuente cuando los equinos se concentran en los hipódromos, ventas, exposiciones y otros eventos. Además, la transmisión puede ocurrir de manera iatrogénica por el uso de utensilios contaminados, o puede ser propagado mecánicamente por los humanos (10)(8).

El virus de la Arteritis Equina se replica en macrófagos, células endoteliales que recubren pequeños vasos sanguíneos en especial las gastrointestinales, esplénicas, en epitelios seleccionados, células de músculo liso de la túnica media de arterias más pequeñas, vénulas y el miometrio, dando resultado a la formación de trombos de generación y necrosis de la túnica media de los pequeños vasos sanguíneos (48) (8).La mayoría de las infecciones de EVA son inaparentes, el período de incubación varía de 2 a 14 días (generalmente 6-8 días después de la exposición venérea),después de la infección por aerosol el virus se propaga rápidamente a los ganglios linfáticos bronquiales y pulmonares, llegando al torrente sanguíneo y

extendiéndose por todo el cuerpo, en el primer estado de viremia, el virus se replica en las células endoteliales causando fuertes daños en el endotelio y la lámina elástica interna posterior afectando la capa muscular media de los vasos. Posterior a 3 días el virus está presente en la sangre, se evidencia una fuerte viremia con duración de 3 a 19 días post infección que conlleva a una diseminación a órganos del tracto respiratorio y reproductivo como ganglios linfáticos regionales especialmente en los ganglios bronquiales, miometrio,, glándulas accesorias, en donde se facilita la replicación del virus. Las manifestaciones clínicas de EVA reflejan lesiones en las células endoteliales y aumento de la permeabilidad vascular. (3),(2),(63). Experimentalmente MacLachlan en 1996 demostró que el aborto es principalmente el resultado de una infección fetal, aparte de la miometritis y daño de la placenta, que conduce a la expulsión del feto(4)(64). Las tasas de aborto durante los brotes naturales de EVA varían del 10% al 71% de las yeguas infectadas, y el aborto típicamente puede tener lugar en cualquier momento de la gestación (entre 3 y 10 meses) (33). Histológicamente se caracteriza por una panvasculitis necrosante grave de pequeños vasos, las arterias musculares afectadas muestran focos de necrosis intimal, subintimal y medial, con edema e infiltración de linfocitos y neutrófilos, también se observan lesiones vasculares prominentes en la placenta, cerebro, hígado y bazo de los fetos abortados(21).

Las manifestaciones de la enfermedad son: fiebre mayor a 41 °C que puede tener una duración de 2 a 9 días, también suelen presentar depresión, leucopenia, lagrimeo excesivo, anorexia, conjuntivitis, rinitis, urticaria de la cabeza, cuello, tronco, mejillas y región del pecho, o lesiones generalizadas como un salpullido máculo-papular(54). En ocasiones pueden mostrar prurito, edema de miembros, escroto, glándula mamaria, espacio intermandibular, debajo del esternón y en la región del hombro, abortos, neumonía en potros, estrés respiratorio incluso con polipnea y disnea sobre todo en equinos jóvenes. En casos poco frecuentes pueden presentar tos, diarrea, paresia en tren posterior, ataxia, leve ictericia, linfadenopatía submaxilar, erosiones gingivales y bucales, durante la infección aguda, los sementales pueden presentar subfertilidad, infertilidad, asociada con disminución del libido, baja motilidad y concentración de esperma(4),(65),(66).

La infección induce una respuesta inmune en caballos contra el virus de la Arteritis Viral Equina. Los tres componentes del sistema inmune (innato, humoral y celular) están comprometidos en la defensa contra la inoculación. Este virus inhibe la producción de interferón tipo I (IFN) en células endoteliales infectadas y tres de las proteínas virales no estructurales (nsp1, nsp 2 y nsp 11) estas tienen la capacidad de privar la actividad del IFN tipo 1. La proteína nsp1 tiene el efecto inhibitor más fuerte sobre la síntesis de IFN tipo 1. Este efecto inhibitor del IFN tipo I en células infectadas con EVA puede permitir que el virus subvierte la respuesta inmune innata equina. Después de la contaminación los caballos desarrollan anticuerpos fijadores del complemento y anticuerpos neutralizantes específicos del virus. Los anticuerpos que fijan el complemento aparecen de 1 a 2 semanas después del contagio alcanzando su nivel máximo después de 2 a 3 semanas, reduciendo de manera constante hasta los 8 meses, mientras que los anticuerpos neutralizantes se descubren entre 1 a 2 semanas después de la exposición, alcanzando su nivel máximo a los 2 a 4 meses llegando a persistir entre 3 años o más.(21).

El virus de la arteritis viral equina puede ser detectado por medio de diferentes técnicas de diagnóstico algunas se basan en detección molecular, como es el caso de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR), esta prueba suele ser más sensible y más rápida que el aislamiento del virus (33). Esta proporciona un medio de identificación del ARN específico del virus en muestras clínicas, para esta prueba de diagnóstico la selección de los cebadores es crucial para la sensibilidad de RT-PCR, siendo preferible utilizar los cebadores diseñados para la región más conservada del genoma en este caso la ORF 1b (codifica la polimerasa vírica), la ORF 6 (Proteína M) y la 7 (proteína N) (6). Los ensayos basados en la RT-PCR proporcionan un medio de identificación del ARN específico del virus en muestras clínicas, en concreto, filtrados de frotis nasofaríngeos, capas de células leucocitarias, semen fresco y extendido, orina, y muestras de tejido post mórtem (67). Las regiones conservadas dentro de las ORF 1b, 6 y 7 se han dirigido con éxito para detectar el ácido nucleico del virus de la Arteritis Viral Equina usando diversos ensayos de diagnóstico molecular(33).

Otra prueba diagnóstica es el sistema POCKIT™(GeneReach USA, Lexington, MA) se basa en la detección de ácidos nucleicos de EVA, este es un método rápido y fácil

de usar, es un dispositivo portátil fundado en una PCR isotérmica aislada (iiPCR), en donde el ADNc diana se amplifica ciclando los componentes de la reacción a través de diferentes zonas de temperatura para lograr la desnaturalización, el recogido y los pasos de extensión de la PCR se realiza en un recipiente capilar calentado a través del extremo inferior del tubo, y la reacción se completa en un corto tiempo aproximadamente de 1 hora. La integración de iiPCR basado en hidrólisis de sonda fluorescente con detección automática de señales de luz mediante un módulo óptico eliminó todos los pasos de procesamiento de amplificación posterior de amplicones de PCR requeridos para ensayos de PCR convencionales basados en gel, este sistema proporciona una interpretación automatizada de los resultados utilizando un algoritmo predeterminado que genera lecturas "positivas" y "negativas"(68),(69).

Existen otras formas de diagnóstico como la técnica de neutralización del virus que es una de las recomendadas por la Organización Mundial de Sanidad Animal, esta se encarga de detectar anticuerpos contra la proteína GP5, este método es complejo, de alto costo y requiere 72 horas para producir un resultado. Equinos infectados sin manifestación de signos clínicos resultan positivos a la prueba de forma persistente llegado a ser portadores sanos, para determinar la persistencia de la enfermedad se realizan pruebas seriadas con intervalos de 14 a 28 días (70). En algunos países como Argentina al ver el aumento de casos buscaron alternativas para obtener un resultado de manera más rápida, simple y más económica para cuantificar los anticuerpos de EVA, una de ellas fue ELISA indirecto basado en la utilización de péptidos sintéticos, esta técnica detecta antígenos contra el virus, se fundamenta en dos péptidos para epítopos de neutralización de la proteína GP5 y el fragmento E de la proteína M que se han diseñado, sintetizado, purificado y utilizado como antígenos ya sea solos o combinados.(71) .

Otra técnica diagnóstica que ha sido investigada es una prueba ELISA que se basa en la captura de antígeno para la cuantificación del virus de la Arteritis Viral Equina en el sobrenadante del cultivo, esta es utilizada para la detección y cuantificación de partículas N. Es un método simple, novedoso, fácil de manipular y de buena especificidad ya que podría detectar no solo cepas norteamericanas (Bucyrus) sino también una cepa Europea (I001), este procedimiento ahorra tiempo, solo necesita de tres a cuatro horas para completar todo el proceso, solo se usa un mAb específico

contra la nucleoproteína N, esta es la proteína estructural más conservada entre diferentes cepas, se expresa abundantemente en células infectadas con EAV y a menudo se considera como un objetivo clave para la detección de Arteritis Viral Equina en este método. Esta técnica ha sido desarrollada para la detección de antígenos de muchos patógenos, como el virus de la gripe equina, el virus de la anemia infecciosa equina, el virus del triatoma y el virus de la leucosis aviar. Sin embargo, para la detección cuantitativa de EVA aún está en investigación (72).

Los caballos siguen siendo portadores de por vida por lo tanto representan un peligro potencial para los otros équidos, es por esto, que es necesario tener un plan de prevención y control de la Arteritis Viral Equina, donde se deben asociar varios componentes para asegurar que los caballos estén libres de infección durante los diferentes eventos y actividades para evitar la propagación de la enfermedad(73). El enfoque de los programas actuales de control es la prevención del aborto en yeguas, la muerte en potros jóvenes y el desarrollo del estado de portador en los sementales (74).

Los factores a tener en cuenta son: La vigilancia de los reproductores, la notificación obligatoria por sospechas de acuerdo a los signos clínicos, la vigilancia obligatoria de sementales destinados para la colecta de semen, la prueba previa a la exportación y venta de equinos (7) En algunos países como Estados Unidos, Argentina y Canadá se enfocan principalmente en la vacunación de sementales para evitar que se conviertan en portadores, ya que estos son la principal fuente de diseminación del virus, también se recomienda la vacunación en yeguas no preñadas(75). Se han llevado a cabo varios estudios sobre la respuesta inmune causada por infección con virus virulento o por vacunación con virus modificado. Como parte integral del desarrollo y evaluación de la vacuna, se consideró el efecto de la inmunidad pasiva en la respuesta a la vacunación. Investigaciones llevadas a cabo demuestran que los potros de yeguas inmunes desarrollaron signos leves o no desarrollan signos de enfermedad cuando se inocularon por vía nasal con virus de la Arteritis virulenta a los 6 días de edad (76). En Estados Unidos y Canadá se utilizan dos clases de vacunas, estas son, virus atenuado vivo modificado (MLV) (ARVAC® Zoetis, Kalamazoo, MI) con licencia para su uso en los estos dos países, los caballos no reproductores se pueden vacunar en cualquier época, los sementales y las yeguas deben vacunarse

por lo menos 3 semanas antes de la reproducción. está contraindicada la vacunación de potros menores de 6 semanas de edad y de yeguas gestantes en los dos últimos meses de gestación(77). No existe evidencia de reversión del virus vacunal a virulento después de su utilización en el campo durante más de 20 años. Otro biológico utilizado es la vacuna inactivada (Artervac® ,Zoetis) con respuesta inmunológica variable en donde se han realizado estudios que se contradicen entre ellos. Peter Timoney y Umpheno en 1988 demostró que hubo un rápido descenso en el título de anticuerpos y un número significativo de animales revirtieron a la seronegatividad de 1 a 3 meses post-vacunación (78). Por otra parte, otro estudio realizado por Peter Timoney y Fallon en el 2010 donde evaluaron el resultado de la vacunación en yeguas preñadas encontro una respuesta excelente y duradera, con persistencia de altos niveles de neutralización vírica durante al menos uno o dos años(79). Al ser una enfermedad persistente la vacunación se convierte en la mejor opción para controlar la Arteritis Viral Equina, para esto se debe analizar la presencia del virus en todos los caballos y vacunar a los animales que no estén infectados para evitar la enfermedad y la difusión del virus a otros caballos vulnerables, además los sementales portadores deben ser alojados, manipulados y criados en una instalación aislada de equinos sanos (80). En argentina la vacunación se realiza en dos controles analíticos con un intervalo de 28 días entre cada control con resultados analíticos negativos, este aislamiento se mantiene mientras se lleva a cabo los 28 días de control, en este tiempo se dispone del resultado de las técnicas analíticas y se realiza la vacunación bajo supervisión de la autoridad competente. Se revacunarà a los sementales periódicamente, según las prescripciones de la vacuna(81). Los Padrillos seropositivos y, por tanto, portadores del EVA, solamente pueden aparearse con hembras que también sean seropositivas o que estén vacunadas contra la enfermedad. Los Potrillos machos pueden incorporarse al programa de vacunación a la edad de 9 meses para evitar que sean portadores cuando sean adultos y reducir así el reservorio natural del virus entre la población equina(80).

La reglamentación en Chile indica que los equinos son sometidos a un período de observación bajo control oficial durante 30 días previo al embarque en un lugar que determine la autoridad sanitaria competente del país de origen. Se debe verificar que dentro de estos 30 días los animales no presenten signos compatibles con EVA y

hayan sido sometidos a diferentes pruebas diagnósticas como se muestra a continuación: En machos enteros no vacunados prueba de seroneutralización con resultado negativo, títulos inferiores a 1:4, los machos enteros mayores de 2 años y sexualmente maduros deben tener certificación de negatividad serológica antes de la vacunación, o resultados negativos a dos pruebas de identificación viral (aislamiento o PCR) a partir de 2 muestras consecutivas de semen (colectadas el mismo día, en días consecutivos o como máximo 3 semanas). Machos enteros menores de 2 años sexualmente inmaduros deben tener certificación de vacunación. Machos castrados no vacunados se debe realizar la prueba de seroneutralización efectuada a partir de dos muestras tomadas con un intervalo mínimo de 14 días entre ellas, que indique títulos de anticuerpos estables o su disminución en los 28 días anteriores al embarque. Se exceptúan de lo anterior, los animales que resultan negativos a una prueba para la detección de la Arteritis Viral Equina dentro de los 21 días anteriores al embarque. Las hembras deben tener certificado de vacunación o prueba de seroneutralización con resultado negativo, títulos inferiores a 1:4, o bien, a partir de dos muestras de sangre tomadas con un intervalo mínimo de 14 días en los 28 días anteriores al embarque y que demuestren que el título de anticuerpos es estable o disminuido(82).

En Europa solo autorizan la entrada de équidos, esperma, óvulos y embriones de países y partes de su territorio que se encuentran en una denominada lista de terceros países entre ellos se encuentran Emiratos Árabes Unidos, Argentina, Australia, Barbados, Bolivia, Brasil, Canadá, Suiza, Chile, China, Costa Rica, Egipto, Argelia, Islas Malvinas, Cuba, Hong Kong, Israel, Islandia, Jamaica, Japón, República de Corea Marruecos, Malasia, Montenegro, Mauricio, México, Noruega, Nueva Zelanda, Perú, Paraguay, Qatar, Rusia, Serbia, Arabia Saudí, Singapur, Tailandia, Turquía, Túnez Estados Unidos, Ucrania, Uruguay y Sudáfrica(83). Los équidos deben estar registrados e ir acompañados de un certificado sanitario ya establecido que tendrá vigencia de 10 días tras su certificación, cuando los équidos se transporten por vía marítima, el período de 10 días se prolongará por el tiempo que dure la travesía. La autoridad competente del tercer país de envío de équidos o de su esperma, óvulos y embriones destinados a la entrada a la Unión Europea garantizará que las pruebas de laboratorio previstas en los certificados sanitarios para la detección de EVA cumplen, como mínimo, los requisitos de sensibilidad y especificidad establecidos por el manual

de pruebas de diagnóstico y vacunas para los animales terrestres, última edición, de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE). Si los requisitos de la prueba diagnóstica no se cumplen, la autoridad competente de dicho estado de entrada garantizará que el ensayo se repita en el laboratorio nacional de referencia designado para esta enfermedad. Los équidos machos no castrados se someterán a pruebas para la detección de la Arteritis Viral Equina, con el fin de comprobar que su espermatozoides está libre del virus(83).

En Colombia desde el 2014 el ICA definió una serie de requisitos sanitarios que los equinos deben cumplir tales como pruebas diagnósticas con resultados negativos a enfermedades exóticas y endémicas, entre ellas: Metritis contagiosa equina, Arteritis Viral Equina, Estomatitis vesicular, Anemia infecciosa equina, Piroplasmosis equina, Virus del Oeste del Nilo, estos requisitos sanitarios son necesarios para la importación de equinos para reproducción procedentes de: Estados Unidos, Ecuador, Perú, Guatemala, Portugal, Alemania, Uruguay, Francia, Costa Rica, Argentina, Honduras, Canadá, España, Inglaterra, Curazao, Bélgica, Holanda (Países Bajos), Aruba, Puerto Rico, Trinidad y Tobago, Panamá, Venezuela, República Dominicana y Chile(84). Los Requisitos zoonosanitarios de importación para animales provenientes de Alemania, Aruba, Bélgica, Bolivia, Curazao, Guatemala, Inglaterra, México, Perú, Portugal, Canadá, Panamá, Costa Rica, Honduras, Holanda, Venezuela, Trinidad y Tobago, Uruguay, Francia y España en relación a arteritis viral equina certifica que los équidos no presenten ningún signo clínico de la enfermedad el día del embarque ni durante los veintiocho días anteriores al embarque, que muestren ausencia de anticuerpos, estabilidad o disminución de los títulos de anticuerpos en dos pruebas de diagnóstico de neutralización del virus, o ELISA efectuadas durante los veintiocho días anteriores al embarque a partir de muestras sanguíneas que se deben tomar con más de catorce días de intervalo, deben ser negativos a una prueba de diagnóstico de neutralización del virus, o ELISA efectuada a partir de una muestra sanguínea recolectada entre los seis y doce meses de edad, y fueron inmediatamente vacunados contra la enfermedad y revacunados periódicamente(85). En Argentina las hembras y/o machos castrados a exportar deben ser sometidos durante el periodo de cuarentena a dos pruebas de neutralización o ELISA a partir de muestras sanguíneas colectadas con un intervalo mínimo de catorce días entre ellas, se debe llevar a cabo los veintiocho días

anteriores al embarque las cuales serán analizadas en laboratorios oficiales o acreditados por el SENASA, los equinos deben mostrar ausencia de anticuerpos, estabilidad de anticuerpos o una disminución de estos, solo cuando se cumple lo mencionado anteriormente se tendrá que incluir certificación de la fecha de vacunación posterior a los resultados negativos de la serología y fecha de castración, en el caso de los machos. Los machos enteros serán sometidos durante su cuarentena a dos pruebas de neutralización o ELISA a partir de pruebas sanguíneas extraídas con más de catorce días de intervalo entre ellas, en los veintiocho días anteriores al embarque, o que hayan tenido monta natural al menos con 2 yeguas doce meses antes de su exportación, y estas deben resultar negativas a dos pruebas de neutralización o ELISA efectuadas a partir de muestras sanguíneas; la primera recolectada el día de la monta y la segunda veintiocho días después. O bien que hayan sido vacunados contra la Arteritis Viral Equina, ya que previamente deben ser negativos a una de las técnicas de diagnóstico mencionadas anteriormente(86). En Chile para eventos de competencia y deporte se exige que las instalaciones de los equinos, el establecimiento de competencias y todas las instalaciones adyacentes estén libres de Arteritis Viral Equina y que no se tenga evidencia clínica de esta enfermedad. Los reproductores de raza pura y équidos enteros provenientes de este país no deben presentar ningún signo clínico durante el periodo de cuarentena ni el día del embarque. Al igual que Argentina y Alemania deben presentar ausencia de anticuerpos, estabilidad o disminución de los títulos de anticuerpos en las pruebas de diagnóstico de neutralización del virus, o ELISA efectuadas durante los veintiocho días anteriores al embarque a partir de muestras sanguíneas que se colectaron con más de catorce días de intervalo(87). Équidos provenientes de Estados Unidos deberá demostrar que estos Equinos permanecieron en un país libre de Artritis Viral Equina desde su nacimiento hasta el embarque, o certificar que no presentaron ningún signo clínico el día del embarque ni durante los veintiocho días anteriores a este, el diagnóstico serológico se hará del mismo modo que los países antes nombrados.

Conclusiones

En esta revisión sistemática se ha evidenciado que existen avances en investigaciones con respecto a la caracterización molecular, patogénesis, replicación, epidemiología y vacunación sobre esta enfermedad. Sin embargo, aún falta soporte científico disponible sobre la situación actual de la Arteritis Viral Equina y su prevalencia en los países endémicos como Estados Unidos, Ecuador, Portugal, Alemania, Uruguay, Francia, Argentina, Honduras, Canadá, España, Inglaterra, Curazao, Holanda (Países Bajos), Aruba, Puerto Rico, Trinidad y Tobago, Panamá, Venezuela, Y Republica Dominicana, con los cuales Colombia tiene conexiones importantes de importación y exportación equina (85).

En los últimos 8 años no se han presentado reportes de esta infección viral, situación que lleva a un desconocimiento del estatus actual a nivel mundial. Por esta razón, es indispensable que se realicen estudios para verificar el estado sanitario de países endémicos y en riesgo(15), (22),(23).

Cabe resaltar que la EVA presenta signos clínicos similares a otras enfermedades de constante diagnóstico en Colombia como Herpes Virus tipo 1, Anemia Infecciosa Equina, Brucelosis, Leptospirosis, lo que hace que su diagnóstico sea nulo o confundido con otros procesos infecciosos, ya que no se tiene como rutina pruebas diagnósticas para EVA en países que se creen son exóticos (5),(6).

En Colombia, la importación de equinos y semen provienen de países en donde se han reportado brotes de EVA. En el 2015 se importaron 428 equinos provenientes de Argentina, Estados Unidos y España, esto conlleva un riesgo potencial para el estatus sanitario del país, por ende es necesario implementar programas adecuados de bioseguridad y control de rutina para países endémicos. Asimismo implementar un control de infecciones en granjas, hipódromos, exposiciones y clínicas veterinarias, igualmente los controles de frontera y establecimientos exportadores, de esta manera verificar el estado de la enfermedad para tomar medidas adecuadas. Se recomienda que se realice examen serológico a los caballos que tengan un fin reproductivo y aquellos que compitan en eventos internacionales(4).

Igualmente, se debe implementar el aislamiento viral en el semen importado antes de su uso, puesto que al hacer la revisión de la reglamentación para animales importados, se observó que el protocolo no es específico para cada país, y que en países como Brasil y Ecuador no existe tal reglamentación. El contagio por inseminación artificial es una de las formas más importantes de contaminación del virus. Este puede sobrevivir años cuando se encuentran en los fluidos y tejidos conservados a temperaturas muy bajas como el semen congelado(10).

Es de gran importancia prevenir el ingreso de la entrada de esta enfermedad al país, para esto es indispensable verificar la reglamentación ya que se está llevando a cabo un control deficiente en varios aspectos como la vigilancia fronteriza.

Otro aspecto a tener en cuenta especialmente por ser un país exótico a EVA, es el ingreso de animales vacunados con virus atenuado vivo modificado (MLV) (ARVAC® Zoetis, Kalamazoo, MI) lo que es un riesgo potencial debido a que el virus puede revertirse y ser capaz de provocar la enfermedad(10).

En las entidades nacionales y regionales de control no hay conocimiento de la enfermedad, es por esto que no se hacen estudios, no hay un control adecuado de la enfermedad y no se realiza un plan de prevención de la misma. Capacitar a los funcionarios de las entidades gubernamentales es clave para mejorar la reglamentación, el control y prevenir la entrada de EVA a el país, realizando inspecciones y exámenes de sanidad para garantizar que los animales, semen y embriones que se importen estén libres de la enfermedad. Se debe establecer una reglamentación en donde se instaure la realización de alguna de las tres pruebas diagnósticas aprobadas por la OIE (PCR, Elisa y Neutralización), esta se debe realizar en los casos que se presente la sintomatología sugerente a la enfermedad(6).

Referencias

1. Perozo E. Arteritis viral equina: Una Revisión. Rev la Fac Ciencias Vet. 2005;46:74–86.
2. Cruz-lopez F, Newton R, Sanchez-rodriguez A, Ireland J, Mughini-gras L, Moreno MA, et al. Equine viral arteritis in breeding and sport horses in central

- Spain. *Res Vet Sci* [Internet]. 2017;115:88–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.01.022>
3. Góngora AO, Barrandeguy M, Karl Ciuderis A. Serological survey for equine viral arteritis in several municipalities in the Orinoquia region of Colombia. *Rev MVZ Cordoba*. 2014;19(3):4269–76.
 4. Ramírez EJ, Muñoz MFC, Herrera AC, Vergara OD. Equine Viral Arteritis: epidemiological and intervention perspectives. *Rev Colomb Ciencias Pecu*. 2009;22(65):642–7.
 5. Ruíz Sáenz J, Góez Y, Urcuqui Inchima S, Góngora A, López Herrera A. Evidencia serológica de la infección por herpesvirus equino tipos 1 y 4 en dos regiones de Colombia. *Rev Colomb Ciencias Pecu*. 2008;21(4):251–8.
 6. OIE. Arteritis viral equina (ave). *Man la OIE sobre Anim Terr* 2008. 2010;59–60.
 7. Amat JP, Vergne T, Tapprest J, Ferry B, Hans A, Hendrikx P, et al. Estimating the incidence of equine viral arteritis and the sensitivity of its surveillance in the French breeding stock. *Vet Microbiol* [Internet]. 2016;192:34–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.06.010>
 8. Balasuriya UBR, Go YY, MacLachlan NJ. Equine arteritis virus. *Vet Microbiol* [Internet]. 2013;167(1–2):93–122. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2013.06.015>
 9. Balasuriya UBR, MacLachlan NJ. The immune response to equine arteritis virus: Potential lessons for other arteriviruses. *Vet Immunol Immunopathol*. 2004;102(3):107–29.
 10. Saenz JR. Equine Viral Arteritis: epidemiological and intervention perspectives. *Rev Colomb Ciencias Pecu*. 2010;23:501–12.
 11. Nosetto, E.O., Etcheverrigaray ME, Oliva GA, González ET, Samus S. Arteritis Viral Equina: Detección de Anticuerpos en Equinos de la República Argentina. *Zentralblatt für Veterinärmedizin R B*. 1984;31:526–9.

12. Bosisio CR. Enfermedades infecciosas de los equinos. Univ BUENOS AIRES [Internet]. 2005;2:44–58. Available from: http://www.fvet.uba.ar/fcvanterior/equinos/enferm_infecc_de_los_equinos-101012.pdf
13. Barrandeguy M. Arteritis viral equina. 2011;(2008):403–14.
14. Æ SS. Genetic typing of equine arteritis virus isolates from Argentina. 2007;313–20.
15. SENASA. El Senasa declaró el alerta sanitario por Arteritis Viral Equina [Internet]. El Senasa declaró el alerta sanitario por Arteritis Viral Equina. 2010. Available from: <http://cvpba.org/noticias/equinos/el-senasa-declaro-el-alerta-sanitario-por-arteritis-viral-equina/>
16. Pronost S, Pitel PH, Miszczak F, Legrand L, Hamon M, Tapprest J, et al. Description of the first recorded major occurrence of equine viral arteritis in France. 2010;42:713–20.
17. Huntington PJ, Formant AJ, Ellis PM. The occurrence of equine arteritis virus in Australia. 1989;
18. Monreal L, Villatoro AJ, Hooghuist H, Ross I, Timoney FJ. Clinical features of the 1992 outbreak of equine viral arteritis in Spain. 1995;27:301–4.
19. Lionel J, Wood N, Chirnside E. First recorded outbreak of Equine viral arteritis in the United Kingdom. 1994;(January).
20. Gerais M. Frequency of equine viral arteritis in Minas Gerais State, Brazil. 2007;(1996):1077–9.
21. Holyoak GR. Equine Viral Arteritis Testing. Equine Reprod Proced [Internet]. 2014;30(3):488–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cveq.2014.08.011>
22. Comercio M De. Año XXVII - Número 1900 Lima , 8 de noviembre de 2010 SUMARIO Secretaría General de la Comunidad Andina RESOLUCION 1377 Autorización a la República de Colombia para la suspensión temporal del

- ingreso de equinos procedentes de la República Oriental del Uruguay , debido a la presencia de casos de Arteritis Viral Equina. 2010;1–8.
23. ICA ICA–. Resolución 2964 de 2010. 2011;2010(47).
 24. Carlos D, Messuti AC, Carlos D, Messuti AC. Rapport de notification immédiate. 2010;8–10.
 25. COMUNIDAD ANDINA. RESOLUCION 1402. 2011.
 26. Qi T, Wang X. Optimization and application of a DNA-launched infectious clone of equine arteritis virus. 2018;413–23.
 27. Kuhn JH, Lauck M, Bailey AL, Shchetinin AM, Schneider BS, Gillis A, et al. Reorganization and expansion of the nidoviral family Arteriviridae. 2016;755–68.
 28. Zhang M, Veit M. Differences in signal peptide processing between GP3 glycoproteins of Arteriviridae. *Virology* [Internet]. 2018;517(December 2017):69–76. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2017.11.026>
 29. No Title. p. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-hi>.
 30. Spilman MS, Welbon C, Nelson E, Dokland T. Cryo-electron tomography of porcine reproductive and respiratory syndrome virus: organization of the nucleocapsid. *J Gen Virol*. 2009;90(Pt 3):527–35.
 31. van der Hoeven B, Oudshoorn D, Koster AJ, Snijder EJ, Kikkert M, Bárcena M. Biogenesis and architecture of arterivirus replication organelles. *Virus Res* [Internet]. 2016;220:70–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2016.04.001>
 32. Zhang M, Li X, Deng Z, Chen Z, Liu Y, Gao Y, et al. Structural Biology of the Arterivirus nsp11 Endoribonucleases. *J Virol* [Internet]. 2017;91(1):e01309-16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27795409><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5165224>
 33. Carossino M, Lee PYA, Nam B, Skillman A, Shuck KM, Timoney PJ, et al.

- Development and evaluation of a reverse transcription-insulated isothermal polymerase chain reaction (RT-iPCR) assay for detection of equine arteritis virus in equine semen and tissue samples using the POCKIT??? system. *J Virol Methods* [Internet]. 2016;234:7–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jviromet.2016.02.015>
34. Steinbach F, Westcott DG, McGowan SL, Grierson SS, Frossard JP, Choudhury B. Re-emergence of a genetic outlier strain of equine arteritis virus: Impact on phylogeny. *Virus Res* [Internet]. 2015;202:144–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2014.12.009>
 35. ICTV. Positive Sense RNA Viruses [Internet]. 2011. Available from: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna_viruses/220/arteriviridae
 36. Holyoak GR, Balasuriya UBR, Broaddus CC, Timoney PJ. Equine viral arteritis: current status and prevention. *Theriogenology* [Internet]. 2008 Aug [cited 2017 Feb 10];70(3):403–14. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0093691X08002045>
 37. Metz G, Serena M, Díaz S, Echeverría M. Caracterización de secuencias del virus de la arteritis equina obtenidas directamente de muestras de semen de equinos seropositivos. 2008;28(2):21–6.
 38. Lu Z, Sarkar S, Zhang J, Balasuriya UBR. Conserved arginine residues in the carboxyl terminus of the equine arteritis virus E protein may play a role in heparin binding but may not affect viral infectivity in equine endothelial cells. *Arch Virol*. 2016;161(4):873–86.
 39. Rappe JCF, de Wilde A, Di H, Müller C, Stalder H, V'kovski P, et al. Antiviral activity of K22 against members of the Order Nidovirales. *Virus Res* [Internet]. 2018; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168170217308560>
 40. *Microbiología e Inmunología On-line. virología – capítulo 4*. 2015. p. <http://www.microbiologybook.org/Spanish-Virology/s>.

41. Fang Y, Snijder EJ. The PRRSV replicase: Exploring the multifunctionality of an intriguing set of nonstructural proteins. *Virus Res* [Internet]. 2010;154(1–2):61–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2010.07.030>
42. Nitschke M, Korte T, Tievesch C, Ter-avetisyan G, Tünnemann G, Cardoso MC, et al. Equine arteritis virus is delivered to an acidic compartment of host cells via clathrin-dependent endocytosis. 2008;377:248–54.
43. Deshpande A, Wang S, Walsh MA, Dokland T. Structure of the equine arteritis virus nucleocapsid protein reveals a dimer-dimer arrangement. *Acta Crystallogr Sect D Biol Crystallogr*. 2007;63(5):581–6.
44. Matczuk AK, Veit M. Signal peptide cleavage from GP3 enabled by removal of adjacent glycosylation sites does not impair replication of equine arteritis virus in cell culture , but the hydrophobic C-terminus is essential. *Virus Res* [Internet]. 2014;183:107–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2014.02.005>
45. Posthuma CC, Pedersen KW, Lu Z, Joosten RG, Roos N, Zevenhoven-Dobbe JC, et al. Formation of the arterivirus replication/transcription complex: a key role for nonstructural protein 3 in the remodeling of intracellular membranes. *J Virol*. 2008;82(9):4480–91.
46. Rola J, Larska M, Rola JG. Epizootiology and phylogeny of equine arteritis virus in hucul horses. 2011;148:402–7.
47. Vairo S, Vandekerckhove A, Steukers L, Glorieux S, Broeck W Van Den, Nauwynck H. Clinical and virological outcome of an infection with the Belgian equine arteritis virus strain 08P178. *Vet Microbiol* [Internet]. 2012;157(3–4):333–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2012.01.014>
48. Veit M, Matczuk AK, Sinhadri BC, Krause E, Thaa B. Membrane proteins of arterivirus particles: Structure, topology, processing and function. *Virus Res* [Internet]. 2014;194:16–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2014.09.010>
49. Thomas C. Mettenleiter y Francisco Sobrino. *Animal Viruses: Molecular*

Biology [Internet]. Caister Ac. Thomas C. Mettenleiter y Francisco Sobrino, editor. 2008. Available from: <https://www.caister.com/avir>

50. Mondal SP, Cook RF, Chelvarajan RL. Development and characterization of a synthetic infectious cDNA clone of the virulent Bucyrus strain of equine arteritis virus expressing mCherry (red fluorescent protein). Arch Virol. 2016;161(4):821–32.
51. Y.Y.Go¹E.Bailey¹F.Cook¹P.Timoney¹S.Coleman¹J.MacLeod¹K.C.Chen²D.H. orohov¹U.B.R.Balasuriya. Genome-wide association study (GWAS) among four horse breeds identifies a common haplotype in equine chromosome 11 (ECA11) associated with the in vitro CD3+ T cell susceptibility/resistance to equine arteritis virus infection. 2012;32:74–5.
52. MCCOLLUM T. Equine viral arteritis. Vet Clin North Am Equine Pr. 1993;9:295–309.
53. Maria D, Gustavo D, Sabrina D, Almeida R De, Weiblen R, Frandoloso R, et al. Prevalência de anticorpos contra os vírus da influenza , da arterite viral e herpesvírus em eqüinos do Estado do Rio Grande do Sul , Brasil. Ciência Rural. 2006;35.
54. Balasuriya UBR, Sarkar S, Carossino M, Go YY, Chelvarajan L, Cook RF, et al. Host Factors that Contribute to Equine Arteritis Virus Persistence in the Stallion: an Update. J Equine Vet Sci [Internet]. 2016;43:S11–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jevs.2016.05.017>
55. Talafha AQ, Abutarbush SM, Rutley DL. Epidemiologic Status of Equine Viral Arteritis, Equine Infectious Anemia, and Glanders in Jordan. J Equine Vet Sci [Internet]. 2016;42:52–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jevs.2016.04.006>
56. Balasuriya UB, Carossino M. Reproductive effects of arteriviruses: equine arteritis virus and porcine reproductive and respiratory syndrome virus infections. Curr Opin Virol [Internet]. 2017;27:57–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coviro.2017.11.005>

57. Lazić S, Lupulović D, Gaudaire D, Petrovic T, Lazić G, Hans A. Serological evidence of equine arteritis virus infection and phylogenetic analysis of viral isolates in semen of stallions from Serbia. *BMC Vet Res.* 2017;13(1):1–8.
58. Carossino M, Dini P. Downregulation of MicroRNA eca-mir-128 in Seminal Exosomes and Enhanced Expression of CXCL16 in the Stallion Reproductive Tract Are Associated with Long-Term Persistence of Equine Arteritis Virus. *J Virol.* 2018;92.
59. Carossino M, Wagner B, Loynachan AT, Cook RF, Canisso IF, Chelvarajan L, et al. Equine Arteritis Virus Elicits a Mucosal Antibody Response in the Reproductive Tract of Persistently Infected Stallions. 2017;24(10):9–11.
60. Accepted JVI, Posted M, Society A, Reserved AR. Equine Arteritis Virus Has Specific Tropism for Stromal Cells and CD8+ T and CD21+ B Lymphocytes but Not for Glandular Epithelium at the Primary Site of Persistent Infection in the Stallion Reproductive Tract. *J Virol.* 2017;91(April):13.
61. Sarkar S, Bailey E, Go YY. Allelic Variation in CXCL16 Determines CD3+ T Lymphocyte Susceptibility to Equine Arteritis Virus Infection and Establishment of Long-Term Carrier State in the Stallion. *PLoS Genet* [Internet]. 2016;12. Available from:
<http://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1006467>
62. Broaddus CC, Balasuriya UBR, Timoney PJ, White JLR, Makloski C. Infection of embryos following insemination of donor mares with equine arteritis virus infective semen. *THE* [Internet]. 2011;76(1):47–60. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.theriogenology.2011.01.017>
63. Moore BD, Balasuriya UBR, Watson JL, Bosio CM, MacKay RJ, MacLachlan NJ. Virulent and avirulent strains of equine arteritis virus induce different quantities of TNF- α and other proinflammatory cytokines in alveolar and blood-derived equine macrophages. *Virology.* 2003;314(2):662–70.
64. MacLachlan NJ, Balasuriya UB, Rossitto P., Hullinger P. Fatal Experimental Equine Arteritis Virus Infection of a Pregnant Mare: Immunohistochemical Staining of Viral Antigens. *J Vet Diagnostic.* 1996;

65. Timoney PJ, Equine G, Infeciosas CDE, Aires B. Arteritis Viral Equina. 2004;
66. Balasuriya UBR, Snijder EJ, Heidner HW, Zhang J, Zevenhoven-dobbe JC, Boone JD, et al. Communication Development and characterization of an infectious cDNA clone of the virulent Bucyrus strain of Equine arteritis virus. 2007;918–24.
67. Sierra EB. Informe de pasantía presentado como requisito para optar al Grado de Especialista en Sanidad Animal. UDCA. 2011;1–56.
68. Chang HG, Tsai Y, Tsai C, Lin C, Lee P, Teng P. A thermally baffled device for highly stabilized convective PCR. 2012;662–6.
69. Tsai Y, Wang H, Lo C, Tang-nelson K, Lightner D, Ou B, et al. Validation of a Commercial Insulated Isothermal PCR- based POKKIT Test for Rapid and Easy Detection of White Spot Syndrome Virus Infection in *Litopenaeus vannamei*. 2014;9(3):1–8.
70. Chiricosta A. Situación de la arteritis viral equina en la argentina. 2003;1–12.
71. Metz GE, Lorenzón EN, Serena MS, Corva SG, Panei CJ, Díaz S, et al. Development of a peptide ELISA for the diagnosis of Equine arteritis virus. *J Virol Methods* [Internet]. 2014;205:3–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jviromet.2014.04.018>
72. Qi T, Hu Y, Hu Z, Zhao S, Cullinane A, Lyons P, et al. Development of an antigen - capture ELISA for the quantitation of equine arteritis virus in culture supernatant. *Arch Virol* [Internet]. 2018;163(6):1469–78. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00705-018-3746-5>
73. Amat JP, Hendrikx P, Tapprest J, Leblond A, Dufour B, Surveillance. Comparative evaluation of three surveillance systems for infectious equine diseases in France and implications for future synergies. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2015;143(2015):3122–33. Available from: <http://prodinra.inra.fr/?locale=fr#!ConsultNotice:294099>
74. Summers-Lawyer KA, Go YY, Lu Z, Timoney PJ, McCue PM, Zhang J, et al. Response of Stallions to Primary Immunization with a Modified Live Equine

- Viral Arteritis Vaccine. *J Equine Vet Sci* [Internet]. 2011;31(3):129–38.
Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jevs.2011.01.002>
75. SENASA. ARTERITIS VIRAL EQUINA [Internet]. ARTERITIS VIRAL EQUINA.
Available from: <http://www.senasa.gob.ar/cadena-animal/equinos/produccion-primaria/sanidad-animal/enfermedades-y-estra-sani/arteritis-viral-equina>
 76. McCollum WH. STUDIES OF PASSIVE IMMUNITY IN FOALS TO EQUINE VIRAL ARTERITIS. Elsevier Sci Publ Company, Amsterdam -- Print Netherlands. 1976;1:45–54.
 77. Trioni MVÁ, Veterinaria I. Arteritis viral equina (ave). 2010;59–60.
 78. Timoney P, Umphenour N, McCollum W. Safety evaluation of a commercial modified live equine arteritis virus vaccine for use in stallions. *Univ Kentucky*. 1988;
 79. Timoney PJ, Fallon L, Shuck KM. The outcome of vaccinating pregnant mares with a commercial equine viral arteritis vaccine. *Equine Vet Educ*. 2007;
 80. zoetis. Arteritis viral equina (AIE). 2013. p.
<https://ar.zoetis.com/conditions/equinos/arteritis>.
 81. Mapama. Arteritis Viral Equina Programa y calificación sanitaria [Internet]. Arteritis Viral Equina Programa y calificación sanitaria. 2018. Available from: http://www.mapama.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/sanidad-animal/enfermedades/arteritis-viral-equina/Arteritis_v_equina.aspx
 82. SAG. RESOLUCIÓN EXENTA N°:3176/2015. 2015;1–5. Available from: http://www.sag.gov.cl/sites/default/files/res_3176-2015_equinos.pdf
 83. Ejecución RDE, La UEDE. REGLAMENTO DE EJECUCIÓN (UE) 2018/659 DE LA COMISIÓN de 12 de abril de 2018 sobre las condiciones para la entrada en la Unión de équidos vivos y de esperma, óvulos y embriones de équidos. 2018;(2).
 84. ICA ICA—. El ICA habilita importaciones de equinos para reproducción desde

México [Internet]. El ICA habilita importaciones de equinos para reproducción desde México. 2014. Available from:

[https://www.ica.gov.co/Noticias/Pecuaria/2013-\(1\)/EI-ICA-habilita-importaciones-de-equinos-para-repr.aspx](https://www.ica.gov.co/Noticias/Pecuaria/2013-(1)/EI-ICA-habilita-importaciones-de-equinos-para-repr.aspx)

85. ICA ICA—. Requisitos para la importación de equidos para competencia o deporte, équidos para exposición o ferias , équidos castrados para el trabajo. 2010;(10):14–6.
86. ICA ICA—. Requisitos zoonosanitarios para importación de : equinos de competencia provenientes de argentina. 2010;(6):1–4.
87. ICA ICA—. Requisitos sanitrios para la importación de reproductores de reproductores de raza puro y équidos no castrados para el trabajo. 2010;1.