

Encefalitis japonesa

Encefalitis japonesa B, Arbovirus B, virus de la encefalitis transmitida por el mosquito

Última actualización:
Noviembre del 2007



IOWA STATE UNIVERSITY®

College of Veterinary Medicine
Iowa State University
Ames, Iowa 50011
Phone: 515.294.7189
Fax: 515.294.8259
cfsph@iastate.edu
www.cfsph.iastate.edu



INSTITUTE FOR
INTERNATIONAL
COOPERATION IN
ANIMAL BIOLOGICS

Iowa State University
College of Veterinary Medicine
www.cfsph.iastate.edu/IICAB/

Importancia

La encefalitis japonesa es una enfermedad viral transmitida por mosquitos, que afecta a caballos, asnos, cerdos y humanos. En los países donde este virus es endémico, causa pérdidas reproductivas en cerdos y encefalitis en caballos. Las aves, que se infectan de forma asintomática, sirven como huéspedes reservorios importantes. En humanos, la encefalitis japonesa puede ser una enfermedad muy grave, aunque la mayoría de las infecciones no presentan síntomas, los casos clínicos suelen manifestarse como una encefalitis grave y, generalmente, mortal. Las epidemias, que se producen periódicamente en las regiones endémicas, pueden causar morbilidad y mortalidad significativas en humanos y animales no vacunados. Aproximadamente 4.000 personas murieron durante la epidemia de 1924 en Japón, y casi 2.500 murieron en Corea del Sur en 1949. En Japón, cerca de 3700 caballos murieron en 1949. Además, se producen casos esporádicos en humanos y animales susceptibles durante toda la temporada de mosquitos.

Durante los últimos 50 años, el virus de la encefalitis japonesa ha expandido gradualmente su alcance geográfico dentro de Asia. Además, se ha hecho endémico en partes de Australia e Indonesia. Cuando este virus se establece en una nueva región, se pueden producir grandes epidemias. Existe una posibilidad de que la encefalitis japonesa pueda ser endémica en los Estados Unidos. El virus del Nilo occidental, un flavivirus estrechamente relacionado, se introdujo en los EE. UU., a fines de la década de 1990 y es endémico en aves silvestres y mosquitos nativos.

Etiología

El virus de la encefalitis japonesa es un arbovirus (virus transmitido por artrópodos) del género *Flavivirus* y de la familia *Flaviviridae*. Existe sólo 1 serotipo pero existen 2 subtipos del virus (Nakayama y JaGar-01). Las cepas virales también se pueden agrupar en 4 o tal vez 5 genotipos.

El virus de la encefalitis japonesa está estrechamente relacionado con el virus de la encefalitis de San Luis, virus de la encefalitis del Valle Murray y el virus del Nilo occidental; estos virus y algunos otros comprenden el serogrupo de encefalitis japonesa de los flavivirus.

Especies afectadas

El virus de la encefalitis japonesa provoca enfermedad en caballos, burros, cerdos y humanos. Este virus también puede infectar otros animales domésticos, incluyendo ganado bovino, ovejas, cabras, perros y gatos, así como también mamíferos silvestres, reptiles, anfibios y aves; estas infecciones son habitualmente asintomáticas. Las aves incluyendo las garzas y las garcetas, y los cerdos son los huéspedes de mantenimiento más importantes.

Distribución geográfica

El virus de la encefalitis japonesa tiene lugar en todas las regiones templadas y tropicales de Asia. Recientemente, este virus también se ha propagado a Indonesia, norte de Australia, Papua Nueva Guinea y posiblemente Pakistán.

Transmisión

Generalmente, el virus de la encefalitis japonesa se transmite por los mosquitos del género *Culex*. Los vectores mosquitos específicos varían con la región, sin embargo el *Culex tritaeniorhynchus* es importante en la propagación de este virus a los humanos y animales domésticos a través de un amplio rango geográfico. *C. tritaeniorhynchus* se reproduce en los arrozales y canales conectores, y se activa en el crepúsculo. Muchas otras especies de *Culex* incluso *C. vishnui* y *C. fuscocephala* también pueden transmitir el virus de la encefalitis japonesa. En algunas regiones, los mosquitos *Aedes* han estado implicados en la transmisión. El virus también fue aislado de mosquitos del género *Anopheles* y *Mansonia*; sin embargo, no se ha confirmado su rol en la transmisión.

La mayoría de los animales se infectan al ser picados por un mosquito. Las lagartijas y murciélagos pueden infectarse al ingerir mosquitos infectados. Los

Encefalitis japonesa

jabalíes transmiten el virus en el semen. Las aves son los huéspedes reservorios más importantes, y generalmente mantienen el ciclo del virus en la naturaleza. Aunque las aves de la familia Ardeidae (garzas, garcetas y avetoros) han sido las más estudiadas, otras especies de aves pueden ser importantes en la transmisión. Los cerdos son huéspedes amplificadores importantes, dado que son picados por los mismos mosquitos que pican a los caballos y a los humanos. Con la posible excepción de los murciélagos, la mayoría de las otras especies de mamíferos no desarrollan viremia capaz de infectar a los mosquitos, o no son importantes en la epidemiología de esta enfermedad por otros motivos. Por ejemplo, aunque en el laboratorio se ha demostrado la transmisión de caballo a caballo a través del mosquito, en el área se encuentran muy pocos caballos susceptibles para mantener el virus, y la viremia en estos animales puede ser baja.

Los humanos generalmente se infectan al ser picados por un mosquito. Algunos casos se adquieren en el laboratorio o durante la recolección de muestras de tejido; el virus de la encefalitis japonesa puede transmitirse a través de las membranas mucosas o la piel dañada, inhalarse o adquirirse por lesiones con agujas. Aunque este virus en ocasiones se recupera de la sangre humana, generalmente se considera que las personas son huéspedes accidentales.

El virus de la encefalitis japonesa no persiste fuera de un huésped vivo. Se desconoce de qué manera el virus sobrevive el invierno en climas templados. Puede mantenerse en los mosquitos, ya sea por el pasaje transovárico o durante la hibernación. Los reptiles, anfibios o murciélagos también podrían ser portadores del virus durante largos periodos de tiempo cuando hibernan. Aunque existe alguna evidencia para cada una de estas hipótesis, se desconoce su importancia relativa.

Período de incubación

En los caballos, el período de incubación generalmente es de 8 a 10 días. Los caballos infectados de forma experimental desarrollan signos clínicos después de 4 a 14 días. En cerdos infectados de forma experimental, el aumento de temperatura y de viremia se puede producir apenas 24 horas después de la inoculación. Se desconoce el periodo de incubación en cerdas preñadas, pero la exposición temprana en la gestación parece aumentar la posibilidad de que las crías se vean afectadas.

Signos clínicos

En los caballos, la mayoría de las infecciones son subclínicas. Los casos sintomáticos varían con la gravedad. Algunos caballos presentan una enfermedad leve con fiebre transitoria, anorexia, letargo y membranas mucosas congestionadas o con ictericia. Este síndrome generalmente dura 2 a 3 días, y el caballo se

recupera sin complicaciones. Otros caballos desarrollan encefalitis. En la forma más leve, el caballo está letárgico y anoréxico, con fiebre fluctuante y signos neurológicos que habitualmente incluyen dificultad para tragar, falta de coordinación, rigidez transitoria del cuello, parálisis radial o deficiencia visual. En las membranas mucosas se puede encontrar ictericia o hemorragias petequiales. Estos caballos generalmente se recuperan en una semana. Una forma más grave, denominada “forma hiperexcitable”, se caracteriza por fiebre alta, deambulación sin rumbo, comportamiento violento y demencial, ceguera ocasional, sudoración profusa y temblores musculares. Aunque algunos caballos se recuperan, estos síntomas suelen estar seguidos por colapso y muerte en 1 a 2 días. La forma hiperexcitable no es habitual, y se produce en menos del 5% de los caballos sintomáticos. En algunos caballos, los defectos neurológicos como la ataxia pueden permanecer después de la recuperación.

En cerdos, la encefalitis japonesa generalmente se caracteriza por una enfermedad reproductiva. El síntoma más habitual es de crías nacidas muertas o momificadas, generalmente a término. Los lechones nacidos vivos suelen presentar temblores y convulsiones, y mueren poco después del nacimiento. Además, las cerdas preñadas pueden abortar. Los animales no preñados generalmente no presentan síntomas o sufren una enfermedad febril transitoria, pero los síntomas de encefalitis en ocasiones se observan en cerdos de hasta 6 meses de edad. Un síndrome debilitante fue el único síntoma en 1 grupo de lechones con evidencia post mortem de meningoencefalitis no supurativa. Además, alteraciones de la espermatogénesis pueden provocar infertilidad en el macho; aunque generalmente es temporaria, puede ser permanente en animales gravemente afectados.

Otros animales domésticos pueden infectarse pero habitualmente permanecen asintomáticos.

Lesiones post mortem

[Haga clic para observar las imágenes](#)

En los caballos sólo se observan lesiones inespecíficas, y no existen lesiones características importantes en el cerebro. La encefalomiелitis no supurativa difusa se observa microscópicamente. Hay destrucción fagocítica de las neuronas, infiltración perivascular y gliosis focalizada. Los vasos sanguíneos están dilatados y contienen numerosas células mononucleares.

En las cerdas infectadas se pueden encontrar camadas de fetos momificados o mortinatos. En algunas camadas se pueden observar defectos neurológicos congénitos que incluyen hidrocefalia, hipoplasia cerebelosa e hipomielinogenesis medular. Los lechones infectados con encefalitis de forma experimental presentaron inflamación y edema cerebral.

Morbilidad y mortalidad

En las regiones templadas de Asia, la temporada de encefalitis japonesa generalmente comienza en mayo o junio, y finaliza en septiembre u octubre. Las aves acuáticas se infectan cuando aparecen los mosquitos a fines de la primavera, los cerdos se infectan un poco después, y los casos en equinos y humanos alcanzan su pico máximo a fines del verano y otoño, cuando el virus se desborda a estos huéspedes. En las regiones tropicales, el virus de la encefalitis japonesa circula durante todo el año en mosquitos, aves y cerdos, pero pueden existir picos estacionales de enfermedad asociada con el riego, lluvia u otros factores que afectan la abundancia local de mosquitos y huéspedes amplificadores vertebrados. En algunas áreas tropicales, las epidemias pueden observarse al finalizar la temporada de lluvias.

Los cerdos expuestos por primera vez al virus son altamente susceptibles a la infección, y las cerdas preñadas con frecuencia abortan o paren mortinatos o fetos momificados. Durante una epidemia en Japón, 50-70% de todos los cerdos sufrieron pérdidas reproductivas. Los lechones nacidos vivos generalmente mueren, sin embargo, el índice de mortalidad es cercano a cero en los cerdos adultos. Los cerdos son huéspedes amplificadores importantes para los humanos y los caballos, y la cantidad de cerdos en una región puede afectar la incidencia de la enfermedad en otras especies. Sin embargo, esto varía con la forma de producción animal y la porcicultura moderna no necesariamente aumenta el riesgo de infección. Los cerdos silvestres y cimarrones también funcionan como reservorios y huéspedes amplificadores; en un estudio reciente, 68% de los jabalíes silvestres en parte de la región oeste de Japón eran seropositivos. En los lugares donde la encefalitis japonesa es estacional, se puede utilizar la vigilancia serológica en cerdos para predecir las epidemias en humanos.

En los caballos, los casos generalmente se producen esporádicamente o en pequeños grupos, pero se pueden observar epidemias cuando existen grandes cantidades de animales susceptibles. En esta especie, son habituales las infecciones inaparentes. Entre 1948 y 1967, se calculó que el índice de morbilidad en Asia era de aproximadamente 0,045% (45 casos cada 100.000 caballos). Durante los brotes se pueden observar índices de morbilidad más elevados. Durante la epizootia de 1948 en Japón, el índice de morbilidad en caballos fue de 0.3% en general; sin embargo, en algunas áreas, alcanzó el 1.4%. Se informa que la tasa de letalidad en caballos es de aproximadamente 5% o menos en algunas áreas, y de 5-15% en otras. Durante brotes graves, la tasa de letalidad puede alcanzar el 30-40%. Los animales que no han sido expuestos al virus son especialmente susceptibles. Cuando se introdujo un

grupo de yeguas de cría susceptibles, en un área endémica, un tercio de las yeguas murieron.

Diagnóstico

Clínico

Se debe sospechar de encefalitis japonesa en caballos con fiebre y signos neurológicos. En las regiones templadas, esta enfermedad es más habitual a fines del verano y principios del otoño. El signo principal en cerdos es el nacimiento de una camada con una gran cantidad de mortinatos o lechones momificados o débiles.

Diagnóstico diferencial

En los caballos, el diagnóstico diferencial incluye mieloencefalopatía por herpes equino, encefalopatía hepática, encefalitis bacteriana o tóxica, mieloencefalitis protozoaria equina, rabia o encefalitis viral como la encefalitis del Valle Murray y las encefalomiELITIS del Oeste, Este y venezolana.

En los cerdos, se deben descartar otras causas de MMMI (mortinatos, momificación, muerte embrionaria e infertilidad o encefalitis en neonatos. Estas enfermedades incluyen infección por el virus Menangle, infección por parvovirus porcina, fiebre porcina clásica, síndrome respiratorio y reproductivo porcino, enfermedad de Aujeszky (seudorrabia), enfermedad de paramixovirus del ojo azul (La Piedad Michoacan) y brucelosis porcina, así como también infección por virus hemaglutinante del ADN que se produce en Japón. Las infecciones por coronavirus también pueden provocar encefalitis en cerdos neonatos.

Análisis de laboratorio

Se puede realizar un diagnóstico definitivo mediante el aislamiento del virus. Este virus se puede aislar en embriones de pollo, células de riñón de cerdos o hámsters, células (Vero) de riñón de mono verde africano, línea celular MDBK o líneas celulares de mosquitos (por ejemplo, C3/36). Las muestras de tejido también se inoculan en ratones de 2 a 4 días de edad. El virus aislado se puede reconocer como un flavivirus mediante la inhibición de hemaglutinación o los ensayos por inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA). Se puede confirmar mediante la neutralización del virus, pruebas de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), o inmunofluorescencia para la detección de antígenos virales. El aislamiento del virus de caballos enfermos o muertos generalmente no es exitoso.

Las RT-PCR también pueden detectar ácidos nucleicos virales directamente en tejidos o sangre. Se ha utilizado inmunohistoquímica para la identificación de antígenos virales en el sistema nervioso central (SNC). La histopatología también resulta útil.

Encefalitis japonesa

Las pruebas serológicas incluyen neutralización del virus, inhibición de hemaglutinación, ELISA e inmunofluorescencia. En ocasiones, también se utiliza fijación del complemento. En los cerdos, se ha descrito una prueba de aglutinación en látex. En las regiones endémicas, el diagnóstico serológico generalmente depende de un incremento significativo del título con muestras pareadas en las fases agudas y convalecientes. Se puede realizar un diagnóstico presuntivo si se encuentra un título elevado en una sola muestra de suero, pero se debe recopilar evidencia de respaldo, si fuera posible. En los caballos, la detección de IgM e IgG específicos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) también es una buena evidencia de infección. En las regiones donde otros virus están presentes en el serogrupo de la encefalitis japonesa, se pueden producir reacciones cruzadas en las pruebas serológicas. Estas reacciones se pueden diferenciar mediante la neutralización del virus o con ELISA de bloqueo de epitopes.

Muestras a recolectar

Antes de recolectar o enviar muestras de animales con sospecha de una enfermedad animal exótica, se debe contactar a las autoridades correspondientes. Las muestras sólo deben enviarse bajo condiciones seguras y a laboratorios autorizados para evitar la propagación de la enfermedad. Se requieren condiciones de biocontención para todo el material potencialmente infeccioso de un caso de encefalitis japonesa. Se ha observado encefalitis humana después de una infección a través de un rasguño. Durante el aislamiento del virus se utilizan medidas de bioseguridad de nivel 3.

El virus de la encefalitis japonesa puede aislarse del cuerpo estriado, corteza, tálamo o médula espinal, y en ocasiones, de la sangre o LCR. En la necropsia, se deben tomar muestras para el aislamiento del virus de animales que han estado muertos menos de 12 horas, o de animales sacrificados durante la etapa aguda de la enfermedad. Las muestras deben mantenerse refrigeradas y enviarse en hielo húmedo. Si el envío se demora 48 horas o más, las muestras deberían congelarse y enviarse en hielo seco.

Se debe enviar el cerebro de caballos que murieron de encefalitis, la mitad debe fijarse en formalina al 10% para la histopatología, y la otra mitad debe dejarse sin fijar para el aislamiento del virus. También las muestras para el aislamiento del virus y la histopatología se pueden recolectar de la corteza, mesénfalo y tronco cerebral. En caballos vivos, la sangre completa debe recolectarse con heparina. También se puede intentar el aislamiento del virus del suero y/o LCR. El aislamiento rara vez es exitoso en caballos vivos, dado que la viremia generalmente es de corta duración. Las muestras de pareadas de suero de las etapas agudas y convalecientes, tomadas con una diferencia de 2 a 4

semanas, deben enviarse para la serología. Los anticuerpos también pueden encontrarse en el LCR de animales afectados en forma aguda. Además, se debe recolectar una amplia variedad de tejidos incluyendo el bazo, hígado, riñón, pulmón y corazón para la histopatología a fin de descartar otras causas de encefalitis.

En los cerdos, la encefalitis japonesa puede aislarse del cerebro de fetos o lechones afectados que mueren con encefalitis. Generalmente, la cerda esta libre del virus para cuando nacen las crías afectadas. En las áreas endémicas, el diagnóstico serológico resulta complicado por los anticuerpos provenientes de la vacunación o exposición previa. Además, la seroconversión generalmente se produce en la cerda antes de que se noten los síntomas reproductivos, y es posible que no se observe el aumento de los títulos.

Medidas recomendadas ante la sospecha de Encefalitis Japonesa

Notificación a las autoridades

La encefalitis japonesa debe notificarse ante la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE, por sus siglas en francés). Los requisitos para la notificación de la enfermedad a las naciones miembro de la OIE y las pautas de importación/exportación pueden consultarse en el Código Sanitario para los Animales Terrestres de la OIE [http://www.oie.int/esp/normes/mcode/es_sommaire.htm]. Los veterinarios que detecten un caso de encefalitis japonesa deben seguir las pautas nacionales y/o locales para la notificación y las pruebas de diagnóstico correspondientes.

Control

Las vacunas contra la encefalitis japonesa pueden prevenir la enfermedad en caballos y cerdos. Las vacunas son protectoras para todos los genotipos. Además, la vacunación de los cerdos disminuye la amplificación del virus, y ayuda a proteger a los caballos y los humanos. Sin embargo, el virus de la encefalitis japonesa también se amplifica en aves, y aún se producen algunas infecciones. La colocación de los animales en establos con vigilancia puede proporcionar protección parcial, especialmente durante los brotes. El pico de actividad de mosquitos generalmente se extiende desde el anochecer hasta el amanecer. Los ventiladores de establos son útiles, dado que los mosquitos no vuelan bien con vientos fuertes. Además, las paredes pueden rociarse con insecticidas. Los repelentes de insectos pueden ayudar a proteger a los animales en forma individual. En algunos climas, los caballos pueden cubrirse y encapucharse con un material liviano tratado con permetrina. El control ambiental de los mosquitos puede reducir la cantidad de vectores, pero en algunas áreas no es práctico. Siempre que sea posible, los cerdos deben criarse lejos de los caballos.

Encefalitis japonesa

El virus de la encefalitis japonesa no sobrevive bien fuera de un huésped vivo o los tejidos. En el laboratorio u otras situaciones en las que la desinfección sea necesaria, este virus puede inactivarse con etanol al 70%, glutaraldehído al 2%, formaldehído al 3–8%, hipoclorito de sodio al 1%, iodina, yodoforos de fenol y solventes/detergentes orgánicos. También es sensible al calor, la luz ultravioleta y la radiación gamma.

Salud pública

En partes de Asia, la encefalitis japonesa es la encefalitis viral más importante en humanos. Se informan aproximadamente 20.000-50.000 casos por año en todo el mundo; pero esta cifra está subestimada. La incidencia de la enfermedad varía según el país y la temporada. En regiones templadas, las infecciones en humanos son especialmente habituales a fines del verano y el otoño. En áreas tropicales, las infecciones se pueden producir durante todo el año. Las personas en áreas rurales tienen el mayor riesgo de infección, pero se informan casos ocasionales en las ciudades. La vacunación, los cambios en las prácticas agrícolas y el mejoramiento de los estándares de vida han reducido la incidencia de la enfermedad en algunos países.

El riesgo de enfermedad clínica está afectado por muchos factores incluyendo la cepa del virus, y la edad y la inmunidad de la persona a los flavivirus. Generalmente, las infecciones son más graves en los niños y en las mayores. La mayoría de las infecciones en humanos son asintomáticas: aproximadamente 1 en cada 500 a 1.000 personas infectadas desarrolla signos clínicos. Sin embargo, durante algunos brotes, esta proporción puede llegar a ser de 1 en 25. Los signos iniciales, que comienzan después de un periodo de incubación de 6 a 14 días, no son específicos; pueden incluir fiebre, escalofríos, dolor muscular y dolor de cabeza grave con vómitos. En los niños, los síntomas iniciales suelen parecerse a una enfermedad gastrointestinal con diarrea, vómitos y dolor abdominal. Aunque algunas personas se recuperan, en otras se observa un reducido nivel de conciencia después de unos días, con disminución del estado de alerta que puede evolucionar a estado de coma. Es habitual la rigidez dolorosa del cuello. Las convulsiones también se producen con frecuencia, especialmente en los niños. Algunos pacientes desarrollan parálisis flácida similar a la polio, especialmente en los miembros posteriores. En otros, se pueden presentar temblores, rigidez y/o movimientos anormales. En los casos sintomáticos, la tasa de letalidad es de aproximadamente 15-30%. Aproximadamente el 50% de los sobrevivientes padecen daños neurológicos permanentes tales como ataques de epilepsia, síndrome de Parkinson con temblores y rigidez, o deficiencia cognitiva o del lenguaje. La convalecencia puede ser prolongada. Se han informado

abortos espontáneos en mujeres embarazadas infectadas por primera vez.

Las medidas de prevención incluyen el uso de repelentes de insectos, tules para la cama impregnados con insecticida, y camisas mangas largas y pantalones para prevenir las picaduras de mosquitos. En algunas áreas se pueden utilizar modificaciones ambientales para disminuir las poblaciones de mosquitos, como el rociado con insecticidas. Existen varias vacunas disponibles para los humanos, que son protectoras para todos los genotipos. En algunos países, la vacunación de niños es de rutina. En las áreas no endémicas, debe vacunarse a los empleados de laboratorios en riesgo de infección. Las personas que viajan también deben vacunarse antes de viajar a áreas endémicas, si estuvieran en riesgo de infección. Las personas que viajan a áreas rurales se encuentran con mayor riesgo que aquellos que visitan sólo regiones urbanas. El riesgo también varía con la temporada, la duración del viaje, las actividades y el alojamiento. No existe tratamiento salvo la terapia de sostén.

Recursos de internet

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Japanese Encephalitis Home Page <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/jencephalitis/index.htm>
- Public Health Agency of Canada. Material Safety Data Sheets <http://www.phac-aspc.gc.ca/msds-ftss/index.html>
- The Merck Veterinary Manual <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp>
- United States Animal Health Association. Foreign Animal Diseases http://www.vet.uga.edu/vpp/gray_book02/fad/index.php
- World Organization for Animal Health (OIE) <http://www.oie.int>
- OIE Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/a_summry.htm
- OIE Terrestrial Animal Health Code http://www.oie.int/eng/normes/mcode/A_summry.htm

Referencias

- Acha PN, Szyfres B [Pan American Health Organization (PAHO)]. Zoonoses and communicable diseases common to man and animals. Volume 2. Chlamydioses, rickettsioses, and viroses. 3rd ed. Washington DC: PAHO; 2003. Scientific and

Encefalitis japonesa

- Technical Publication No. 580. Japanese encephalitis; p.172-9.
- Agriculture, Fisheries and Forestry – Australia (AFFA). Japanese encephalitis. *Aust Vet J.* 2003;81:658-9.
- Centers for Disease Control and Prevention. Inactivated Japanese encephalitis virus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 1993;42:1-15.
- Diagana M, Preux PM, Dumas M. Japanese encephalitis revisited. *J Neurol Sci.* 2007;262:165-70.
- Guérin B, Pozzi N. Viruses in boar semen: detection and clinical as well as epidemiological consequences regarding disease transmission by artificial insemination. *Theriogenology.* 2005;63:556-72.
- Hamano M, Lim CK, Takagi H, Sawabe K, Kuwayama M, Kishi N, Kurane I, Takasaki T. Detection of antibodies to Japanese encephalitis virus in the wild boars in Hiroshima prefecture, Japan. *Epidemiol Infect.* 2007;135:974-7.
- Kahn CM, Line S, editors. The Merck veterinary manual [online]. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co; 2003. Equine encephalomyelitis. Available at: <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/bc/100900.htm>. Accessed 19 Nov 2007.
- Kitai Y, Shoda M, Kondo T, Konishi E. Epitope-blocking enzyme-linked immunosorbent assay to differentiate west nile virus from Japanese encephalitis virus infections in equine sera. *Clin Vaccine Immunol.* 2007;14:1024-31.
- Lian WC, Liao MY, Mao CL. Diagnosis and genetic analysis of Japanese encephalitis virus infected in horses [sic]. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health.* 2002;49:361-5.
- Mackenzie JS, Gubler DJ, Petersen LR. Emerging flaviviruses: the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses. *Nat Med.* 2004;10:S98-109.
- Oya A, Kurane I. Japanese encephalitis for a reference to international travelers. *J Travel Med.* 2007;14:259-68.
- Petersen LR, Marfin AA. Shifting epidemiology of Flaviviridae. *J Travel Med.* 2005;12:S3-11.
- Public Health Agency of Canada. Material Safety Data Sheet – Japanese encephalitis. Office of Laboratory Security; 2001 Mar. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/msds-ftss/msds173e.html>. Accessed 15 Nov 2007.
- Rosen L. The natural history of Japanese encephalitis virus. *Annu Rev Microbiol.* 1986;40:395-414.
- See E, Tan HC, Wang D, Ooi EE, Lee MA. Presence of hemagglutination inhibition and neutralization antibodies to Japanese encephalitis virus in wild pigs on an offshore island in Singapore. *Acta Trop.* 2002;81:233-6.
- Shope RE. Japanese encephalitis. In: Foreign animal diseases. Richmond, VA: United States Animal Health Association, 1998. Available at: http://www.vet.uga.edu/vpp/gray_book02/fad/jen.php. Accessed 19 Nov 2007.
- Ting SH, Tan HC, Wong WK, Ng ML, Chan SH, Ooi EE. Seroepidemiology of neutralizing antibodies to Japanese encephalitis virus in Singapore: continued transmission despite abolishment of pig farming? *Acta Trop.* 2004;92:187-91.
- Tsai TF. Congenital arboviral infections: something new, something old. *Pediatrics.* 2006;117:936-9.
- World Organization for Animal Health [OIE] . Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals [online]. Paris: OIE; 2004. Japanese encephalitis. Available at: http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/A_00092.htm. Accessed 15 Nov 2007.
- Yamada M, Nakamura K, Yoshii M, Kaku Y. Nonsuppurative encephalitis in piglets after experimental inoculation of Japanese encephalitis flavivirus isolated from pigs. *Vet Pathol.* 2004;41:62-7.