

CURSO INTERNACIONAL DE ENFERMEDADES VIRALES EMERGENTES

4 al 14 de Mayo de 1997
Lima, Perú



MINISTERIO
DE SALUD



INS



NAMRID



UNIVERSIDAD
DE TEXAS

Organizan:

Universidad de Texas-USA
Instituto Nacional de Salud del Perú
NAMRID Lima, Perú

Auspician:

Ministerio de Salud
Organización Panamericana de la Salud
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Universidad Nacional Mayor de San Marcos



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
UNIVERSIDAD DE TEXAS - USA
US NAVAL MEDICAL RESEARCH
INSTITUTE DETACHMENT – NAMRID

CURSO INTERNACIONAL

ENFERMEDADES VIRALES EMERGENTES

Lima, 4 al 14 de mayo de 11)97

Auspicio:

Ministerio de Salud - Perú
Organización Panamericana de la Salud
Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad Peruana Cayetano Heredia

Autorización:

Ministerio de Relaciones Exteriores
(R.S. N° 109-97-RE del 10/04/97)

**INSTITUTO
NACIONAL DE
SALUD**

**Centro Nacional de
Laboratorios en Salud
Pública**

Cápac Yupanqui 1400,
Lima 11, Perú
Telf.: 471-3254 471~9920
471-2925 Fax: 471-7443

Documento "Curso Internacional
Enfermedades Virales Emergentes"
Mayo, 1997

Revisión técnica:
Dr. Carlos Carrillo
Dr. César Cabezas
Dr. Ricardo López
Dra. Lourdes Belaúnde

Traducción:
Sra. Cecilia Gazzo

**Coordinación de edición e
impresión:**
C.S. Estela Roeder Oficina
Ejecutiva de
Información Científica /INS.

Impresión:
Decisión GRAFICA S.A.
Telf: 2658606

Lima, enero de 1998

INDICE

• INTRODUCCIÓN.....	6
• PROGRAMA DEL CURSO INTERNACIONAL DE ENFERMEDADES EMERGENTES.....	7
• RESUMEN DE EXPOSICIONES	
* CONCEPTOS DE INFECCIONES EMERGENTES Y RE EMERGENTES Dr. Robert E. Shope	10
* RED DE LABORATORIOS Y PROGRAMA DE ENFERMEDADES EMERGENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD Dr. Carlos Carrillo.....	13
* DENGUE Y DENGUE HEMORRAGICO EN LAS AMERICAS Dr. Gary G. Clark.....	17
* SITUACIÓN DEL DENGUE EN EL PERU Dr. Daniel Neyra	22
* FIEBRE AMARILLA EN EL PERU y RIESGO DE URBANIZACION Dr. César Cabezas	24
* EPIDEMIOLOGIA y EMERGENCIA DE LA FIEBRE DE OROPOUCHE Dr. Francisco Pinheiro.....	28
* BUNYAVIRUS EN LA AMAZONIA PERUANA Dr. Robert Shope	31
* ENCEFALITIS EQUINA VENEZOLANA y FIEBRE MAYARO Dr. Francisco Pinheiro	33
* HEPATITIS VIRALES B y DELTA EN EL PERU Dr. César Cabezas.....	35
* ENFERMEDADES POR ARENAVIRUS EN LAS AMERICAS Dr. Robert B. Tesh.....	39
* EMERGENCIA DE HANTAVIRUS EN LAS AMERICAS Dr. Charles Fulhorst.....	42
* EMERGENCIA DE VIRUS TRANSMITIDOS POR ARTROPODOS y ROEDORES EN EL PERU Dr. Douglas M. Watts	45
* HTLV I y II EN EL PERU Dr. Eduardo Gotuzzo H.....	50

* DIAGNOSTICO DE LABORATORIO DE INFECCIONES POR ARBOVIRUS y HEPATITIS Dr. Robert E. Shope.....	52
* APLICACIÓN DE TECNICAS MOLECULARES EN LA DETECCIÓN Y DIAGNOSTICO DE INFECCIÓN POR ARBOVIRUS Dra. Laura J. Chandler	54
* BIOSEGURIDAD y RIESGOS EN LA MANIPULACION DE VIRUS EN EL LABORATORIO Dr. Alan Barrett	57
* INVESTIGACIONES EN BROTOS. Dr. Paúl Alfara.....	60
* INTERVENCION EN BROTOS DE ENFERMEDADES EMERGENTES: NUEVAS CANDIDATAS Dr. Robert E. Shope.....	65
* INTERVENCION EN BROTOS DE ENFERMEDADES EMERGENTES: CONTROL VECTORIAL Dr. Gary C. Clark.....	67

INTRODUCCIÓN

Pese al logarítmico avance que ha logrado la medicina en las últimas décadas, y cuando aún en nuestros países se habla ya de unil transición epidemiológica, de un predominio de enfermedades transmisibles hacia las no transmisibles o degenerativas, las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes nos vuelven otra vez a la realidad y recobran un interés y dedicación mayor, por el riesgo que constituyen no sólo para nuestros países, sino para otras áreas de este mundo global izado y ahora convertido en aldea gracias al rápido desarrollo tecnológico de las comunicaciones y medios de transporte

Por su ubicación en una zona tropical, por su variada geográfica con costas áridas, montañas y valles interandinos, una extensa selva amazónica, por el desarrollo de nuevas fronteras para la exploración, la agricultura y el comercio y además por las intensas migraciones internas y externas en el Perú, se dan las condiciones para el desarrollo de estas enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes; muestra de ello es la aparición del VIH/SIDA, la introducción del Dengue, con el riesgo adicional de la aparición del Dengue hemorrágico, la reaparición de la Peste Bubónica, la Fiebre Amarilla, la Malaria por *P falciparum*, los brotes de Hepatitis B y Delta, entre otras.

Estas consideraciones hacen imprescindible el compartir conocimientos y experiencias con expertos internacionales y tender los puentes para una cooperación mutua; por lo que el Instituto Nacional de Salud, en coordinación con el NAMRID, la Universidad de Texas, contando con el auspicio de la OPS/OMS y las Universidades de San Marcos y Cayetano Heredia, organizó el I SEMINARIO TALLER SOBRE ENFERMEDADES VIRALES EMERGENTES del 4 al 6 de mayo de 1997, gracias a la participación de destacados investigadores que han dado realce a este primer encuentro sobre enfermedades virales emergentes y reemergentes en Latinoamérica. En dicho evento se ha tratado sobre conceptos y los factores condicionantes para la aparición o reaparición de estas infecciones, los aportes de las investigaciones hechas por el INS, la Universidad de Texas y el NAMRID, Dengue y Dengue hemorrágico en las Américas el Dengue en el Perú, la Fiebre Amarilla en las Américas y en el Perú, incluyendo el riesgo de su urbanización, la fiebre de Oropuche, Bunyavirus en la Amazonía Peruana, Encefalitis Equina Venezolana, Hepatitis Virales en el Perú, enfermedades por Arenavirus, emergencia de Hantavirus, HTLV I/II en el Perú, aspectos de diagnóstico de enfermedades virales y bioseguridad, así como la vigilancia epidemiológica y la investigación de brotes.

Dada la trascendencia de este evento, no podíamos dejar de plasmarlo en un documento escrito sobre los temas que son de interés contemporáneo; por lo que el INS pone a vuestra consideración este trabajo de edición que constituirá un instrumento más en esta incesante lucha por el control y prevención de las enfermedades

infecciosas emergentes y reemergentes en esta parte del continente americano.

Los Editores
Lima, Diciembre 1997

PROGRAMA

CURSO INTERNACIONAL DE ENFERMEDADES VIRALES EMERGENTES

04 de mayo
Inauguración

05 de mayo
Conceptos de infecciones emergentes

Dr. Rober. E. Shope
Professor of Pathology
Center for Tropical Diseases University
of Texas Medical Branch Gavelston
Texas, USA

Red de Laboratorios y programa de infecciones emergentes del Instituto Nacional de Salud del Perú

Dr. Carlos Carrillo Parodi
Jefe del Instituto Nacional de Salud del Perú.

Dengue y Dengue Hemorrágico en las Américas

Dr. Gary C. Clark
Director San Juan laboratory
Center for Diseases Control and Prevention San Juan, Puerto Rico

Situación del Dengue en el Perú

Dr. Daniel Neyra
Director Ejecutivo del Programa de urbanización Metaxénicas Dirección
Salud de las Personas del Ministerio de Salud del Perú

Fiebre Amarilla en el Perú y riesgo de urbanización

Dr. César Cabezas Sánchez
Director General del Centro Nacional de laboratorios en
Instituto Nacional de Salud del Perú

06 de mayo
Epidemiología y Emergencia de la Fiebre de Oropouche

Dr. Francisco Pinheiro
Regional Advisor of Viral Diseases
Communicable Diseases Program
OPS/OMS
Washington – USA

Bunyavirus en la Amazonía Peruana

Dr. Robert E. Shope
Professor of Pathology

Center for Tropical Diseases
University of Texas Medical Branch
Gavelston, Texas USA

Encefalitis Equina Venezolana y Fiebre Mayaro

Dr. Francisco Pinheiro
Regional Advisor of Viral Diseases
Communicable Diseases Program
OPS/OMS
Washington – USA

Hepatitis Virales B y Delta en el Perú

Dr. César Cabezas Sánchez
Director General del Centro Nacional de Laboratorios en Salud Pública
Instituto Nacional de Salud del Perú

Enfermedades por Arbovirus en las Américas

Dr. Robert B. Tesh
Professor of Pathology
Center for Tropical Diseases University of Texas Medical Branch Gavelston,
Texas

Emergencia del Hantavirus en las Américas

Dr. Charles Fulhorst
Assistant Professor of Pathology Center for Tropical Diseases University of
Texas Medical Branch Gavelston, Texas, USA

Emergencia de Virus Transmitidos por Artrópodos y Roedores en el Perú

Dr. Douglas M. Watts
Scientific Director U.S.
Naval Medical Research Institute Detachment
Lima – Perú

07 de mayo

HTLV-1 y 11 en el Perú

Dr. Eduardo Gotuzzo H.
Profesor de Medicina
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Director del Instituto de Medicina Tropical "Alexander Von
Humboldt" Lima – Perú

Diagnóstico de Laboratorio de Infecciones por Arbovirus y Hepatitis

Dr. Robert E. Shope
Professor of Pathology
Center for Tropical Diseases
University of Texas Medical
Branch Gavelston, Texas, USA

Dra. Laura J. Chandler
Assistant Professor of Pathology
Center for Tropical Diseases
University of Texas Medical Branch

Gavelston, Texas, USA

Bióseguridad y riesgos en la manipulación de virus en el laboratorio

Alan Barrett

Professor of Pathology
Center for Tropical Diseases
University of Texas Medical Branch
Gavelston, Texas, USA

Investigación en Brotes

Dr. Paul Alfaro

Médico Epidemiólogo
Centro Nacional de Laboratorios de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud, Perú

Intervención en Brotes de Enfermedades Emergentes: Nuevas Vacunas Candidatas

Dr. Robert E. Shope

Professor of Pathology
Center for Tropical Diseases
University of Texas Medical Branch
Gavelston, Texas USA

Intervención en Brotes de Enfermedades Emergentes: Control Vectorial

Dr. Gary C. Gark

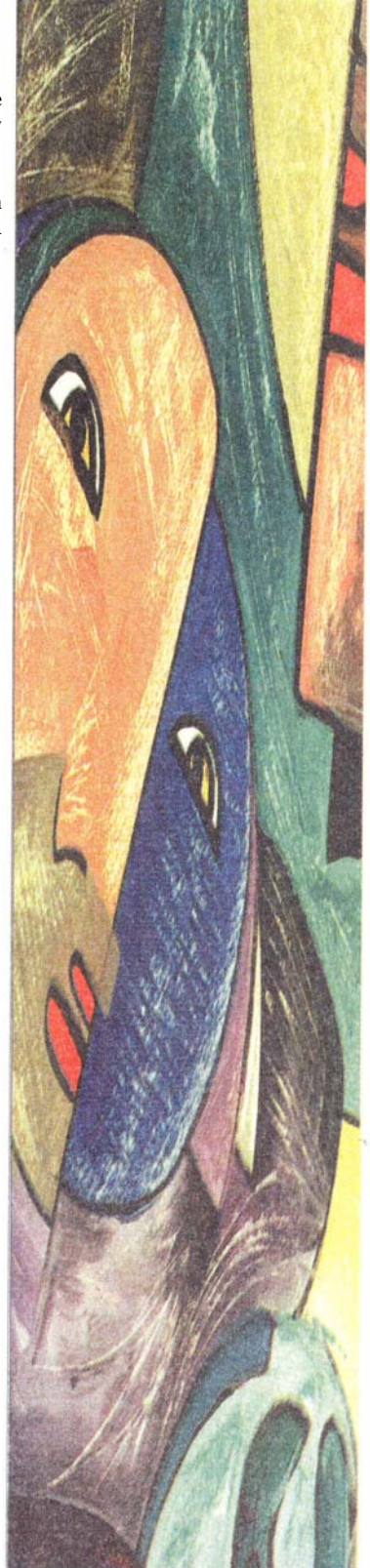
Director San Juan Laboratory
Centers for Diseases Control and Prevention
San Juan, Puerto Rico

Clausura

*PRACTICAS DE LABORATORIO
09 Al 14 DE MAYO*

CONCEPTOS DE INFECCIONES EMERGENTES

Dr. Robert E. Shope
Professor of Pathology
Center for Tropical Diseases
University of Texas
Medical Branch
Galveston, Texas USA



CONCEPTOS EN INFECCIONES EMERGENTES

Robert E. Shope, M.O.

Las enfermedades infecciosas emergentes tienen condiciones clínicas distintas, cuya incidencia en el hombre se ha incrementado o probablemente se incrementará en un futuro cercano.

Cada uno de los seis factores que conducen a la enfermedad serán ilustrados por episodios recientes de enfermedades virales que han emergido o reemergido en los últimos 20 años. La demografía y la conducta humana, por ejemplo, han conducido a la aparición del Dengue Hemorrágico en las Américas, conjuntamente con la rápida dispersión e incremento de los mosquitos *Aedes aegypti* que acompañan la urbanización. El VIH se está incrementando dramáticamente en las naciones en desarrollo, asociado con cambios en el comportamiento sexual. Los efectos de la tecnología e industria son ilustrados por las epizootias de encefalitis espongiforme bovina secundaria a los cambios industriales en la manufactura de alimentos para animales. La enfermedad bovina está asociada con un incremento de la enfermedad de Creutzfeld-Jacob en humanos. El desarrollo económico y el uso del territorio fue un factor en la epidemia de la fiebre del valle Rift, en 1986, luego de la construcción de la represa Diama en Mauritania y Senegal.

Los viajes internacionales y el comercio tienen el potencial para diseminar enfermedades como el Dengue y el Ebola. El virus Ebola fue llevado de Gabón cuando un médico buscó ayuda en un Hospital de Sudáfrica, resultando muerta una enfermera. Los cambios climáticos asociados con el desarrollo económico en el futuro pueden influir en la emergencia de enfermedades virales transmitidas por vectores. Cambios en la adaptación microbiana han influenciado en la diseminación del SIDA y pueden ser un factor en la reemergencia del onyong-nyong después de 35 años de ausencia en África. Finalmente, el descuido en las medidas de salud pública está frecuentemente asociado a la reemergencia de las enfermedades como se ha ilustrado con el retoma del Dengue en las Américas cuando no se controló el mosquito vector.

CONCEPTS ON EMERGING INFECTIONS

Robert E. Shope, M.O.

Emerging, infectious diseases are clinically distinct conditions whose incidence in humans has increased or is likely to increase in the near future.

Each of six factors that lead to emergence will be illustrated by recent episodes of virus diseases that have either emerged or reemerged in the past 20 years. Human demographics and behavior, for instance, has led to the sudden appearance of Dengue Hemorrhagic Fever in the Americas along with the rapid spread and increase of *Aedes aegypti* mosquitoes that accompany urbanization. HIV/AIDS is increasing dramatically in developing nations, associated with changes in sexual behavior. The effects of technology and industry are illustrated by the epizootic of bovine spongiform encephalopathy secondary to industrial changes in the manufacture of animal foods. The bovine disease is associated with an increase of Creutzfeld-Jacob disease in humans. Economic development and land use was a factor in the 1986 outbreak of Rift Valley fever after the construction of the Diama Dam in Mauritania and Senegal. International travel and commerce has the potential to spread such diseases as Dengue and Ebola. The Ebola virus was carried from Gabon when a physician sought care in a South African Hospital, resulting in the death of a nurse. Climate change associated with economic development may in the future lead to emergence of vectorborne viral illnesses. Microbial adaptation and changes has influenced the spread of HIV/AIDS, and may be a factor in the reemergence of onyong-nyong after 35 years absence in East Africa. Finally, breakdown of public health measures is frequently associated with the reemergence of diseases as illustrated by the return of Dengue to the Americas when the mosquito vector was not controlled.

Robert E. Shope, M.O.

Dr. Shope recibió su grado médico de la Universidad de Cornell (1954), completó dos años de residencia médica en el Hospital de Yale - New Haven y sirvió en la Armada de los Estados Unidos por dos años. Sirvió en el Fuerte Detrick, Frederick y Maryland., luego, por aproximadamente 18 meses, en el Instituto de Investigación Médica en Kuala Lumpur, Malasia. Allí trató pacientes con tifus, dengue, encefalitis japonesa y leptospirosis.

En 1958 llegó a ser miembro del staff de la Fundación Rockefeller, en un programa de investigación de arbovirus. Trabajó por seis años en Belém, Brasil, estudiando virus transmitidos por artrópodos durante el período del descubrimiento de 50 nuevos virus en la Amazonía. En 1965, se trasladó con el Laboratorio de la Fundación Rockefeller a la Universidad de Yale, continuando con las investigaciones sobre taxonomía y epidemiología de los arbovirus. En 1971 fue Director de la Unidad de Investigación de Arbovirus de Yale (Centro de Colaboración de WHO para Arbovirus).

El mantuvo este cargo hasta su retiro de la Universidad de Yale en 1995. Durante su estadía en Yale trabajó en la fiebre del Valle de Rift, fiebre Lassa y otros arenavirus, dengue, fiebre amarilla y otros virus.

En 1992 fue co-director, junto a Joshua Laderberg en un estudio del Instituto de Medicina sobre Enfermedades Emergentes, lo que estimuló el desarrollo del programa de infecciones emergentes del U.S. NIH, CDC y la OMS.

Desde 1995 ha sido profesor de Patología en el Centro de Enfermedades Tropicales de la rama médica de la Universidad de Texas, Galveston, Texas. Conjuntamente con el Dr. Robert Tesh continuó en la Dirección del Centro Mundial de Referencia de Arbovirus, el cual posee la colección de virus que el Dr. Shope trasladó a Texas desde la Universidad de Yale.

Robert E. Shope, M.O.

Dr. Shope received his medical degree from Cornell University (1954), completed two years of medical residency at the Yale-New Haven Hospital and served in the U.S. Army for two years. He served at Fort Detrick, Frederick, Maryland, then for about 18 months, at the Institute for Medical Research, Kuala Lumpur, Malaya. There, he treated patients with scrub typhus, dengue, Japanese encephalitis and leptospirosis.

In 1958, he became a staff member of the Rockefeller Foundation in the arbovirus research program. He worked for six years in Belém, Brazil, studying arthropod-borne virus epidemiology during the period of discovery of over 50 new viruses of the Amazon. In 1965, he moved with the Rockefeller Foundation Laboratory to Yale University to continue research in arbovirus taxonomy and epidemiology. In 1971 he became Director of the Yale Arbovirus Research Unit (WHO collaborating Center for Arboviruses). He held these positions until retirement from Yale in 1995. During the stay at Yale, he did research on Rift Valley fever and rabies related viruses.

In 1992, he cochaired with Joshua Laderberg the Institute of Medicine's study on Emerging Infections, which has stimulated the development of emerging infections programs of the U.S. NIH, CDC and the World Health Organization.

Since 1995, he has been Professor of Pathology at the WHO Center for Tropical Diseases, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas. With Dr. Robert Tesh he continues to direct the World Arbovirus Reference Center which holds the virus collection moved to Texas from Yale University.

**RED DE LABORATORIOS Y PROGRAMA
DE INFECCIONES EMERGENTES DEL
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA**

Dr. Carlos Carrillo

Jefe del Instituto
Nacional de Salud del Perú



RED DE LABORATORIOS Y PROGRAMAS DE INFECCIONES EMERGENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Carlos Carrillo Parodi,
M.D.,Ph.D.

Esta presentación tiene por objeto resaltar las actividades que el Instituto Nacional de Salud viene desarrollando en forma más intensiva, desde 1994, para proveer al país de una estructura física y humana, que permita a nivel nacional, una respuesta pronta y con base científica frente a emergencias epidémicas de diferentes microorganismos a los que está expuesta la población por varios factores, que en una u otra forma, están cambiando el panorama al que estábamos habituados a presenciar 25 años atrás.

En este sentido, en un primer momento se han implementado 10 laboratorios regionales de salud pública, a través de los cuales se generará recursos de investigación, supervisión, control de calidad, etc., mediante capacitación periódica y continuada. Los laboratorios nacionales centrales también han pasado un proceso de modernización, así como de reingeniería de procesos. Dentro de ellos, el Laboratorio de Virología del INS, ha estandarizado metodologías en fiebre amarilla, dengue, rabia, HIV/ SIDA, hepatitis viral, sarampión, rubéola y otros.

Conjuntamente con el Laboratorio de Biología Molecular, se está desarrollando la genotipificación del virus dengue, para lo cual, ya se ha producido mediante tecnología PCR, un Western Blot diagnóstico.

Se ha creado un Centro de Líneas Celulares, que replica y las conserva para garantizar la calidad de los cultivos de aislamiento viral.

La referencia de muestras para detección serológica y de aislamiento etiológico viral se ha incrementado por la activa labor de intervención y supervisión de la calidad diagnóstica.

Se han elaborado mapas de distribución de los vectores a nivel nacional; *Aedes aegypti*, *Lutzomya*, *Anopheles*, así como un criadero central que permite estudios de control y vigilancia vectorial in vitro.

Por último, el trabajo con las universidades, en la formación de personal profesional y la proyección internacional de las investigaciones que producen un efecto sinérgico no sólo de beneficio institucional sino también nacional.

NETWORK OF LABORATORIES AND PROGRAMS FOR EMERGING INFECTIOUS DISEASES OF THE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH

Carlos Carrillo Parodi,
M.D.,Ph.D.

This lecture is aimed at underlining the activities which the National Institute of Health has been developing in a more intensive way, since 1994; to provide the country with a human and physical infrastructure, which will enable an immediate response at the national level, with a scientific base, when faced with emerging epidemics of different microorganisms from those that the population are exposed due to several factors, that in one way or another are changing the view to which we were accustomed to live with 25 years later.

In this sense, as a first consequence, 10 regional public health laboratories have been implemented, through which the means for research, supervision and quality control will be generated by periodic and continuous training. The national central laboratories have also been subjected to modernization and re-engineering processes. Amongst these, the Virology Laboratory of the National Institute of Health has standardized methods for yellow fever, dengue, rabies, HIV/AIDS, viral hepatitis, measles, German measles and others.

Together with the Molecular Biology Laboratory the gene-typing of the dengue virus is being developed, from which the Western Blot Diagnosis has already been produced using PCR technology.

A Cellular Line Center has been created, which replaces and conserves them to guarantee the quality of cultures from viral isolation.

The references of samples for serological detection and ethological viral isolation, has been increased by the active intervention and supervision work of a diagnostic nature.

Maps have been prepared showing the distribution of vectors at the national level: *Aedes aegypti*, *Lutzomya*, *Anopheles*, as well as central breeding section, enabling vectorial control and surveillance studies under glass to be carried out.

Lastly, work with universities, in the formation of professional personnel and the international projection of the investigations which produce a synergic effect, not only for institutional benefit, but also national.

Carlos Carrillo Parodi, M.O., Ph.D.

Master en Ciencias. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú, 1952.

Doctor en Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú, 1960
Ph.D. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú, 1973

1956 **Internado**, Facultad de Medicina Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

1965-1967 **Beca Post - Doctoral**, Microbiology, University of Michigan, U.S.A.

1969-1969 **Beca Post - Doctoral**, Connaught Medical Research Laboratories, University of Toronto, Canadá.

EXPERIENCIA PROFESIONAL:

1962 **Asistente**, División de Productos Biológicos, Instituto Nacional de Salud (INS), Perú.

1962 **Asistente**, Departamento de Microbiología, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

1964 **Jefe**, Unidad de Vacunas y Biológicos, INS, Lima, Perú.

1965 **Jefe**, Departamento de Vacunas Viruela, Lima, Perú.

1965-67 **Beca Post Doctoral**, Kellogg Foundation, Departamento de Microbiología, University of Michigan, U.S.A.

1968-71 **Profesor Asistente**, Departamento de Microbiología, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

1969 **Beca Post Doctoral** (OPS/OMS), Connaught Medical Research Laboratory, University of Toronto, Canada.

1971-81 **Profesor Asociado**, Departamento de Microbiología, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

1973 **Supervisor Principal**, INS, Lima, Perú.

Carlos Carrillo Parodi, M.O., Ph.D.

Sciences Master Degree Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú, 1952

Medical Doctor Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú, 1960
Ph. D. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru, 1973

1956 **Residence**, School of Medicine, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

1965-67 **Post-Doctoral Fellow**, Microbiology, University of Michigan, U.S.A.

1969 **Post Doctoral Fellow**, Connaught Medical Research Laboratories, University of Toronto, Canada.

PROFESSIONAL EXPERIENCE :

1962 **Assistant**, Biological Products Division, National Institute of Health, Lima, Peru.

1962 **Assistant**, Microbiology Department, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru.

1964 **Head**, Vaccines and Biologicals Unit, NIH, Lima, Peru.

1965 **Head**, Smallpox Vaccines Department, Lima, Peru.

1965-67 **Post Doctoral Fellow**, Kellogg Foundation, Department of Microbiology, University of Michigan, U.S.A

1968-71 **Assistant Professor**, Microbiology Department, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru

1969 **Post Doctoral Fellow** (PAHO/WHO), Connaught Medical Research Laboratory, University of Toronto, Canada.

1971-81 **Associated Professor**, Microbiology Department, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

1973 **Principal Supervisor**, NIH, Lima, Peru.

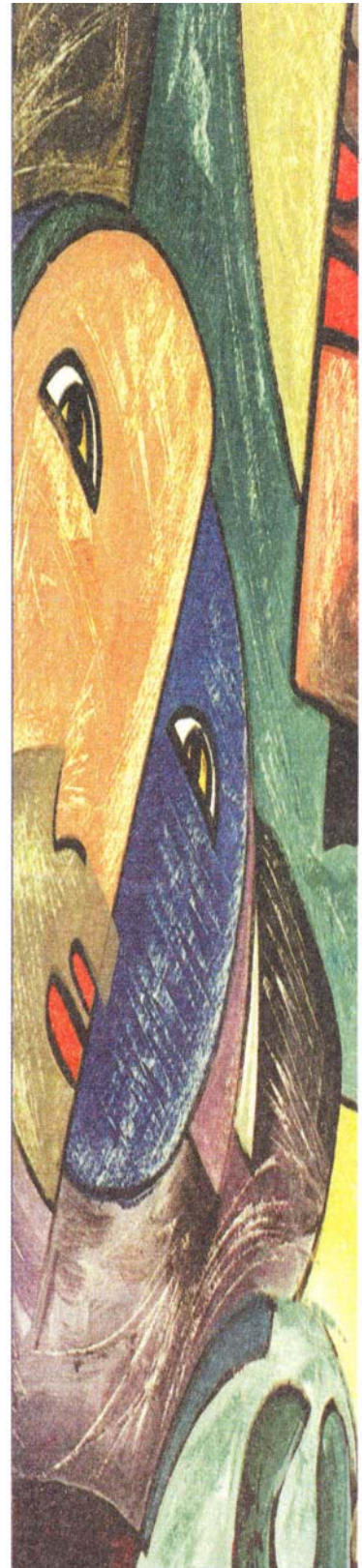
1973 **Director**, Budget and Management Office. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru.

- 1977 **Jefe**, División de Microbiología, INS, Lima, Perú.
- 1979 **Jefe**, División de Productos Biológicos, INS, Lima, Perú.
- 1981 **Profesor**, Departamento de Microbiología, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.
- 1982 **Delegado**, Oficina Regional de Salud Pública, Ministerio de Salud, Perú.
- 1983 **Médico Supervisor**, Hospital Cayetano Heredia, Lima, Perú.
- 1987 **Jefe**, Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.
- 1987 **Jefe**, Laboratorio de Microbiología Clínica, Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.
- 1989 **Vice-Decano**, Facultad de Ciencias, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.
- 1990-91 **Director**, Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú.
- 1994-98 **Jefe**, Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú.
- 1981 **Professor**, Microbiology Department, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.
- 1982 **Delegate**, Public Health Regional Office, Ministry of Health, Peru.
- 1983 **Medical Supervisor**, Hospital Cayetano Heredia, Lima, Peru
- 1987 **Head**, Microbiology Department, School of Sciences, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.
- 1987 **Head**, Clinical Microbiology Department, Institute of Tropical Medicine: Alexander Von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru.
- 1989 **Vice-Dean**, School of Sciences, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru.
- 1990-91 **Director**, National Institute of Health, Lima, Peru.
- 1994-98 **Head**, National Institute of Health, Lima, Peru.

DENGUE Y DENGUE HEMORRÁGICO EN
LAS AMERICAS

Dr. Gary G. Clark

Director San Juan
Laboratory
Center for Diseases Control and
Prevention, San Juan, Puerto Rico



DENGUE Y DENGUE HEMORRAGICO EN LAS AMERICAS

Gary G. Clark

El dengue es una enfermedad viral causada por uno de cuatro diferentes virus Dengue (DEN-1, DEN-2, DEN-3 Y DEN-4) está presente en aquellas áreas tropicales del mundo donde se encuentran ciertas especies de mosquitos *Aedes*.

La transmisión viral entre humanos ocurre a través de la picadura de un mosquito hembra infectado. *Aedes aegypti* es el principal vector del dengue en las Américas.

El ciclo de transmisión empieza cuando un mosquito hembra *Aedes aegypti* ingiere sangre de un paciente virémico, lo cual demora en promedio de 4 a 5 días. Después de un período de incubación extrínseca de 8 a 12 días, las hembras se convierten en infectivas y pueden transmitir el virus a su próximo hospedero humano susceptible. Después de la picadura de un mosquito infectivo, el virus dengue se replica y la persona infectada exhibe los signos clínicos de la enfermedad aproximadamente 5 a 8 días después. Esta enfermedad normalmente dura entre 3 y 7 días.

El diagnóstico de la infección por dengue puede ser realizado clínicamente por médicos experimentados, pero se requieren pruebas específicas de laboratorio para confirmar el diagnóstico clínico. Los signos y síntomas de dengue son frecuentemente confundidos con otras enfermedades virales incluyendo el sarampión y la influenza. En su forma clásica el dengue es una enfermedad caracterizada por una fiebre repentina, severos dolores de cabeza, musculares y articulares, náuseas, vómitos y rash.

Después de la epidemia que ocurrió en Cuba en 1981, con 350,000 casos de dengue, 24,000 casos de dengue hemorrágico (DHF), 10,000 casos de síndrome de shock de dengue y 158 muertes, las epidemias han venido ocurriendo en la mayoría de los países tropicales de las Américas. El incremento en la frecuencia de estas epidemias ha sido atribuido al colapso del programa de erradicación de *Aedes aegypti*

DENGUE AND DENGUE . HEMORRHAGIC FEVER IN THE AMERICAS

Gary G. Clark

Dengue is a viral disease caused by one of four different dengue viruses (E.g. DEN-1, DEN2, DEN-3 and DEN-4) and occurs in those tropical areas of the world where certain species of *Aedes* mosquitoes are found.

Viral transmission between humans occurs via the bite of an infected female mosquito. *Aedes aegypti* is the principal vector for dengue in the Americas.

The transmission cycle begins when a susceptible *Aedes aegypti* female acquires a blood meal from a viremic human, which lasts an average of 4 to 5 days. After an extrinsic incubation period of 8 to 12 days the female becomes infective and can transmit the virus to her next susceptible human host. After the infective mosquito bite, the dengue virus replicates, and the infected person exhibits clinical illness about 5 to 8 days later. This illness normally lasts for 3 to 7 days.

Diagnosis of the dengue infection can be made clinically by experienced physicians, but specific laboratory tests require to provide confirmation of the clinical diagnosis. Signs and symptoms of dengue are frequently confused with other viral diseases including measles and influenza, in its classic muscle and joint pain, nausea, vomiting and rash.

Following the epidemic that occurred in Cuba, in 1981, with over 350,000 cases of dengue, 24,000 cases of dengue hemorrhagic fever (DHF), 10,000 cases of dengue shock syndrome, and 158 deaths, the epidemic has occurred in most tropical countries of the Americas. The increased frequency of these epidemics has been attributed to the Pan American Health Organization and its eradication program carried out in the region, as well as the rapid movement of dengue viruses via air travelers coming from dengue endemic/epidemic areas of the world. In 1994, DEN-3 was detected in Panama and Nicaragua and the following year expanded its distribution to all countries in Central America; from Panama to Mexico, except Belize. In 1996, it was detected

llevado a cabo en la región por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y sus miembros.

Otros factores que contribuyeron a esta situación incluyen el incremento en la urbanización en muchos países en desarrollo de las Américas y el rápido movimiento del virus dengue vía los viajeros que vienen de áreas endémicas/epidémicas de dengue en el mundo. En 1994 el serotipo DEN-3 fue detectado en Panamá y Nicaragua y en los siguientes años expandió su distribución a todos los países en América Central, desde Panamá hasta México, excepto Belice. En 1996, se detectó en México, Guatemala, Honduras y Costa Rica. La mayoría de los países en las Américas son susceptibles a una pandemia de DEN-3 debido a su ausencia en estos 20 años.

Para enfrentar al dengue, es importante contar con un sistema de vigilancia que pueda confirmar el síndrome clínico detectado por los médicos y proveer información a las autoridades sanitarias responsables de su control. Este sistema tiene varios desafíos, desde la naturaleza de la enfermedad hasta el diagnóstico de laboratorio y la red de laboratorios. Anticipando la información acerca de la actividad del dengue, las medidas de control enfrentan varios desafíos; estos son el resultado de las características del vector y la existencia de un programa de control y el grado de participación de la comunidad.

Un programa exitoso requerirá una interacción substancial dentro del Ministerio de Salud, enfocada hacia la detección temprana de la actividad del dengue como: resultados que sean proporcionados a tiempo a la comunidad y a las autoridades de control vectorial. Una efectiva prevención de la enfermedad requiere una interacción substancial y coordinada dentro de un grupo multidisciplinario.

in Mexico, Guatemala, Honduras and Costa Rica. Most countries in the Americas are susceptible to a DEN-3 pandemic because of its absence of 20 years.

To respond to dengue, it is important to have a surveillance system that can confirm the clinical syndrome seen by physicians and provide information to health authorities responsible for its control. These systems face several challenges, ranging from the nature of the disease to the diagnostic laboratory and the laboratory network. In anticipation of information about dengue activity, the control response faces certain challenges. These are the results of the characteristics of the vector and the existing control program and the degree of community participation.

A successful program will require substantial interaction within the ministry of health focusing on early detection of dengue activity with results being provided on a timely basis to the community and to the vector control authorities. Effective disease prevention requires substantial coordinated interaction within a multidisciplinary team.

Gary C. Gark, Ph.D.

Posición Actual: jefe de la rama de Dengue, División de Enfermedades Infecciosas transmitidas por vectores, Centro de Control y Prevención de Enfermedades, San Juan, Puerto Rico (desde 1990 hasta la actualidad).

Posiciones previas:

- 1986 - 1989 **Entomólogo**, División de Dengue.
1983 - 1986 Entomólogo del Departamento de Entomología Arboviral del Instituto de Investigación Médica de Enfermedades Infecciosas de la Armada de los Estados Unidos en el Fuerte Dietrick, Maryland.
1976 -1982 **Jefe del Programa de Vigilancia de Arbovirus**, Illinois, Departamento de Salud Pública, Chicago, Illinois.
1975 - 1976 **Profesor Asistente de Biología**, Escuela del Estado de Missouri Oeste, San José, Missouri.

1972-1973 Investigador post-graduado de la Escuela de Salud Pública U.C.L.A., Los Angeles, California, Parasitólogo, Instituto de Investigación del Oeste, Birmingham.

Educación: Ph.D. (Entomología Veterinaria), Universidad del Estado de Colorado. Beca postdoctoral (Arbovirología), U.c.L.A. Master en Ciencias (Biología de la Vida Silvestre), Universidad del Estado de Colorado. Bachiller en Zoología, Universidad de Illinois Oeste.

Honores: Rotario del Año 1993, Club rotario de San Juan, Puerto Rico. Medalla de servicio Ejemplar como Cirujano General y varios premios en los servicios públicos de Salud de los Estados Unidos.

Actividades Nacionales: Presidente de la Asociación Americana de Control de Mosquitos (AMCA), Coordinador saliente del Comité Americano de Medicina Entomológica, Registro Americano de Entomólogos Profesionales (Certificación en Entomología médico/veterinaria). Miembro de siete sociedades profesionales.

Gary G. Gark, Ph.D

Current Charge : Head of the Dengue Branch, Division of Vector Transmitted Diseases, Center for Control and Prevention of Diseases, San Juan, Puerto Rico (1990 to the date).

Previous charges

- 1986 - 1989 **Entomologist**, Dengue Branch.
1983 - 1986 **Entomologist** of the Arboviral Entomology Department {Institute of Medical Research on Infectious Diseases of the U.S. Army at Fort Dietrick, Maryland.
1976 - 1982 **Head of the Dengue Surveillance Program**, Illinois,. Public Health Department, Chicago, Illinois. 1975 - 1976 Assistant Professor of Biology, West Missouri State College, Saint Joseph, Missouri.
1975-1976 Assistant Professor of Biology, West Missouri State College, Saint Joseph, Missouri.
197 -1973 Postgraduate Researcher of the Public Health School U.C.I.A., Los Angeles, California. Parasitologist, West Research Institute, Birmingham, Alabama

Studies: Ph.D. (Veterinary Entomology), Colorado State University.
Postdoctoral Grant (Arbovirology), U.C.LA
Master in Sciences (Wildlife Biology), Colorado State University.
Bachelor in Zoology, West Illinois University.

Achievements: Rotary of the Year (1993), San Juan Club, Puerto Rico.
Award for Excellence as General Surgeon and several awards in the United States Public Health Services.

National Activities: President of the American Mosquitoes Control Association (AMCA), Past Coordinator of the Entomology Medicine American Committee, American Registry of Entomologists (certification on medicine/veterinary entomology).Member of seven professional societies. International.

International Activities: Consultant of the Ministry of Health in Ecuador, Honduras, México, Venezuela Republica Dominicana, Brasil, Barbados,

Actividades internacionales: Consultor del Ministerio de Salud en Ecuador, Honduras, México, Brasil, Barbados, Colombia, Guatemala y Paraguay; Consultor de la OPS/OMS para la iniciación de los proyectos de prevención de dengue basados en la comunidad en México, Honduras, Panamá, Colombia y la República Dominicana.

Organizador, en lengua española del Simposio de la reunión Anual de la AMCA (1990- 1997).

Actividades Editoriales: Revisor del Boletín de la Asociación Americana de Control de los Mosquitos. Sociedad de Ecología Vectorial, del Boletín Americano de Medicina Tropical e Higiene, Boletín de la OPS y el Boletín de Entomología Médica.

Interés Científico: Biología y Control de enfermedades transmitidas por vectores, ecología arboviral, epidemiología de las infecciones arbovirales y prevención de las enfermedades transmitidas, por vectores, a través de la participación de la comunidad.

Publicaciones: Autor/coautor de 63 publicaciones Científicas

Colombia, Guatemala y Paraguay; PAHO/WHO Consultant for the Dengue Prevention Program y Mexico, Honduras, Panama, Colombia and Republica Dominicana and organizer of the spanish part of the AMCA Yearly Meeting Symposium (1990 - 1997).

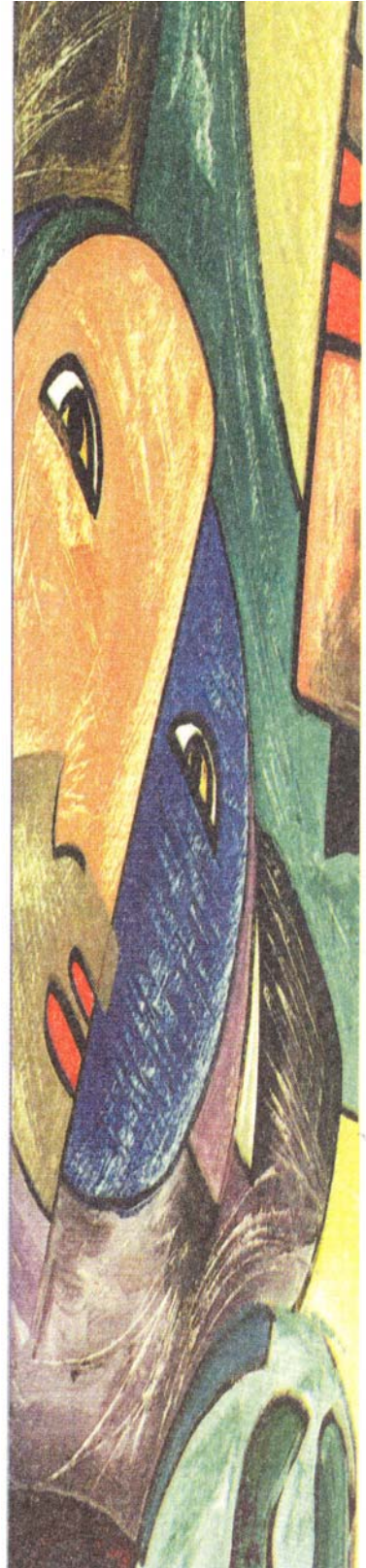
Editorial Activities: Reveur of the American Mosquitoes Control Association journal, Ecological Vectorial Society of The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, OPS Journal and Journal of Medical Entomology.

Scientific Interest: Biology and vector transmitted diseases control, arboviral ecology, arboviral infections epidemiology and vector transmitted diseases prevention through the participation of the community.

Publications: Author/Co-author of 63 scientific publications

SITUACION DEL DENGUE EN EL PERU

Dr. Daniel Neyra
Director Ejecutivo del Programa
De Enfermedades Metaxénicas
Dirección de Salud de las Personas
del Ministerio de Salud del Perú



SITUACIÓN DEL DENGUE EN EL PERU

Daniel Neyra, M.o.

En Octubre de 1994 la Organización Panamericana de la Salud comunicó a los Estados Miembros de las Américas, la situación de Alerta Sanitaria Hemisférica en relación a la probable aparición de brotes epidémicos de Dengue Hemorrágico por evidencia de circulación del virus Dengue serotipo 3 en Centroamérica, virus re introducido luego de 14 años de silencio epidemiológico.

En julio de 1995 se detectó por primera vez la introducción del virus Dengue serotipo 2 en la Jurisdicción de los Organos, en la costa norte del país. No se ha registrado ni notificado casos o defunciones atribuibles a dengue hemorrágico a la fecha.

Dentro de este contexto, en Enero de 1996, la Dirección General de Salud de las Personas implementó en el país estrategias y medidas de control contenidas en el Plan Nacional de Emergencia para la Prevención y el Control del Dengue y el Dengue Hemorrágico, las cuales fueron aplicadas por las Regiones y Subregiones de Salud ubicadas en áreas endémicas de dengue, en coordinación con el Programa Nacional de Control de Malaria del nivel central.

La Dirección General de Salud de las Personas a través de la Dirección Nacional del Programa de Control de Malaria-OEM, en coordinación con la Organización Panamericana de la Salud convocó en la ciudad de Lima, el 06 de Setiembre de 1996, una reunión Técnica de Evaluación de la Situación del Control del Dengue y los avances institucionales en la implementación del Plan Nacional de Prevención y Control del Dengue y Dengue Hemorrágico en el país, analizar la situación operacional y epidemiológica del Control del dengue en las regiones y Subregiones de Salud de Tumbes, Jaén, San Martín y Loreto.

EVALUATION OF THE DENGUE SITUATION IN PERU

Daniel Neyra, M.O.

In October 1994, the Panamerican Health Office informed the Member States of the Americas, a Hemispherical Health Alert situation concerning the probable outbreak of an epidemic of Hemorrhagic Dengue from evidence of the circulation of the Dengue virus serotype 3, in Central America, a virus reintroduced after being epidemiologically dormant for 14 years.

In July 1995, for the first time, the introduction of the Dengue virus serotype 2 was detected in the jurisdiction of Los Organos, in the north coast of the country. No registrations or notifications of cases or deaths attributable to hemorrhagic dengue have been made to date.

Within this context, in January 1996, the General Directorate of Personal Health implemented control measures and strategies contained in a National Emergency Plan for the Prevention and Control of Dengue and Hemorrhagic Dengue, and which were applied by the Regions and Subregions located in dengue endemic areas, in coordination with the National Malaria Control Plan at central level.

The General Directorate of Personal Health, through the National Direction of the Malaria Control Program (OEM), in coordination with the Panamerican Health Office convened a Technical Meeting in Lima on September 6, 1996, for the Evaluation of the Dengue Control Situation and the institutional progress in the implementation of the National Prevention and Control Plan for Dengue and Hemorrhagic Dengue, analyzing the operational and epidemiological control of dengue in the Health Regions and Subregions of Tumbes, Jaen, San Martin and Loreto.

FIEBRE AMARILLA EN EL PERU Y RIESGO DE URBANIZACIÓN

Dr. César Cabezas Sánchez

**Director General del Centro Nacional
de Laboratorios en Salud Pública
INS - PERU**



FIEBRE AMARILLA EN EL PERU

César Cabezas Sánchez

La fiebre amarilla es una enfermedad febril aguda, que presenta ictericia, trastornos hemorrágicos y daño renal, de duración breve y gravedad variable.

Historia: Fue importada al Perú durante la colonia en 1740, proveniente de Guayaquil. Se describieron casos de fiebre amarilla urbana en 1878 por el médico francés Leblond en el Callao. En 1918 se reportaron casos en Iquitos y en 1921 en Lambayeque y La Libertad; siendo el primer reporte de fiebre amarilla selvática en 1933.

En 1941 se ordenó la vacunación obligatoria contra la fiebre amarilla en las zonas de alto riesgo.

En 1989 se aisló por primera vez el virus de la fiebre amarilla en el Perú, de pacientes del Valle del río Apurímac en la selva de Ayacucho.

En 1995 se incorpora el diagnóstico histopatológico a la técnica de inmunoperoxidasa, lo cual mejora en sensibilidad y especificidad el diagnóstico en tejidos.

En 1987-1988 Y 1995-1996 se produjeron las dos últimas epidemias de fiebre amarilla, reportándose 376 y 770 casos respectivamente.

Agente etiológico: este virus pertenece al grupo de los arbovirus, siendo un prototipo del grupo Flavivirus, demostrando diferencias antigénicas entre las cepas de virus procedentes de América tropical y África.

Epidemiología: Patrones de transmisión: *Ciclo urbano*- tiene como hospedero al hombre y la transmisión se produce por la picadura del mosquito *Aedes aegypti* en estado infectante.

Ciclo rural o selvático- tiene como reservorio principal animales selváticos como los monos y se transmite por la picadura del mosquito *Haemagogus* sp. y *Sabethes* sp.

Zonas amarílicas en el Perú:

Cuenca del río Huallaga, Dptos. de San Martín y Huánuco

Cuenca del río Tambo: departamento de Junín

Cuenca del río Pachitea: departamentos de Paseo y Huánuco

Cuencas de los ríos Apurímac y Ene, departamento de Ayacucho.

YELLOW FEVER IN PERU

César Cabezas Sánchez

Yellow fever is an acute febrile disease, with icteric symptoms, hemorrhagic disorders and kidney damage, of brief duration and variable degrees of seriousness.

History: It came to Peru during the colonial epoch in 1740 from Guayaquil. Cases of urban yellow fever were described in 1878 by the French physician Leblond, in El Callao. In 1918 cases were reported in Iquitos and in 1921 in Lambayeque and La Libertad. The first report of jungle fever was in 1933.

In 1941, compulsory vaccination against yellow fever was ordered in high risk zones.

In 1989, the yellow fever virus was isolated in Peru from patients from the Apurimac river valley in Ayacucho.

In 1995, the technique of immunoperoxidase was incorporated into the histopathological diagnosis, which improved the sensitivity and accuracy of diagnosis.

In 1987-1988 and 1995-1996 the two last yellow fever epidemics occurred, 376 and 770 cases respectively, being reported.

Etiological agent: This virus belongs to the Arbovirus group, being a prototype of the Flavivirus, demonstrating antigenic differences between the strains of viruses coming from tropical America and Africa.

Epidemiology: Transmission patterns:

Urban cycle- man is the host and the transmission is by way of bites by the mosquito *Aedes aegypti* in an infected state.

Rural or jungle cycle- the main reservoir is wild animals such as monkeys and transmission is by bites from the mosquito *Haemagogus* sp. and *Sabethes* sp.

Geographic distribution: throughout the following basins :

Huallaga river basin: departments of San Martín and Huánuco

Tambo river basin: department of Junín

Pachitea river basin: departments of Paseo and Huánuco

Apurimac and Ene river basins: department of Ayacucho.

Cuenca del río Madre de Dios: departamento de Madre de Dios
 Cuenca del río Ucayali: departamento de Ucayali
 Cuenca del río Urubamba: departamentos de Cusco, Madre de Dios y Ucayali.
 Cuenca de los ríos Santiago y Cenepa: departamento de Amazonas.

Aspectos clínicos:

Período de incubación: 3 -6 días

Síntomas:

Fase de infección (congestiva o roja): fiebre, escalofríos, cefaléa, lumbalgia, postración, eritema facial e inyección conjuntival. Náuseas, vómitos, en esta fase se presenta la viremia.

Fase de remisión: etapa de regresión aparente de la sintomatología.

Fase de intoxicación (amarilla o icterohemorrágica): reaparecen los síntomas generales, ictericia, manifestaciones hemorrágicas, compromiso renal, encefalopatía hepática, shock y muerte.

Diagnóstico laboratorial:

Aislamiento vira/: se utilizan células C6/36, VERO e inoculación en ratones lactantes.

Histopatología: se utiliza la coloración hematoxilina eosina y la prueba inmunohistopatológica usando inmunoperoxidasa con elevada sensibilidad y especificidad.

Serología: se utilizan las pruebas de inhibición de

Madre de Dios river basin : department of Madre de Dios
 Ucayali river basin : department of Ucayali
 Urubamba river basin: departments of Cusco, Madre de Dios and Ucayali.
 Santiago and Cenepa river basins: department of Amazonas.

Clinical aspects:

Incubation period : 3 to 6 days.

Symptoms:

Infection phase (congestive or red): fever, shivering, headaches, lower back pains, dejection, facial erythema and conjunctival injection, nausea, vomiting, signs or viraemia.

Remission phase: regression stage of the symptoms

Intoxication phase (yellow or icterohemorrhagic): reappearance of general symptoms, ictericia, hemorrhagic manifestations, kidney problems, hepatic encephalopathy, shock and death.

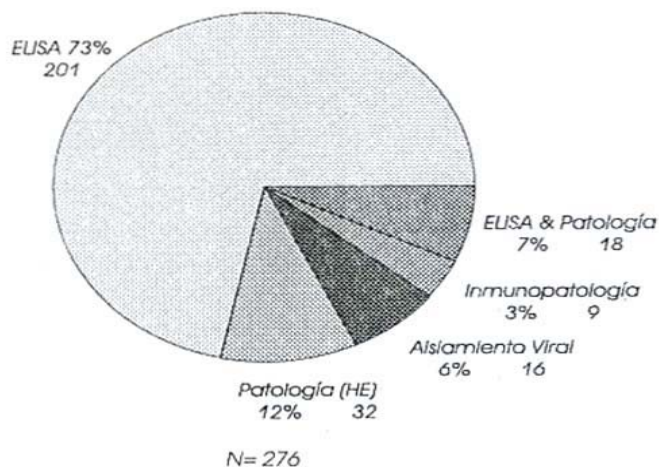
Laboratory Diagnosis:

Viral isolation: C6/36, VERO and inoculation of milk fed mice

Histopathology: hematoxylin eosine coloration is used and the immunohistopathological test using immunoperoxidase with elevated sensitivity and accuracy

Serology: tests of inhibition of hemoagglutination (IHA) and ELISA (for determining IgM antibodies)

**FIEBRE AMARILLA
 CASOS CONFIRMADOS, PERU 1995**



Fuente: CNLSP/Instituto Nacional de Salud

la hemaglutinación (IHA) y ELISA (para la determinación de anticuerpos IgM de captura). También se puede usar PCR para el diagnóstico en la fase de viremia.

Diagnóstico diferencial: se debe considerar en el diagnóstico diferencial las enfermedades icterohemorrágicas endémicas regionales, como la hepatitis fulminante B y Delta, leptospirosis, malaria por *Plasmodium falciparum*.

Tratamiento: no se cuenta con un tratamiento específico. El paciente deberá ser evaluado desde el punto de vista clínico y de laboratorio. Si se trata de una fase inicial de la enfermedad se deberá mantener un adecuado nivel de hidratación y seguimiento del funcionamiento renal a través de la presencia de retención nitrogenada (desequilibrio hidroelectrolítico) y/o albuminuria, que son signos de alarma e indicadores de hospitalización. En cuadros severos es importante seguir el protocolo de tratamiento de encefalopatía hepática y hemorragia digestiva para prevenir el shock y la hipovolemia que puedan presentarse si hay hemorragia, así como la insuficiencia renal aguda.

Medidas preventivas: la prevención se fundamenta en la vacunación, protección personal, educación sanitaria, control y vigilancia del *Aedes aegypti*. La inmunización debe ser a personas mayores de 6 meses, expuestas a la infección. La vacuna protege por un período de 10 años, con contraindicación relativa en los primeros meses de vida y en el primer trimestre de embarazo, en estos casos debe evaluarse el riesgo-beneficio y en casos de brotes no debiera haber contradicción.

Differential Diagnosis: regional endemic icterohemorrhagic diseases must be considered in differential diagnosis, such as severe hepatitis B and Delta, leptospirosis, malaria by *Plasmodium falciparum*.

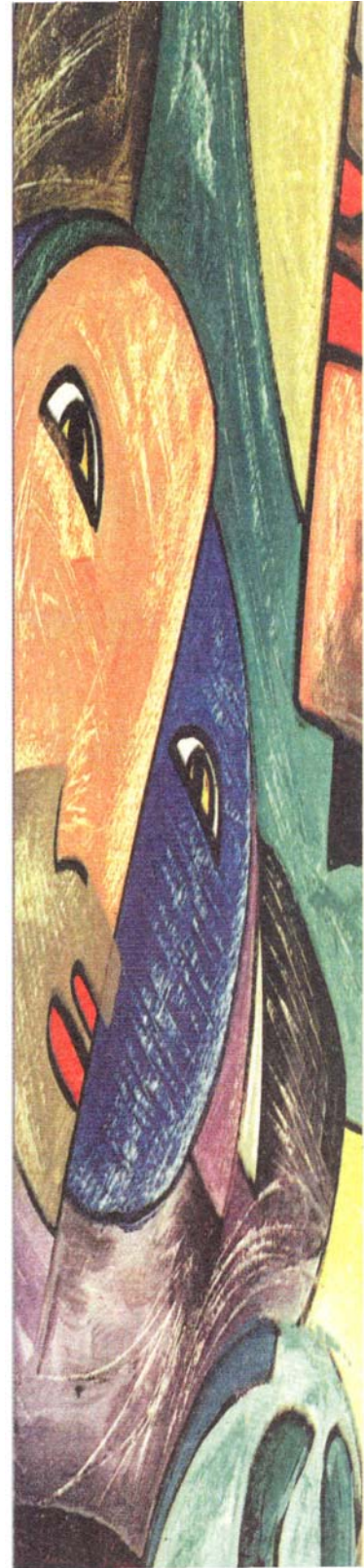
Treatment: there is no specific treatment. The patient must be evaluated from both the clinical and laboratory points of view. If the first stage of the disease is being dealt with, an adequate level of hydration must be maintained and the continued functioning of the kidneys by means of the presence of nitrogenized retention (hydroelectric disequilibrium) and/or albumen, which are alarm signals and indications for hospitalization. In severe cases, it is important to follow the program of treatment for hepatic encephalopathy and digestive hemorrhage to prevent shock and hypervolemia which can develop if there is hemorrhage.

Preventive measures: prevention is based on vaccination, personal protection, sanitary education, control and surveillance of the *Aedes aegypti*. Immunization must be for persons more than 6 months old, exposed to infection. The vaccine protects for the period of 10 years, with relative contra-indication in the first months of life and in the first three months of pregnancy.

**EPIDEMIOLOGÍA Y EMERGENCIA DE LA
FIEBRE DE OROPOUCHE**

Dr. Francisco Pinheiro

Regional Advisor of Viral Diseases
Communicable Diseases Program
OPS/OMS
Washington - USA



FIEBRE DE OROPOUCHE

Francisco Pinheiro, M.D.

La fiebre del Oropouche es causada por un arbovirus que pertenece al grupo Simbu. Desde el punto de vista taxonómico el virus está incluido en el género Bunyavirus de la familia Bunyaviridae. La enfermedad se presenta como un cuadro febril agudo, con dolor de cabeza, mialgia, artralgias, escalofríos y otros síntomas. Varios días después del episodio febril agudo comúnmente se observa la recurrencia de los síntomas. Los pacientes también pueden presentar meningitis aséptica. No hay registro de secuelas ni de defunciones.

La enfermedad se manifiesta en forma de brotes urbanos, llegando a afectar en algunas localidades hasta el 60% de la población. Desde 1961 cuando se documentó la primera epidemia en Belén, Brasil, el virus Oropouche ha causado innumerables epidemias durante las cuales, como mínimo, se han producido 300,000 infecciones a lo largo del país. Varias de estas epidemias han sido explosivas causando gran impacto.

También se han descrito brotes epidémicos en Panamá y en Perú. En Trinidad, donde se obtuvo el primer aislamiento del virus de la sangre de una persona, todavía no se ha descrito ninguna epidemia. Se ha comprobado anticuerpos para el virus Oropouche en monos, en Colombia.

Estudios realizados en Brasil sugieren la existencia de dos ciclos del virus Oropouche : 1) Ciclo selvático, en que los huéspedes vertebrados son los perezosos y monos, pero se desconoce el vector, y 2) Ciclo urbano, en el cual el virus se transmite de persona a persona tras la picadura del insecto *Culicoides paraensis*. Aparentemente el hombre se infecta en las selvas tras la picadura de un artrópodo infectado e introduce el virus en áreas urbanas infectadas con el *Culicoides paraensis*. Los criaderos de este artrópodo son los tallos de plátanos, cáscaras de cacao y huecos de árboles.

Los factores responsables de la emergencia urbanas, aumento de lluvias y movilización de personas susceptibles-infectadas entre áreas urbanas. de la fiebre del Oropouche incluyen, entre otros, el cultivo de plátanos y de cacao cerca de áreas.

Las medidas para el control de epidemias deberán incluir la eliminación de los criaderos, la quema de tallos de plátanos y cáscaras de cacao. Falta evaluar el resultado de la aplicación de nebulizaciones espaciales en la población adulta de *Culicoides*

ORPOUCHE FEVER

Francisco Pinheiro, M.D

The Oropouche fever is produced by an arbovirus that belongs to the Simbu group. From the point of view of the taxonomy, the virus is part of the Bunyavirus genus, Bunyaviridae Family. The disease is characterized by high fever, headache, myalgia, arthralgia, chills and other symptoms. Usually several days after the fever episode the symptoms reappear. Patients can also show aseptic meningitis. There are no records of traces or deaths

The disease show up as urban outbreaks, affecting up to 60% of the population of some localities. Since 1961, when the first epidemic in Belem, Brazil, was reported, the Oropouche fever has originated several epidemics, producing more than 300,000 infections nationwide. Some of these epidemics produced a great impact because of their explosive nature.

Epidemic outbreaks have been described also in Panama and Peru. In Trinidad, where the first virus isolation from the blood of a person was obtained, no epidemic has been described yet. Antibodies against the Oropouche virus have been discovered in primates of Colombia

Studies carried out in Brazil suggest the presence of two cycles for the Oropouche virus: 1) Jungle cycle, where the vertebrate hosts are sloths and primates, but the vector is unknown, and 2) Urban cycle, where the virus is transmitted from person to person after the bite of the *Culicoides paraensis* insect. The human being, apparently gets the infection when is bitten by an infected arthropod in the jungle, and then carries the virus to the urban areas infected by the *Culicoides paraensis*. These arthropods are raised in bananas' stems, cacao's peels and holes in the trees.

The agents responsible for the emergence of the Oropouche fever include, among others, the banana and cacao crops close to the urban areas, the increase of rains and moving of persons infected or susceptible between urban areas.

The measures for the control of epidemics should include the elimination of the breeding places and the burning of the banana's stems and cacao's peels.

The evaluation of the results of spatial nebulizations is still missing in the adult *Culicoides* populations.

Francisco Pinheiro, M.D.

Médico graduado en la Facultad de Medicina de la Universidad de Pará, Brasil (1958).
Curso de Especialización en Microbiología Médica, Universidad Federal de Río de Janeiro (Brasil).
Investigador becado en la Universidad de Yale, New Haven y en el Laboratorio de Virus de la Fundación Rockefeller (1961 - 1963).
Jefe de la Sección de Virus del Instituto Evandro Chagas, Belém, Brasil (1963 - 1979).
Director del Instituto Evandro Chagas, Belém, Brasil (1979 - 1981).
Asesor Regional en Enfermedades Virales, OPS/Washington (1981 - 1996).
Actualmente es Consultor de la Organización Panamericana de la Salud.
Área de actividad: Virosis en general, con énfasis en Arbovirus, Oropouche, Mayaro, Dengue y Fiebre Amarilla. También hepatitis, virosis respiratorias, enterovirus, fiebres hemorrágicas virales.

Francisco Pinheiro, M.D.

Medical Doctor graduated at the University of Para /Brasil (1958).
Applied Microbiology Specialization COLLrse, Federal University of Rio de Janeiro/Brazil.
Research Fellow at the University of Yale, New Haven and the Laboratory of Virology at the Rockefeller Foundation (1961 - 1963).
Head of the Viruses Branch at the Evandro Chagas Institute, Belem/Brazil (1963 - 1979).
Director of the Evandro Chagas Institute, Belem/Brazil (1979 - 1981).
Regional Advisor for Viral Diseases, Pan American Health Organization/Washington (1981 - 1996). Currently Consulting for the Panamerican Health Organization.
Interest area: Viral diseases in general, specially Arbovirus, Oropouche, Mayaro, Dengue, Yellow Fever. Also hepatitis, respiratory viral diseases, enterovirus, viral hemorrhagic fevers.

BUNYAVIRUS EN LA AMAZONIA PERUANA

Dr. Robert E. Shope
Professor of Pathology
Center for Tropical Diseases
University of Texas
Medical Branch
Gavelston, Texas USA



BUNYAVIRUS EN LA AMAZONIA PERUANA

Robert E. Shope, M.D.

Los Bunyavirus son virus conformados por cadenas simples de ARN (ssARN) con sentido negativo 3-segmentados. Pertenecen al género Bunyavirus y consisten de serogrupos relacionados distantemente, como Simbu, Guama, Bunyamwera, Capim y C. Oropouche del grupo Simbu que ya ha sido discutido.

Los otros Bunyavirus que han sido encontrados en la selva amazónica son Guaroa y miembros del grupo C y Guama. Guaroa está asociado con una enfermedad febril y también se ha encontrado en Colombia y Brasil. Se piensa que es transmitido por mosquitos anofelinos y puede tener una distribución mucho más amplia que la comúnmente detectada.

Los virus del grupo C y Guama causan una enfermedad febril, severa pero no fatal y están asociados con roedores de selva húmeda y mosquitos del género *Culex* {*Melanoconiun*} spp.

En la selva brasileña estos virus están restringidos a los habitantes de las vertientes selváticas.

Los estudios de captura-marcado-liberación-recaptura en Brasil han revelado que los roedores son infectados con virus del grupo C y Guama en la selva, de noche, desarrollando una breve viremia, pero no llegan a enfermar.

BUNYAVIRUS IN THE PERUVIAN AMAZON

Robert E. Shope M.D.

Bunyaviruses are 3-segmented negative sense ssRNA viruses. They belong to the genus Bunyavirus and consist of distantly related serogroups, such as Simbu, Guama, Bunyamwera, Capim and C. Oropouche of the Simbu group has already been discussed. The other prominent Bunyaviruses found in the Peruvian Amazon are Guaroa and members of group C and Guama.

Guaroa is associated with febrile diseases and is also found in Colombia and Brazil. It is believed to be transmitted by anopheline mosquitoes and may be much more widespread than currently detected.

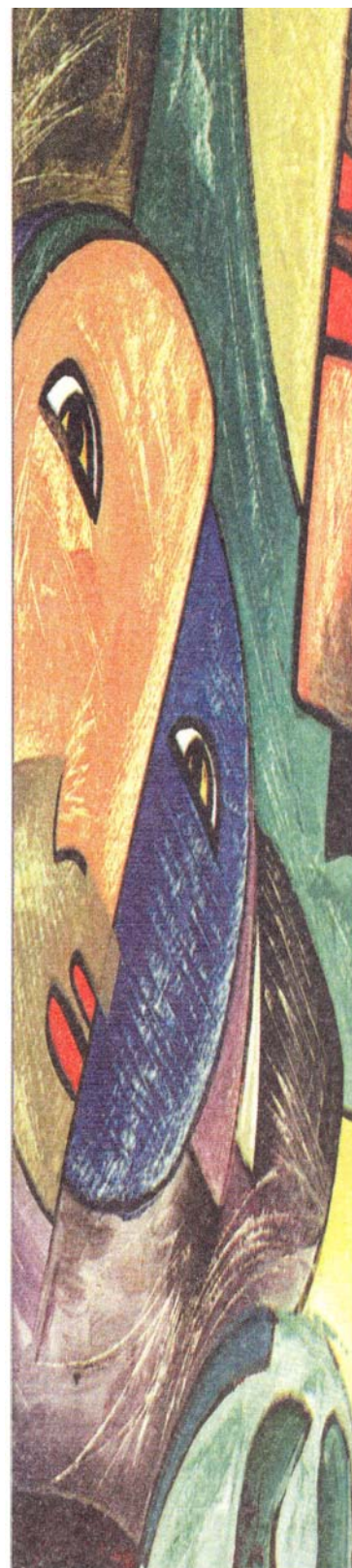
Viruses of group C and Guama cause severe nonfatal febrile disease, and are associated with forest swamp rodents and *Culex* {*Melanoconiun*} spp. mosquitoes in the Brazilian Amazonia.

. These viruses are restricted to the forest fringe habitats. Capture-mark-release-capture with rodents showed that they are infected with group C and Guama viruses in the forest at night, and develop brief viremia and do not become ill.

ENCEFALITIS EQUINA VENEZOLANA Y FIEBRE MAYARO

Dr. Francisco Pinheiro

Regional Advisor 01 Viral Diseases
Communicable Diseases Program
OPS/OMS
Washington – USA



FIEBRE DEL MAYARO

Francisco Pinheiro, M.O.

Esta enfermedad es causada por un arbovirus del grupo A, familia Togaviridae, género Alphavirus. El virus fue aislado por primera vez en Trinidad, en 1954, de la sangre de una persona.

El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de fiebre, dolor de cabeza, artralgia, mialgia, exantema. Comúnmente se observa edema, inflamación y dolor de las articulaciones del puño, dedos y tobillos.

Se han descrito tres brotes de Mayaro; dos en Brasil (1955 y 1978) Y uno en Bolivia (1995). Sin embargo, se ha demostrado la presencia del virus en otros países como el Perú, donde fue aislado de casos febriles; en varios países de América Central y Colombia, tras la comprobación en primates.

También se aisló el virus de un pájaro, en el sur de los Estados Unidos.

El virus del Mayaro se mantiene en su ambiente natural tras un ciclo selvático, siendo los monos y otros animales vertebrados los posibles hospederos. Aparentemente el principal vector es un mosquito del género *Haemagogus*.

El diagnóstico de la fiebre del Mayaro es clínico laboratorial. La presencia de un cuadro febril agudo con exantema y, principalmente los dolores articulares son importantes en el diagnóstico clínico. Sin embargo, es necesaria la confirmación de laboratorio, por medio del aislamiento del virus en ratones o cultivos celulares (VERO, BHK-21, etc) o pruebas serológicas (HI, MAC-ELISA).

El tratamiento es sintomático.

MAYARO FEVER

Francisco Pinheiro, M.o.

This disease is produced by an arbovirus that belongs to group A, Togaviridae family, Alphavirus genus. The virus was isolated for the first time, from the blood of a person, in Trinidad, 1954.

The disease is characterized by the presence of fever, headache, arthralgia, myalgia and exanthema. Usually, edema, inflammation and pain in the articulations of the fist, fingers and ankles can be observed,

Three Mayaro outbreaks have been reported: two in Brazil (1955 and 1978) and one in Bolivia (1995). Nevertheless, the presence of the virus have been reported for other countries as well as Peru, where it was isolated in some patients with fever; also in some other countries of Central America and Colombia, after having confirmed cases in primates.

The virus has also been isolated from a bird in Southern United States.

The virus of Mayaro remains in its natural environment after a jungle cycle where the possible hosts are primates and other vertebrate animals. Apparently the main vector is a mosquito of the genus *Haemagogus*.

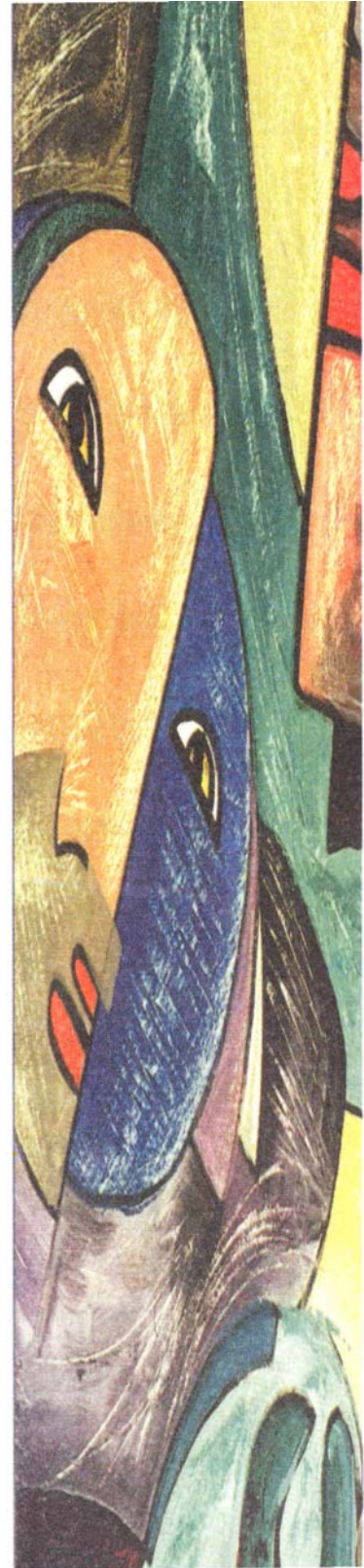
The diagnosis of the Mayaro fever is clinical and laboratorial. The main symptoms are the presence of fever with exanthema and, specially the articular pains. Nevertheless, is necessary to have a laboratory confirmation through the virus isolation from mice cells culture (VERO, BHK-21, etc.) or serological tests (HI, MAC-ELISA).

The treatment is symptomatic.

HEPATITIS VIRALES B Y DELTA EN EL PERU

Dr. César Cabezas Sánchez

Director General del Centro Nacional
de Laboratorios en Salud Pública
INS - PERU



HEPATITIS VIRALES B y DELTA EN EL PERU

Cesar Cabezas Sánchez, M.o.

En general al Perú se le ha ubicado entre los países de endemicidad intermedia para HVB, tomando como promedio la prevalencia de marcadores determinados en diferentes regiones: sin embargo, es importante destacar que esos mismos estudios y otros posteriores nos indican que las prevalencias son significativamente diferentes entre las regiones y aún dentro de ellas en los diferentes poblados, así, en la selva la endemicidad está entre media y alta con prevalencias que van desde 2.5% en Iquito hasta 20% en poblaciones nativas; en la costa, las prevalencias van de 1 a 3.5%; en la sierra, los estudios son coincidentes en cuanto a la prevalencia en esta región, siendo baja en las localidades de la vertiente occidental de los Andes y de media a alta en valles interandinos de la vertiente oriental de los Andes, siendo particularmente alta en los valles interandinos de Huanta y Abancay, ubicados cerca a los 2,400 m.s.n.m

En el Perú se ha evidenciado la presencia de infección por el virus Delta en la región de la selva, especialmente en comunidades nativas y en algunas localidades de la sierra como Abancay y Huanta donde se ha encontrado una prevalencia del 14% de HVD en escolares aparentemente sanos, además el 17% de los que tuvieron infección por HVB tenían infección por el virus Delta, y el 56.5% de los portadores de HBsAg también tenían marcador de HVD.

En razón a la información recogida de los estudios sero-epidemiológicos realizados en la población general aparentemente sana, se puede concluir que entre el 8 y 86% de las personas evaluadas tenían algún marcador de HVB; esta marcada diferencia estaría en relación al año, a la zona de estudio, al diseño, a los marcadores y técnicas de laboratorio utilizadas.

Estudios recientes muestran cambios en el patrón epidemiológico, así, en el primer estudio seroepidemiológico realizado entre 1965-1972 por Madalengoitia, en población urbana y rural de la

VIRAL HEPATITIS B AND DELTA IN PERU

César Cabezas Sánchez .M.O.

In general, Peru has been placed among the countries with intermediate endemicity for HVB, taking the prevalence of markers in different regions as an average

Nevertheless it is important to emphasize that the same studies and other subsequent ones, show us that the prevalences are significantly different between regions and even within those with different populations; thus, in the jungle the endemicity is between average to high with prevalences from 2.5% in Iquitos to 20% in native villages; in the coast, prevalences are between 1 to 3.5%, in the highlands, the studies are coincident regarding the prevalence in this region, being low on the western slopes of the Andes and medium to high in the interandean valleys of the eastern slopes of the Andes; being particularly high in the interandean valleys of Huanta and Abancay, located at about 2,400 mas!.

In Peru there has been evidence of infection by the Delta virus in the jungle region, particularly in native communities and in lake communities located in the highlands such as Abancay and Huanta where a prevalence of 14% of HVD in apparently healthy school children has been found, and in addition, 17% of those who had infection by HVB have infection by the Delta virus, and 56.5% of the HBsAg also have an HVD marker.

As a result of the information obtained from the sero-epidemiological studies carried out on apparently healthy general population, it can be concluded that between 8 and 86% of the persons evaluated have some HVB marker; this marked variation would be in relation to the year, the area of the study, its design, the markers and laboratory techniques used.

Recent studies show changes in the epidemiological pattern, thus, in the first sero-epidemiological study carried out between 1965-1972 by Madalengoitia, in urban and rural jungle populations, there were 1.8% HBsAg carriers on average, with maximum prevalences of 6.4%, while

selva, encontró 1.8% de portadores del HBsAg en promedio, con prevalencias máximas de 6.4% mientras que los estudios realizados en la década del 80, muestran prevalencia de 3.4% en poblaciones urbanas de la selva y mayor al 10% en áreas rurales de esta región. Adicionalmente, la acentuada migración en las últimas dos décadas, debido a problemas económicos y sociopolíticos, de zonas hiperendémicas a zonas de baja endemicidad, agrega focos de transmisión al mosaico que desde ya constituye la distribución de las HVB y HVD en el país.

Las rutas de transmisión potenciales están determinadas por fluidos corporales en los que se puede encontrar el virus en individuos infectados. El virus de la HVB se encuentra en elevadas concentraciones en la sangre, suero y exudados serosos; en moderada concentración en el semen, fluidos vaginales y saliva. Las principales formas de transmisión son mediante la exposición a sangre contaminada y el contacto sexual.

El virus de la HVB ha sido encontrado, en bajas concentraciones, en heces y leche- sin embargo, estos fluidos no han sido asociados con la transmisión del virus.

Además de los mecanismos clásicos de transmisión del HVB, en las zonas hiperendémicas del país, es importante considerar la transmisión horizontal, principalmente en población infantil que no está expuesta a los riesgos clásicos de transmisión. Se considera que la elevada prevalencia de esta enfermedad en la selva pueda obedecer a mecanismos de transmisión adicionales, como la picadura de mosquitos y/o la mordedura de murciélagos.

Se han iniciado Programas Piloto de Inmunización contra HVB integrados al PAI, en dos zonas hiperendémicas: Abancay (1991) Y Huanta (1994), habiéndose mostrado la factibilidad de su inclusión en el PAI y la mejora en las coberturas de vacunación con las otras vacunas.

En base a los hallazgos epidemiológicos y a los estudios piloto, se ha incorporado en el país la vacunación contra HVB, priorizando a la población menor de 1 año de zonas de mediana y alta endemicidad. De acuerdo a la disponibilidad de recursos, se debe continuar con lo iniciado y ampliar este programa a los menores de 5 años.

in studies carried out in the 80's decade, showing a prevalence of 3.4% in urban jungle populations and more than 10% in rural areas of this region. In addition the accentuated migration in the latter two decades, due to economic and socio-political problems, of hyperendemic zones to zones of low endemicity, added to the emphasis of transmission to the mosaic pattern of distribution of HVB and HVD in the country.

The potential transmission routes are determined by corporal fluids in which the virus can be found in infected individuals. The HVB virus is found in high concentrations in the blood, blood serum and perspiration; in moderate concentrations in semen, vaginal fluid and saliva. The main forms of transmission are by exposure to contaminated blood and sexual contact. The HVB virus has been found in low concentrations, in dregs and milk; nevertheless, these fluids have not been associated with the transmission of the virus.

In addition to the classic transmission mechanisms of HVB, in the hyperendemic zones of the country, it is important to consider the horizontal transmission, mainly in the infant population which is not exposed to the classical means of transmission. It is considered that the elevated prevalence of this disease in the jungle could obey additional transmission mechanisms such as mosquito bites and/or bites from bats.

A Pilot Immunization Program against HVB integrated with PAI, has been started in two hyperendemic zones : Abancay (1991) and Huanta (1994), having shown the feasibility of its inclusion in the PAI and improved it in the coverage of vaccinations with the other vaccines.

On the basis of epidemiological findings and the pilot studies, a vaccination against HVB has been incorporated in the country, giving priority to minors, one year old, from zones of average to high endemicity.

According to the availability of resources, the initiation and extension of this program should be continued to minors of five years of age.

Taking into account the intense internal migration, it is probable that the zones, while

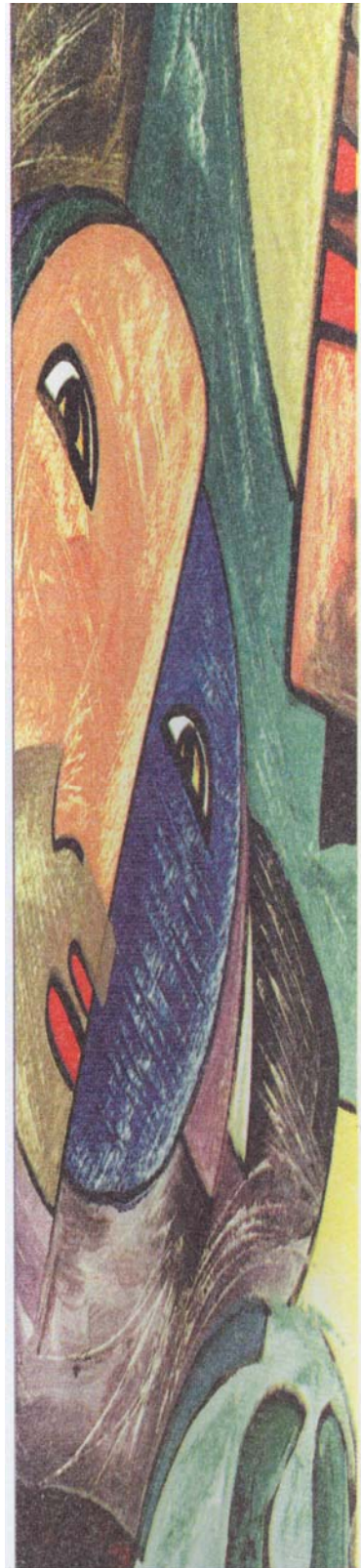
Teniendo en cuenta la intensa migración interna, es probable que las zonas que hace dos décadas eran de baja endemicidad estén en transición a mediana endemicidad, debiendo universalizar la vacunación contra HVB dentro del PAI. Igualmente, es importante considerar a los grupos de riesgo como pacientes que ingresan a los programas de hemodiálisis, trasplante de órganos, trabajadores de salud y grupos susceptibles que se desplazan a áreas endémicas de HVB y D, como los militares.

two decades ago were of low endemicity, are in transition to average endemicity, duly universalizing the vaccination against HVB in the PAI. Similarly, it is important to consider the risk groups as patients entering into hemodialysis programs, organ transplants, health workers and susceptible groups which are displaced to HVB and D endemic areas, such as the military.

ENFERMEDADES POR ARENAVIRUS EN LAS AMERICAS

Dr. Robert B. Tesh

Professor *of* Pathology
Center for Tropical Diseases
University of Texas Medical Branch
Galveston, Texas – USA



ENFERMEDADES POR ARENAVIRUS EN LAS AMERICAS

Robert B. Tesh, M.D

Catorce tipos de Arenavirus han sido aislados hasta la fecha en varias regiones de Norte y Sudamérica.

Cuatro de esos virus, que se dan en Sudamérica (Junín, Machupo, Sabia y Guanarito) han sido asociados a fiebres hemorrágicas en humanos.

En esta presentación se revisa la ecología especial de estos virus y la epidemiología de las enfermedades que ellos causan.

Se pondrá especial énfasis en el diagnóstico de laboratorio y el reconocimiento de fiebres hemorrágicas causadas por arenavirus.

Se presentará, como un ejemplo, un reciente estudio clínico y epidemiológico de la fiebre hemorrágica venezolana

ARENAVIRUSES DISEASES IN THE AMERICAS

Robert B. Tesh, M.D.

To date, 14 distinct arenaviruses have been isolated in various regions of North and South America.

Four of the viruses that occur in South America (Junin, Machupo, Sabia and Guanarito) have been associated with severe hemorrhagic fever in humans.

This presentation will review the unique ecology of these hemorrhagic fever viruses and the epidemiology of the diseases that they cause.

Special emphasis will be on laboratory diagnosis and recognition of arenaviral hemorrhagic fevers.

Data will be presented on recent clinical and epidemiologic studies of Venezuelan hemorrhagic fever, as an example.

Robert B. Tesh, M.D.

El Dr. Tesh recibió su grado de médico del Colegio Médico Jefferson, en 1961. Esto fue seguido por un internado en el Hospital General de San Francisco, un año de residencia pediátrica en el Hospital Gorgas de Panamá y dos años como becario en enfermedades infecciosas pediátricas en la Universidad de Tulane. Recibió su grado de M.S. en epidemiología en Tulane, en 1967.

El Dr. Tesh estuvo dos años como médico en el Cuerpo de Paz en Recife, Brasil, cinco años como epidemiólogo de la unidad de investigación de la América Central en Panamá, siete años como investigador científico en la sección de investigación del Pacífico en Hawaii (ambos en los laboratorios de campo del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas, NIH) y quince años como miembro de la Facultad de la Escuela de Medicina de la Universidad de Yale.

Desde 1995, él ha sido profesor de Patología en la rama médica de la Universidad de Texas. Su interés primario está en la epidemiología de las enfermedades transmitidas por vectores y otras enfermedades zoonóticas.

Ha trabajado extensivamente en Latinoamérica con una variedad de patógenos humanos, incluyendo arbovirus, arenavirus, hantavirus, parásitos de Leishmania, así como sus respectivos vectores artrópodos y roedores.

Robert B. Tesh, M.O.

Dr. Tesh received his medical degree from Jefferson Medical College in 1961. This was followed by an internship at San Francisco General Hospital, one year of pediatric residency at Gorgas Hospital in Panama and two years as a fellow in pediatric infectious diseases at Tulane University. He received an M.S. degree in epidemiology at Tulane in 1967.

Dr. Tesh spent two years as a Peace Corps physician in Recife, Brazil, five years as an epidemiologist at The Middle Americas Research Unit in Panama, seven years as a research scientist at the Pacific Research Section in Hawaii (both field laboratories of the National Institutes of Allergy and Infectious Diseases, NIH), and fifteen years as a faculty member at Yale University School of Medicine.

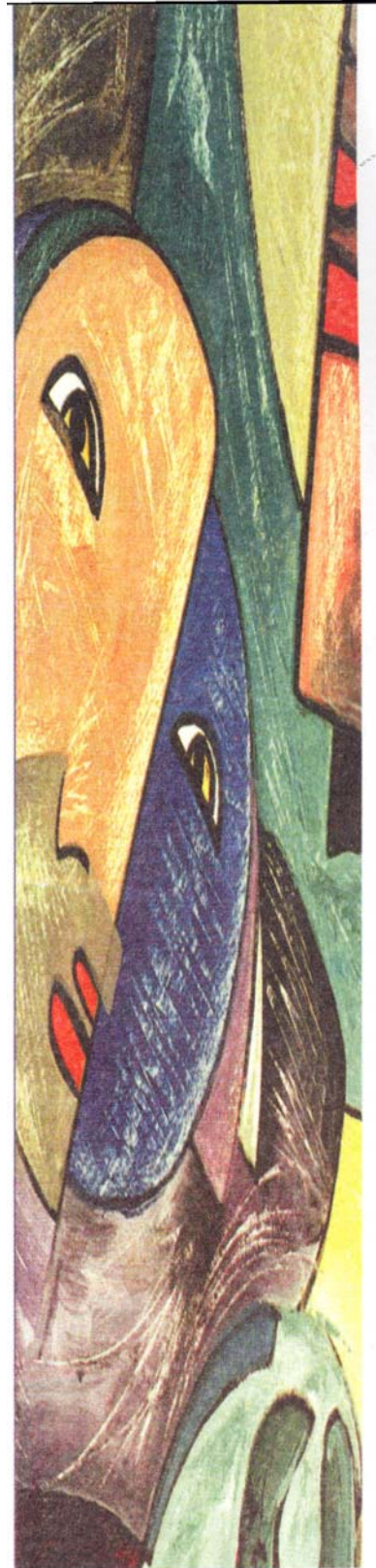
Since 1995 he has been Professor of Pathology at the University of Texas Medical Branch. His primary interests are in the epidemiology of vectorborne and other zoonotic diseases.

He has worked extensively in Latin America with a variety of human pathogens, including arboviruses, arenaviruses, hantaviruses, leishmania parasites as well as their respective arthropod and rodent vectors.

EMERGENCIA DE HANTAVIRUS EN LAS AMERICAS

Dr. Charles Fulhorst

Assistant Professor of Pathology
Center for Tropical Diseases
University of Texas Medical
Branch
Galveston, Texas – USA



EMERGENCIA HANTAVIRUS EN LAS AMERICAS

Charles Fulhorst, M.D., Ph.D.

Los Hantavirus son virus transmitidos por roedores, pertenecen al Género Hantavirus, familia Bunyaviridae.

Recientemente varios Hantavirus, nativos en las Américas, han sido asociados con enfermedades severas en el hombre.

En esta presentación se revisará el conocimiento actual sobre la epidemiología y epizootiología de Hantavirus en Sudamérica. También se discutirán aspectos de laboratorio y de campo, incluyendo lo concerniente a bioseguridad, relacionado al estudio epidemiológico de la enfermedad causada por Hantavirus.

HANTAVIRUS EMERGENCE IN THE AMERICAS

Charles Fulhorst, M.D. Ph.D

Hantaviruses are rodent-borne viruses belonging to the genus Hantavirus, Family Bunyaviridae.

Recently several hantavirus, indigenous to the Americas, have been associated with a severe disease in humans.

This presentation will review current knowledge on the epidemiology and epizootiology of South American Hantavirus. I also will discuss field and laboratory aspects, including biosafety concerns, related to the epidemiologic study of Hantavirus disease.

Charles Fulhorst

El Dr. Charles Fulhorst recibió un Doctorado de Medicina Veterinaria en la Escuela de Medicina Veterinaria de la Universidad de California, Davis, en 1978.

Posteriormente recibió un Doctorado en Epidemiología en Salud Pública de la Universidad de California, Berkeley.

El título de su disertación doctoral fue La Ecología y Epidemiología de virus transmitidos por mosquitos en las áreas costeras de California.

En 1983 el Dr. Fulhorst se unió a la Unidad de Arbovirus de Yale (New Haven, Connecticut) para participar en estudios de campo sobre la epidemiología de la fiebre hemorrágica venezolana y condujo los estudios de laboratorio sobre la patogénesis del arnavirus Guanarito, el agente etiológico de la fiebre hemorrágica venezolana.

Actualmente el Dr. Fulhorst es profesor asistente en la rama médica de la Universidad de Texas, Gavelston, Texas. Sus estudios de investigación incluyen la epidemiología y ecología de los arnavirus y hantavirus y la patogénesis de estos virus en sus hospederos naturales.

Charles Fulhorst

Charles Fulhorst received as Doctor of Veterinary Medicine in 1978, from the School of Veterinary Medicine, University of California, Davis.

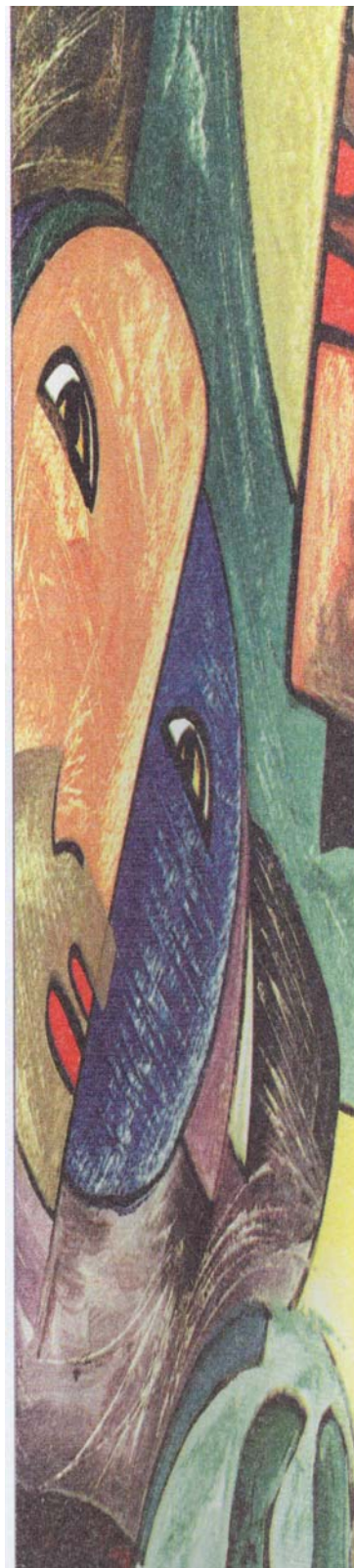
Subsequently, received as Doctor of Public Health in Epidemiology from the School of Public Health, University of California, Berkeley.

The title of his doctoral dissertation was The Ecology and Epidemiology of Mosquito-borne Viruses in Coastal Areas of California.

In 1993 Dr. Fulhorst joined the Yale Arbovirus Unit (New Haven, Connecticut) to participate in field studies on the epidemiology of Venezuelan hemorrhagic fever and conduct laboratory studies on the pathogenesis of Guanarito arenavirus, the etiologic agent of Venezuelan hemorrhagic fever. Dr. Fulhorst now is an assistant professor at the University of Texas Medical Branch, Gavelston, Texas. His current research includes studies on the epidemiology and ecology of arenaviruses and hantaviruses and the pathogenesis of these viruses in their natural hosts.

**EMERGENCIA DE VIRUS
TRANSMITIDOS POR ARTROPODOS Y
ROEDORES EN EL PERU**

Dr. Douglas Walls
Scientific Director
U.S. Naval Medical Research Institute Detachment
Lima - Perú



EMERGENCIA DE VIRUS TRANSMITIDOS POR ARTRÓPODOS y ROEDORES EN EL PERÚ

Douglas Watts M.D.

Durante los inicios de 1990 se tuvo las primeras sospechas acerca de los arbovirus como agentes causales de enfermedades en humanos en Perú.

En intervalos intermitentes entre 1925 a 1973 ocurrieron, a lo largo de la costa del Pacífico, brotes epizooticos de encefalitis equina venezolana, subtipo 1 A en humanos y equinos.

Sin embargo, el virus de EEV 1 AB no fue detectado sino hasta 1973 mediante aislamientos de la enzootia de EEV 1 D Y de EEV 1 C, que se obtuvieron de mosquitos y/o hamsters centinelas entre 1971-75, en el noreste de la región amazónica.

La fiebre amarilla fue reportada para la región amazónica tan temprano como en 1913. Se han presentado continuamente epidemias de esta enfermedad, aparentemente con intervalos anuales; la mayor epidemia de fiebre amarilla y la mejor documentada ocurrió en 1995, a lo largo de la selva alta del Perú.

En 1990 el serotipo DEN-1 fue aislado por primera vez en el Perú, durante una epidemia de fiebre de dengue ocurrida entre los residentes de Iquitos, al noreste del río Amazonas. Estudios seroepidemiológicos y de vigilancia, realizados entre 1992 y 1995, han documentado que el DEN1 continúa siendo el agente causal del dengue en la zona de Iquitos; en 1995 una epidemia fue asociada con la introducción del serotipo DEN-2 en la región.

Se asoció al menos dos tipos de dengue con infección humana en Iquitos, así como con otros brotes epidémicos en la costa y región amazónica; ninguno de los casos detectados ha presentado síntomas hemorrágicos.

EMERGENT ARTHROPOD-BORNE AND RODENT-BORNE VIRUSES IN PERU

Douglas Watts M.D.

Arboviruses were first suspected as being the cause of human and animal disease during the early 1900s in Peru. Outbreaks of the epizootic VEE virus, subtype 1 AB occurred among humans and equine at intermittent intervals from 1925 through 1973 along the Pacific coastal plains. While the VEE 1AB virus has not been detected since 1973, isolates of the enzootic VEE 1 D and an isolate VEE 111 C were obtained during 1971 and 1975 from mosquitoes and/or sentinel hamster in the Northeastern Amazon region. In 1994 the first human cases associated with VEE virus 1 D were diagnosed among peruvian soldiers in the Northern Amazon region, and during 1995, among students and military personnel in the Northeastern Amazon region.

As early as 1913, a disease resembling yellow fever (YF) was recognized in the Amazon region of Peru. Outbreaks of this disease have continued to occur, apparently at annual interval, with the largest outbreak ever recorded in Peru being documented during 1995 along the eastern foothills of the Andes Mountains.

In 1990 dengue (DEN 1) virus was first isolated in Peru during an outbreak of DEN fever among residents in Iquitos, Northeastern Amazon River basin. Seroepidemiological and case surveillance studies conducted in 1992 through 1995 documented that DEN 1 continued to cause cases of DEN fever in Iquitos, and in 1995, an outbreak was associated with the introduction of DEN 2 into the community. Although two serotypes of DEN were associated with human infection in Iquitos and during other outbreaks in the Coastal and Amazon regions, none of the cases presented with hemorrhagic manifestations.

Oropouche (ORO) virus was first isolated in Peru during 1992 from febrile patients in Iquitos. In 1994 the virus caused an outbreak in the Southeastern Amazon region, and infection was documented among military troops in the Northern Amazon region.

El virus Oropouche (ORO), fue aislado por primera vez en el Perú de pacientes febriles, en Iquitos, en 1992. En 1994 este virus causó una epidemia en el sureste de la región amazónica, la infección fue reportada en tropas militares al Norte de la región amazónica. En 1995, en Iquitos se obtuvo el único aislamiento del virus ORO, de un paciente febril. En Iquitos se reportó que el *Culicoides paraensis*, principal vector urbano del virus ORO en el Brasil, era el insecto picador más frecuente en la ciudad.

Otros arbovirus aislados de casos febriles en Iquitos, en 1995, incluyen, entre otros, dengue 2, Mayaro, Guaroa y un virus del grupo C.

En 1996 se obtuvo los primeros aislamientos de hantavirus del tejido pulmonar de roedores capturados en Iquitos. Uno de los aislamientos fue identificado como un nuevo hantavirus, íntimamente relacionado al hantavirus Bayou y Andes. En Estados Unidos se ha asociado al virus Bayou con enfermedades en humanos, y al virus Andes con casos en Argentina.

Estos hallazgos incrementan la lista y el conocimiento de los arbovirus y demuestran, por primera vez que, Mayaro, Dengue-2, grupo C y Guaroa son causantes de enfermedades humanas en el Perú.

A single isolate of ORO virus was obtained during 1995 from a febrile patient in Iquitos, and a longitudinal serosurvey among school children suggested that ORO virus was endemic in Iquitos. The urban vector of ORO virus in Brazil, *Culicoides paraensis*, was found to be the most common man biting midge in Iquitos. Other arboviruses isolated in Iquitos from febrile cases during 1995 included DEN 2, Mayaro, Guaroa and a group C virus.

More recently, the first isolates of hantaviruses were obtained from lung tissues of six rodents captured during 1996 in Iquitos. One of the isolates was identified as a hantavirus, closely related to Bayou and Andes hantaviruses. Bayou virus has been associated with human disease in the United States and Andes virus with cases in Argentina.

These findings extended the known list of arboviruses and demonstrated for the first time that Mayaro, Den 2, group C and Guaroa viruses were the cause of human disease in Peru.

Douglas M. Watts

- 1965 Bachiller en Biología, Berea College, Berea, Ky. , U.S.A.
- 1972 Master en Ciencias Veterinarias, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin.
- 1973 Ph.D., Ciencias Veterinarias, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin, U.S.A.
- 1969-1974 **Graduado**, en University of Wisconsin, Madison, Wisconsin, USA. Jefe de la sección de Ecología Arboviral,
- 1974-1977 **Jefe de la sección de Ecología** Arboviral, Departament of Entomology, Walter Reed Army Institute of Infectious Diseases, Fort Detrick, Frederick, USA
- 1977-1980 **Jefe Adjunto** del departamento de Virología, U.S. Army Medical Component!, Armed Forces Research Institute of Medical Sciences Bangkok, Thailand.
- 1981-1982 **Investigador de Microbiología**, Departamento de Etmología Arboviral Division of Virology, U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, Fort Detrick, Frederick, U.S.A.
- 1982-1984 **Investigador Médico**, Organización Mundial de la Salud (WHO) Oficina Regional para el Sur de Asia , New Dehli, India.
- 1984-1988 Investigador de Microbiología, Departamento de Patogénesis e Inmunología, Disease Assessment Division, U.S. Army Medical Research Institute for Infectious Diseases, Ft. Detrick, Frederick, U.S.A.
- 1988-1991 **Jefe**, División de Virología, Unidad Médica Naval de Investigación No. 3, Cairo, Egypt
- 1991 **Director**, Programa de Investigación de Riesgos en Enfermedades Infecciosas, U.S. Naval Medical Research Institute Bethesda, M.O., U.S.A.
- 1993 **Director**, Programa de Investigación de Riesgos en Enfermedades Infecciosas, U.S. Naval Medical Research Institute Bethesda, M.O., U.S.A.

Douglas M. Watts

- 1965 B.A. Biology, Berea College, ° Berea, Ky. , U.S.A
- 1972 M.S. Veterinary Sciences*, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin.
- 1973 Ph.D., Veterinary Sciences*, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin, U.S.A.

**Major: Virology*

**Minors: Medical Entomology & Vertebrate Ecology*

- 1969-1974 Graduate Student, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin, USA
- 1974-1977 Chief, Arboviral Ecology Section, Department of Entomology, Walter Reed Army Institute of Research, Washington, D.c., U.S.A.
- 1977-1980 Assistant Chief, Department of Virology, U.S. Army Medical Component, Armed Forces Research Institute of Medical Sciences, Bangkok, Thailand.
- 1981-1982 Research Microbiologist, Department of Arboviral Entomology, Division of Virology, U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, Fort Detrick, Frederick, U.S.A
- 1982-1984 Medical Research Technical Officer, World Health Organization (WHO) Regional Office for Southeast Asia, World Health House, New Dehli, India.
- 1984-1988 Research Microbiologist, Department of Pathogenesis and Immunology, Disease Assessment Division, U.S. Army Medical Research Institute for Infectious Diseases, Ft. Detrick, Frederick, U.S.A.
- 1988-1991 Head, Division of Virology, U.S. Naval Medical Research Unit No. 3, Cairo, Egypt
- 1991-1993 Director, Infectious Disease Threat: Assessment Research Program, U.S. Naval Medical Research Institute, Bethesda, M.O., U.S.A

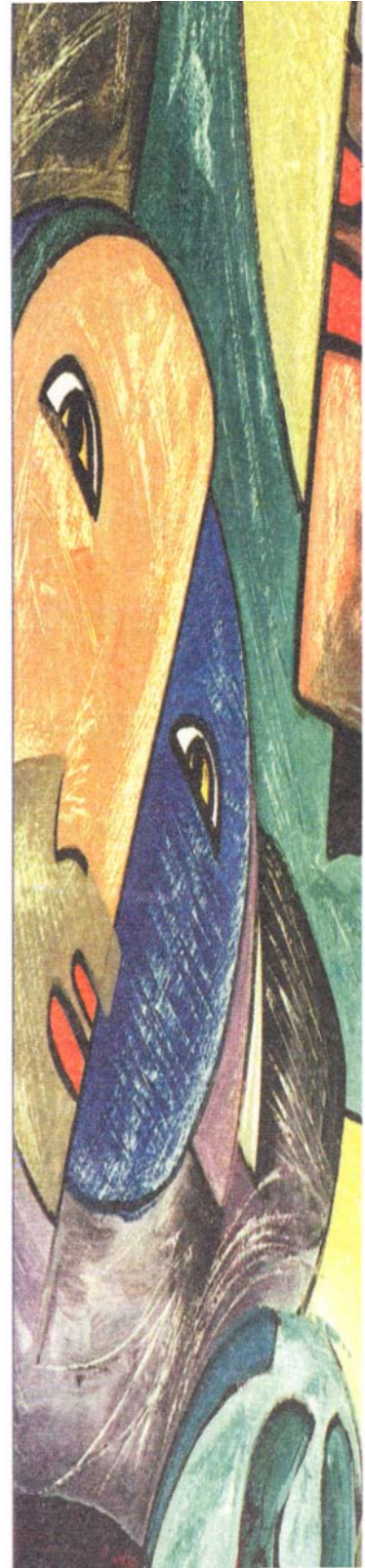
1993-1998 **Director Científico y jefe de los Departamentos de Virología y Etmología, U.S. Naval Medical Resarch Institute Detachment, Lima-Perú**

1993- present **Scientific Director & Head, Deps. Of Virology and Entomology, U.S. Naval Medical Research Institute Detachment, Lima , Peru**

HTIV - I Y II en el Perú

Dr. Eduardo Gotuzzo H.

Profesor de Medicina
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Director del Instituto de Medicina Tropical
Alexander Von Humbolt
Lima - Perú



PRESENTACION DE HTLV-I EN EL PERU

Eduardo Gotuzzo, M.D.

El HTLV V-I ha sido reconocido en el Perú en varias condiciones importantes, que han, sido estudiadas por diversos grupos.

1. Trabajadoras sexuales: En los diversos estudios se observa que las cifras en las trabajadoras sexuales carnetizadas del Callao es tan alta como 25%; en las trabajadoras sexuales de Pisco y Cusco se detectó entre 11 y 14% y en Lima el porcentaje fue de 7%.

En todos los estudios, los factores de riesgo de adquirir el HTLV-I son:

- (1) Tiempo de prostitución
- (2) Número de parejas sexuales
- (3) La asociación con otras enfermedades de transmisión sexual.
- (4) Se definió como efecto protector el uso del condón en los clientes de las trabajadoras sexuales.

2. El segundo grupo importante de este estudio fue la población homosexual y bisexual:

En los tres estudios conducidos en Lima se observa que las cifras de seropositividad están entre 8 y 13%, siendo el factor de riesgo más importante el número de parejas sexuales.

En los pacientes con VIH en dos estudios conducidos en el Perú, se ha demostrado que al inicio de la epidemia el 18% de pacientes con VIH tenían además HTLV-I y esto fue asociado a la adquisición del VIH en el Perú más que en el extranjero; el número de parejas sexuales fue significativamente más alto en hombres homosexuales que en mujeres, donde esto fue un evento muy raro. Así mismo, en la población que tenía ambos retrovirus VIH- y HTLV-I en la época que no se administraba drogas antiretrovirales el pronóstico de evolución y muerte era peor.

3. En los grupos étnicos:

- a) La población descendiente de japoneses(nikkei) ha demostrado una positividad alta, dependiendo si son de la primera generación y si sus ancestros vienen de Okinaga (16%). En la

APPEARANCE OF HTLV-I IN PERU

Eduardo Gotuzzo, M.D

HTLV-I has been detected in Peru under various significant conditions, which have been studied according to different groups.

1. Sexual Operators : From various studies it can be seen that in documented sexual operators in Callao, the figure is as high as 25%, whereas in Pisco and Cusco it is between 11 and 14% and in Lima, 7%.

In all these studies the risk factors governing the acquiring of HTLV-I depend on:

- (1) Time engaged in prostitution
- (2) Number of sexual partners
- (3) Association with other sexually transmitted diseases.
- (4) The use of a condom by clients of sexual operators, was defined as a protective effect.

2. The second important group in this study was the homosexual and bisexual population. In the three studies carried out in Lima, it can be seen that the seropositive figures are between 8 and 13%, the most significant risk factor being the number of sexual partners.

In patients with VIH, two studies conducted in Peru, demonstrated that at the beginning of the epidemic, 18% of patients with VIH also had HTLV-I, and this was associated with the acquisition of VIH in Peru more so than abroad. The number of sexual partners was significantly higher in homosexual men than in women, where this was a rare occurrence.

Furthermore, in the population having both VIH and HTLV-I retroviruses in the epoch when no antiretroviral drugs were being administered, the prognosis of evolution and death was worse.

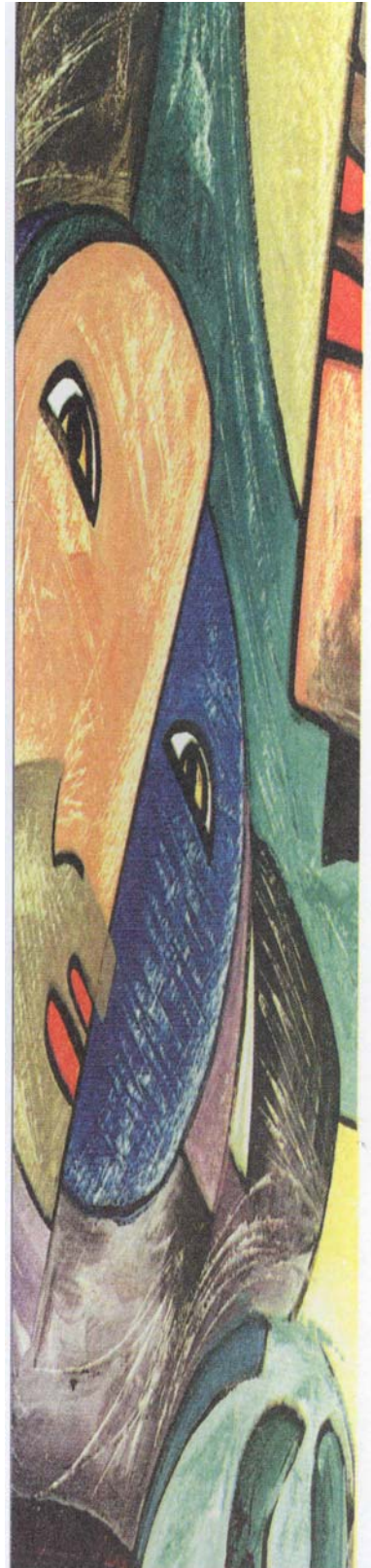
3. Among ethnic groups :

- a) People descended from Japanese (nikkej) have shown a high positivity, depending on whether they are first generation and if their ancestors came from Okinaga (16%). In the third generation the positivity reduced to 0%.

**DIAGNOSTICO DE LABORATORIO DE
INFECCIONES
POR ARBOVIRUS y HEPATITIS**

Dr. Robert E. Shope

Professor of Pathology
Center for Tropical Diseases
University of Texas
Medical Branch



DIAGNOSTICO DE LABORATORIO DE INFECCIONES POR ARBOVIRUS y HEPATITIS

Robert E. Shope, M.D.

El diagnóstico de los arbovirus depende de la detección del virus mediante aislamiento, morfología, del ARN, del anticuerpo o del antígeno. Los especímenes deben ser colectados, almacenados y enviados a los laboratorios en forma apropiada.

El aislamiento del virus depende de la colección de las muestras durante el período de viremia o post-mortem; los cultivos celulares y los animales de laboratorio, tales como ratones y cerdos, son susceptibles a la mayoría de arbovirus y virus asociados a roedores.

La microscopía electrónica puede ser útil en la identificación de arbovirus, pero es de poca utilidad en la detección primaria.

Los antígenos pueden ser detectados directamente en la sangre mediante inmunoensayos de captura, pero estas técnicas usualmente no son más sensibles que el aislamiento del virus.

La detección del anticuerpo IgG puede ser llevada a cabo mediante neutralización de la reducción de placa (PRN), el ELISA, la inmunofluorescencia indirecta (IFA), la inhibición de la hemaglutinación (HI) y la fijación de complemento (CF).

Cada una de estas pruebas tiene ventajas y desventajas, las cuales serán oportunamente descritas. El ELISA de captura de IgM, se ha convertido en la prueba de elección porque la IgM aparece tempranamente después de la infección y persiste por aproximadamente 6 semanas. Durante este tiempo se puede realizar un diagnóstico sobre un espécimen; frecuentemente durante el tiempo en el hospital o durante el inicio de la convalecencia.

La detección del ARN por PCR y el diagnóstico de hepatitis serán descritos durante la conferencia.

LABORATORY DIAGNOSIS ON ARBOVIRUS AND HEPATITIS INFECTIONS

Robert E. Shope, M.D.

Diagnosis of arboviruses depends on the detection of virus by isolation or morphology, of RNA, of antibody, or of antigen.

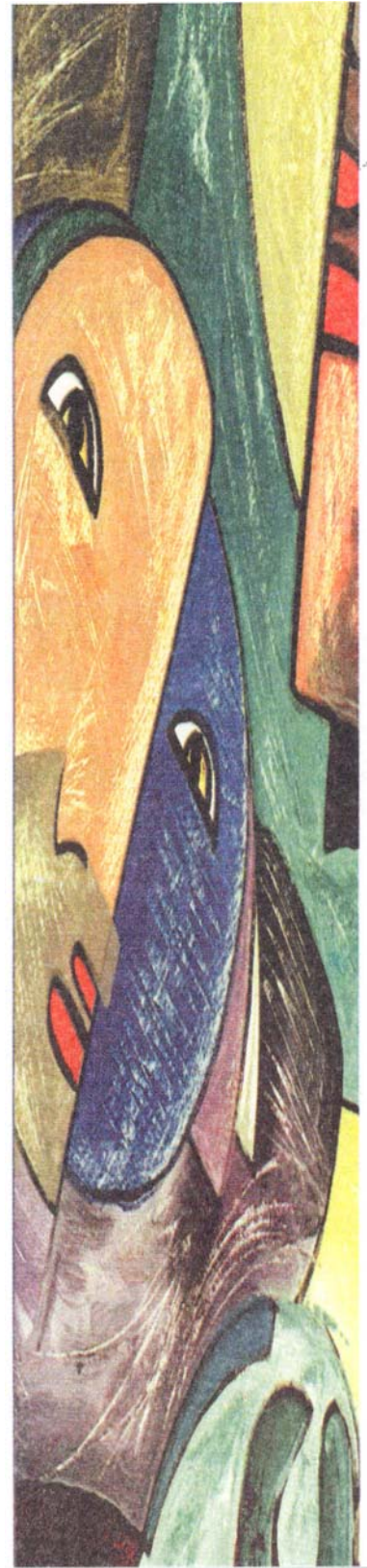
Specimens must be collected, stored and shipped to the laboratory appropriately. Virus isolation depends on collection of samples during the period of viremia or post-mortem. Cell culture or laboratory animals such as baby mice are susceptible to most arboviruses and rodent-associated viruses. Electronic microscopy can be useful in identification of arboviruses, but is rarely useful in primary detection. Antigen may be detected directly in the blood by capture immunoassays, but these techniques are usually not more sensitive than virus isolation. IgG antibody detection can be done by plaque reduction neutralization (PRN), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), indirect immunofluorescence (IFA), hemagglutination-inhibition (HI), and by complement fixation (CF). Each of these tests has advantages and disadvantages which will be described. The capture IgM ELISA has recently become the test of choice because IgM appears early after infection and persists for about six weeks. Because of this timing, a presumptive laboratory diagnosis can usually be made on a single specimen, often during time in the hospital, or during the beginning of convalescence.

Detection of RNA by PCR and diagnosis of hepatitis will be described in the subsequent sections of this lecture.

**APLICACIÓN DE TECNICAS
MOLECULARES EN LA
DETECCION Y DIAGNOSTICO DE
INFECCION
POR ARBOVIRUS**

Dr. Laura J. handler

Assistant Professor of Fathology
Center for Tropical Diseases
University of Texas Medical Branch
Gavelston, Texas - USA



APLICACIÓN DE TÉCNICAS MOLECULARES EN LA DETECCIÓN y DIAGNOSTICO DE INFECCIONES POR ARBOVIRUS

Laura Chandler, Ph.D.

Varias técnicas de ácidos nucleícos han sido usadas para la detección específica de arbovirus en especímenes clínicos. Estos incluyen: hibridación in situ, hibridación en solución, hibridación en blot y la reacción de retrotranscripción de la reacción en cadena de la polimerasa (RT.PCR). De estas, la prueba más usada es el PCR.

El RT.PCR ofrece varias ventajas sobre los métodos clásicos de aislamiento y detección de antígenos. Los resultados son obtenidos rápidamente, frecuentemente dentro de las 24 horas del envío de la muestra.

El RT.PCR es extremadamente sensible y específico y el ARN viral puede ser detectado por PCR aún cuando el virus infeccioso no esté presente en una muestra.

Finalmente, las medidas de bioseguridad adecuadas relacionadas con la manipulación de virus eliminan los riesgos. Debido a su alta sensibilidad, el RT.PCR está también sujeto a la amplificación no específica de ácidos nucleícos, por lo que se deben tomar las medidas apropiadas para evitar la contaminación. El RT.PCR ha sido usado para la detección de virus dentro de los mayores grupos taxonómicos; Bunyviridae, Togaviridae, Flaviviridae, Reoviridae y Rabdoviridae; algunos de cuyos miembros son transmitidos por artrópodos.

Existen ensayos específicos de RT.PCR para el diagnóstico de muchas de las enfermedades arbovirales importantes, incluyendo dengue, fiebre amarilla, VEE y EEE.

El diagnóstico rápido utilizando RT.PCR puede proporcionar una identificación temprana de las epidemias, permitiendo tomar las medidas de salud pública adecuadas. Los datos obtenidos del análisis de PCR pueden también ser incorporados en los estudios de epidemiología molecular.

THE APPLICATION OF MOLECULAR TECHNIQUES TO THE DETECTION AND DIAGNOSIS OF ARBOVIRUS INFECTIONS

Laura Chandler, Ph.D.

Several nucleic acid techniques have been used for the specific detection of arbovirus in clinical specimen. These includes : in situ hybridization, solution hybridization, blot hybridization and reverse.transcription. polymerase chain reaction (RT.PCR). Of these, the most widely used is PCR.

The RT.PCR has severai advantages over the antigen isolation and detection classic methods. Results are obtained rapidly, often within 24 hours of submission of sample.

RT.PCR is extremely sensible and specific and the viral RNA can be detected in the sample even if the infectious virus is not present in it.

Finally, adequate use of biosafety measures eliminate risks. Due to its great sensitivity RT.PCR is also subject to non.specific amplification of nucleic acids, thus extremely measures should be taken to avoid contamination. RT.PCR techniques have been used to detect viruses within every major taxonomic group : Bunyaviridae, Togaviridae, Flaviviridae, Reoviridae and Rabdoviridae; that contains members which are arthropod. borne.

There are specific RT.PCR assays for the detection of many of the arboviral diseases, including dengue, yellow fever, VEE and EEE. Rapid diagnosis using RT.PCR can provide early identification of outbreaks, allowing appropriate public health measures to be taken. Data obtained from PCR analysis may also be incorporated into molecularepidemiology studies.

Laura Chandier, Ph.D.

Laura Chandier es una graduada de la Universidad del Estado de Colorado, Fort Collins, Colorado, en 1995.

Su trabajo de disertación fue realizado en el Laboratorio de Enfermedades Transmitidas por Artrópodos y Enfermedades infecciosas de la Escuela de Medicina Veterinaria, bajo la dirección del Dr. Barry Beaty. Su trabajo enfocó la base molecular de la transmisión transovarial e hibernación del virus La Crosse en mosquitos *Aedes triseriatus*.

Su interés actual incluye la investigación de la interacción arbovirus-vector, epidemiología arboviral y el diagnóstico de arbovirus.

La Dra. Chandler es actualmente profesora asistente en el Centro de Enfermedades Tropicales de la rama médica de la Universidad de Texas, Gavelston, Texas. Su rol allí, como miembro del Centro Mundial de Referencia de Arbovirus es el de brindar servicios de referencia y realizar actividades tales como la identificación de aislamientos virales, desarrollo de nuevas pruebas para la detección y el diagnóstico de infecciones arbovirales y proveer referencias y reactivos para el diagnóstico de arbovirus.

La Dra. Chandler es también la Investigadora Principal en un proyecto de investigación titulado Epidemiología Molecular de la encefalitis de SI. Louis. Este proyecto se centra en el rol de los determinantes genéticos de transmisión viral, hibernación y virulencia del virus de la encefalitis de SI. Louis.

Laura Chandler, Ph.D.

Laura Chandler is a 1995 graduate of Colorado State University, in Fort Collins, Colorado, U.S.A. Her dissertation research was done at the Arthropod-borne and Infectious Diseases Laboratory in the College of Veterinary Medicine, under the direction of Dr. Barry Beaty. This research was focused on the molecular basis of transovarial transmission and overwintering of La Crosse virus in *Aedes triseriatus* mosquitoes.

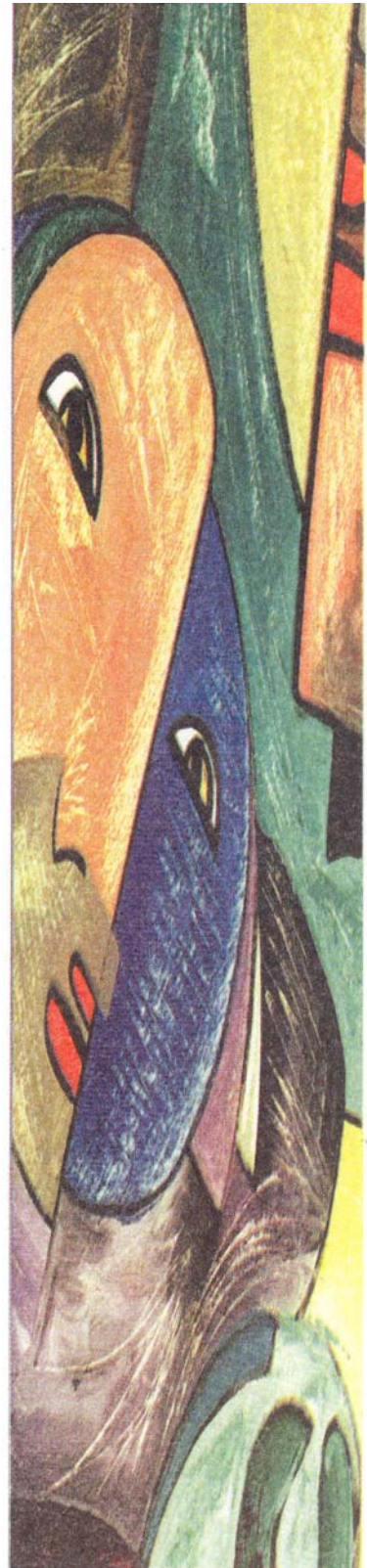
Her current research interests include vector-arbovirus interactions, arboviral epidemiology and arboviral diagnosis.

Dr. Chandler is currently an Assistant Professor at the Center for Tropical Diseases, University of Texas Medical Branch, Gavelston, Texas. Her role there, as a member of the World Arbovirus Reference Center, is to perform reference services and activities such as identification of viral isolates, development of new tests for detection and diagnosis of arboviral infections, and to provide reference and diagnostic reagents for arboviruses. Dr. Chandler is also the Principal Investigator of a research grant entitled Molecular Epidemiology of SI. Louis Encephalitis. This research focuses on the role of viral genetic determinants of transmission, overwintering and virulence of SI. Louis encephalitis virus.

BIOSEGURIDAD Y RIESGOS EN LA MANIPULACION DE VIRUS EN EL LABORATORIO

Dr. Alan Barrett

Professor of Pathology
Center for Tropical Diseases
University of Texas
Medical Branch
Galveston, Texas USA



BIOSEGURIDAD y RIESGOS EN LA MANIPULACION DE VIRUS EN EL LABORATORIO

Alan D.T. Barrett

La adecuada manipulación de virus involucra dos aspectos importantes: la bioseguridad y la evaluación del riesgo.

Esta charla incluirá la discusión de lo que significa bioseguridad. Se describirá la categorización de los virus desconocidos en diferentes grupos de riesgo y, cómo estos virus pueden ser manipulados en forma segura. Se presentarán diferentes tipos de equipos para la manipulación de virus y la protección del investigador.

La manipulación de virus implica un riesgo potencial. Se describirá el rol principal de la evaluación de riesgo en la manipulación de los virus.

Se presentará ejemplos de accidentes de laboratorio, cómo estos pueden ser evitados y el rol de la educación de los trabajadores.

Se discutirá el diseño, construcción e infraestructura para la bioseguridad del laboratorio, así como los problemas potenciales que se puedan encontrar; todo ello basado en la experiencia del conferencista. También serán presentados los alcances para el entrenamiento de los trabajadores en la manipulación de los virus.

BIOSAFETY AND RISKS IN MANIPULATION OF VIRUSES IN LABORATORIES

Alan D.T. Barrett

Safe handling of viruses involves two major considerations: biosafety and risk assessment. This talk will include discussion of what is meant by the term biosafetey.

The categorization of viruses and unknowns into different hazard groups will be described and how these viruses can be handled safely. Different types of equipment for manipulating viruses and protecting the worker will be presented.

Manipulating any viruses involves a potential risk. The important role of risk assessment in handlig viruses will be described.

Examples of laboratory accidents will be presented, how they can be avoided and the role of educating workers.

The desing building and infrastructure for a biosafety laboratory will be discussed and potential problems that may be encountered will be described based on the experiences of the speaker. Approaches to the training of workers to manipulate viruses will be presented.

Alan D.T. Barrett

Alan Barrett nació en Londres, Inglaterra y asistió a la Universidad de Warwick, Coventry, Inglaterra, donde obtuvo sus grados de Bachiller en Ciencias, Master en Ciencias y Doctor en Microbiología y Virología. Sus estudios de Doctorado fueron sobre el alfavirus de Semliki Forest.

Posteriormente, en 1983, obtuvo una beca postdoctoral de dos años en la Unidad de Investigación de Arbovirus en la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, donde trabajó en fiebre amarilla. En 1985 se trasladó al Departamento de Microbiología de la Universidad de Surrey, Guildford, Inglaterra, como profesor asistente en virología y estableció un programa de investigación trabajando en flavivirus (fiebre amarilla, dengue, encefalitis japonesa y encefalitis transmitidas por ácaros).

En 1993 se trasladó, como profesor asociado al Departamento de Patología de la rama médica de la Universidad de Texas en Gavelston y es también miembro del Centro de Colaboración para Enfermedades Tropicales de la OMS, donde trabaja en flavivirus y Oropouche.

Alan D.T Barrett

Alan Barrett was born in London, England and attended the University of Warwick, Coventry, England, where he obtained his B.S., M.S. and Ph.D. degrees in microbiology and virology. His Ph.D. studies were on the alphavirus Semliki Forest. Subsequently, in 1983, he undertook a two-year post-doctoral fellowship in the Arbovirus Research Unit of the London School of Hygiene and Tropical Medicine where he worked on yellow fever virus.

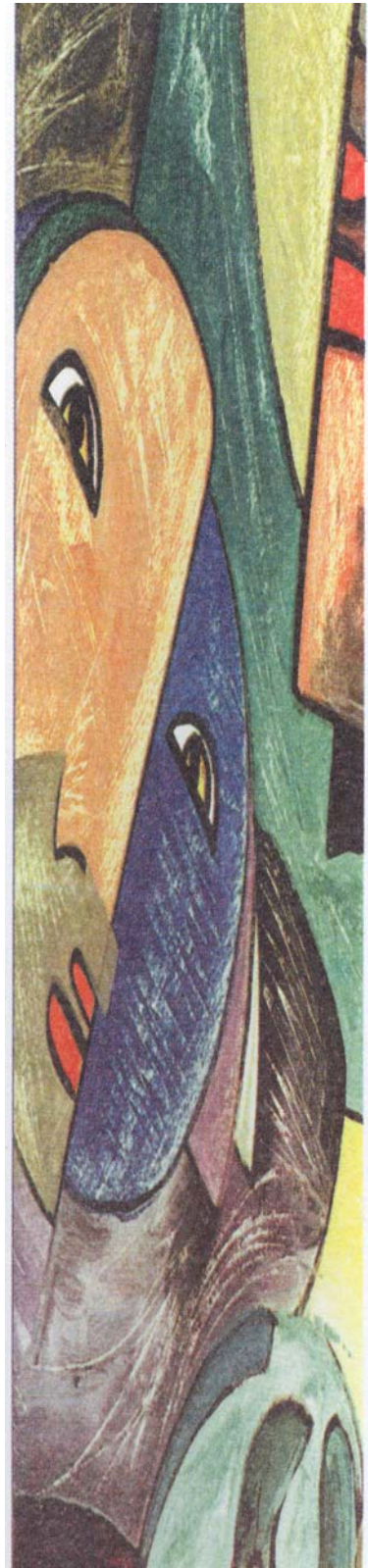
In 1985 he moved to the Department of Microbiology at the University of Surrey, Guildford, England as a Lecturer (assistant professor) in virology and established a research program working on flaviviruses (yellow fever, dengue, Japanese encephalitis and tick-borne encephalitis).

In 1993 he moved as an associate professor to the Department of Pathology at the University of Texas Medical Branch at Galveston and is also a member of the World Health Organization Collaborating Center for Tropical Diseases where he works on flaviviruses and Oropouche.

INVESTIGACION EN BROTES

Dr. Paul Alfaro

Médico Epidemiólogo
Centro Nacional de Laboratorios de
Salud Pública
Instituto Nacional de Salud del Perú



INVESTIGACION DE BROTES

Paul Aliara, M.D.

Un brote epidémico se define como la aparición de casos de algún trastorno de salud en número mayor al esperado, en un área geográfica determinada y en un período específico.

No existe criterios universales que puedan aplicarse para determinar que número de casos en exceso es suficiente para justificar una investigación. En la decisión de investigar un brote epidémico, influyen factores tales como la gravedad de sus consecuencias para la salud y las circunstancias particulares en que se ha producido. Constituyen una categoría especial de estudios epidemiológicos, más que diseños son estudios en constante desarrollo y pueden cambiar de acuerdo con el análisis de los datos.

En el caso de las enfermedades tiene mayor importancia en nuestro país por la dificultad que existe para su confirmación etiológica determinando, muchas veces, que la causa o fuente de un brote sea desconocida.

La razón principal de la investigación de brote de una determinada enfermedad o daño es el de facilitar las acciones de control y prevención. Esto se logra mediante:

La estimación de la magnitud del problema; la caracterización en las personas, lugar y tiempo; la identificación de los factores de riesgo; y el mayor conocimiento del comportamiento de la enfermedad.

La investigación de brote se inicia sin hipótesis definidas, parte de una realidad diferente a lo cotidiano, por ello primero describe el comportamiento del daño y luego lo analiza. El principal enemigo de una investigación de brote es el tiempo, ya que demanda una respuesta rápida para prevenir o controlar los casos.

Para realizar una investigación de brote se debe seguir los siguientes pasos:

1. Prepararse para el trabajo de campo.
2. Confirmar la presencia del brote.
3. Establecer una definición de caso.
4. Realizar la búsqueda sistemática de datos.
5. Describir las características epidemiológicas.
6. Desarrollar hipótesis.

THE INVESTIGATION OF OUTBREAKS OF DISEASE

Paul Aliara M.D.

An epidemic or outbreak is defined as the appearance of some health disturbance in greater numbers than normally expect in a determined geographical area in an specific periodo

There are no universal criteria which can be applied to determine just how many excess cases are sufficient to justify an investigation. In taking a decision to investigate an epidemic, influencing factors such as the gravity of the consequences for health and the particular circumstances in which the outbreak was produced, must be taken into account.

Continuous development studies constitute a special category of epidemiological studies more than designs and can change according to the analysis of data.

In the case of diseases, they are of greater importance in our country because of the difficulty which exists for their ethological determination in many cases, when the cause or source of an outbreak may be unknown.

The main reason for the investigation of an outbreak of a particular disease or damage is to facilitate its control and prevention. this is achieved through the following :

The estimation of the magnitude of the problem, the characteristics of the persons, place and time, identification of the risk factors, and an improved knowledge of the behavior pattern of the disease.

An outbreak investigation begins without any fixed hypotheses, part of a different situation from the usual daily run, because it first describes the damage pattern and afterwards analyzes it. The main enemy of an investigation is time, since it demands a rapid response to prevent or control cases.

To carry out an investigation of an outbreak, the following steps must be taken:

1. Be prepared for field work
2. Confirm the presence of an outbreak
3. Establish a definition of the case
4. Carry out a systematic search of data
5. Describe the epidemiological characteristics
6. Develop a hypothesis.

7. Evaluar hipótesis.
8. Si fuera necesario reconsiderar redefinir hipótesis y ejecutar estudios adicionales.
9. Implementar medidas de control y prevención.
10. Comunicar los hallazgos e iniciar la vigilancia.

PASO 1

PREPARARSE PARA EL TRABAJO DE CAMPO:

Identificar un grupo de investigación interdisciplinario, con su respectivo responsable, conseguir los equipos de laboratorio, coordinar con las autoridades de salud locales y regionales.

PASO 2

CONFIRMACION DE LA EXISTENCIA DE UN BROTE:

En un brote o epidemia usualmente presumimos que los casos están relacionados unos con otros o que tienen una causa común.

Como en otras áreas de epidemiología, debe compararse lo observado con lo esperado.

Comparar el número normal de casos con el número en las semanas o meses previos.

Para una enfermedad notificable se puede usar los registros de vigilancia. Para otras enfermedades y condiciones, usualmente existen datos locales, registros hospitalarios, estadísticas de mortalidad, registros de nacimientos, etc.

Si no se dispone de los datos locales puede usarse tasas de departamentos vecinos o datos nacionales, o alternativamente.

Aún así si el número usual de casos excede el número esperado, este aumento no necesariamente significa un brote. Los reportes pueden aumentar por cambio en el proceso de reporte local, cambios en la definición de casos, más interés, etc.

PASO 3

ESTABLECER LA DEFINICION DE CASO:

Una definición de caso es un conjunto standard de criterios para decidir si un individuo debe ser clasificado como enfermo o en riesgo. Incluye criterios clínicos y particularmente, en el caso de una investigación de brote, se debe restringir a tiempo, espacio y persona.

Debe basar sus criterios clínicos en

7. Evaluate the hypothesis.
- medidas simples y objetivas como fiebre 39C, mialgias severas, etc.

8. If it should be necessary, reconsider redefining the hypothesis and executing additional studies.
9. Implement control and preventive measures.
10. Communicate the findings and initiate surveillance.

STEP 1

BE PREPARED FOR FIELD WORK

Identify an interdisciplinary research group, with its respective leader, obtain laboratory equipment, coordinate with local and regional health authorities.

STEP 2

CONFIRMATION OF THE EXISTENCE OF AN OUTBREAK:

In an outbreak or epidemic it is usually presumed that the cases are related to each other or that they have a common cause.

As in other areas of epidemiology, what is observed must be compared with what is expected. Compare the usual number of cases with the number in the previous weeks or months..

For notifiable diseases, the surveillance registers can be used. For other diseases and conditions, there are usually local data, hospital registers, death statistics, birth registers, etc. If local data is not available, neighboring departmental or national data or other alternatives may be used. Even though the usual number of cases exceeds the expected number, such an increase does not necessarily signify an outbreak. Reports can increase due to changes in local reporting methods, changes in the definition of cases, more interest, etc.

STEP 3

ESTABLISH THE DEFINITION OF A CASE:

The definition of a case is a combined set of criteria to decide if an individual should be classified as sick or in risk. Include clinical criteria and particularly, in the case of an investigation into an outbreak, time, space and persons must be restricted. Clinical criteria must be based on simple

PASO 4

IDENTIFICACIÓN y RECUENTO DE CASOS

Para identificar casos es necesario usar

muchas fuentes. En cada enfermedad que se esté investigando, se debe coleccionar los siguientes tipos: información de identidad, información demográfica, información clínica, información de factores de riesgo, información de reportes.

PASO 5

CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLOGICA:

La epidemia debe ser caracterizada de acuerdo a las variables de tiempo, lugar y persona.

La caracterización debe realizarse de modo que una hipótesis pueda ser desarrollada investigando la fuente, modo de transmisión y duración de la epidemia.

PASO 6

DESARROLLO DE LA HIPOTESIS:

La hipótesis nos lleva a la fuente de transmisión probable y la exposición que causa la enfermedad.

PASO 7

EVALUACION DE LA HIPOTESIS

Luego de desarrollar una hipótesis para explicar un brote se debe evaluar la credibilidad de esta hipótesis en una de las dos formas: comparando la hipótesis con los hechos establecidos o usando los estudios analíticos.

Se usa la primera en caso de que la evidencia clínica y de laboratorio apoye la hipótesis, donde su verificación sea innecesaria. En caso contrario se usa la epidemiología analítica, siendo la característica clave de ésta, el grupo de control con lo que se puede comparar la exposición con la enfermedad.

Se pueden comparar grupos en dos tipos de estudios Estudio de cohortes y caso control.

PASO 8

REDEFINIENDO HIPOTESIS y EJECUTANDO ESTUDIOS ADICIONALES:

No siempre se puede demostrar que una hipótesis es correcta. Las fallas para confirmar una hipótesis pueden ocurrir por varias razones: la

and objective measures such as temperatures over 39C, severe myalgia, etc.

hipótesis puede ser errónea, o puede ser correcta pero mal establecida, la prueba no fue válida o fue mal realizada o la evidencia necesaria no estuvo disponible. Si la evidencia señala que la

STEP 4

IDENTIFICATION AND INVENTORY OF CASES

In order to identify cases, many sources must be used. In each disease which is being investigated, the following types must be collected identifying information, demographic and clinical information on risk factors, information for reports.

STEP 5

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERIZATION:

The epidemic must be characterized according to the variables of time, place and persons.

The characterization must be done in such a way that a hypothesis can be developed investigating the source, method of transmission and duration of the epidemic.

STEP 7

DEVELOPMENT OF THE HYPOTHESIS:

After developing a hypothesis to explain an outbreak, its credibility must be evaluated in one of two forms : comparing the hypothesis with the established facts or using the analytical studies.

The first will be used in cases where the clinical and laboratory evidence support the hypothesis, where its verification is not necessary. In contrary cases, analytical epidemiology is used, the key characteristic of which is the control group with which exposure to the disease can be compared. Groups in two types of study can be compared: study of cohorts and case control.

STEP 8

REDIFINING HYPOTHESES AND EXECUTING ADDITIONAL STUDIES:

It can not always be demonstrated that a hypothesis is correct!. Failure to confirm a hypothesis can occur for various reasons: the hypothesis may be wrong, or it could be right but badly established the proof may not be valid or it may have been badly carried out or the necessary evidence may not have been available. If the evidence indicates that the hypothesis is false, then a new one must be formulated and proved.

hipótesis es falsa, entonces una nueva debe formularse y probarse.

PASO 9

IMPLEMENTAR MEDIDAS DE PREVENCIÓN y CONTROL

Cuando la fuente y modo de transmisión han sido confirmados, las personas en riesgo elevado de exposición deben ser identificadas e implementarse medidas preventivas y de control apropiadas.

PASO 10 COMUNICACION DE LOS HALLAZGOS

El objetivo final de una investigación es comunicar sus hallazgos, lo que generalmente se hace en dos formas:

- a) Un informe breve para las autoridades locales.
- b) Un estudio utilizando el rigor científico.

En el primer caso debe estar dirigido a las autoridades locales de salud y personal responsable para implementar medidas de control y prevención. Usualmente estas personas no son epidemiólogos, por eso se deben presentar los hallazgos en forma clara y convincente, con recomendaciones justificables para las acciones a tomar.

En el segundo caso se deben presentar los hallazgos en forma científica fundamentando las conclusiones y recomendaciones.

STEP 9 IMPLEMENT PREVENTIVE AND CONTROL MEASURES:

When the source and method of transmission has been confirmed, persons at high risk to exposure must be identified or appropriate control and preventive measures implemented.

STEP 10 COMMUNICATION OF FINDINGS

The final objective of an investigation is the dissemination of its findings, which can generally be done in two ways :

- a) A brief report for the local authorities. b) A study using rigorous scientific channels.

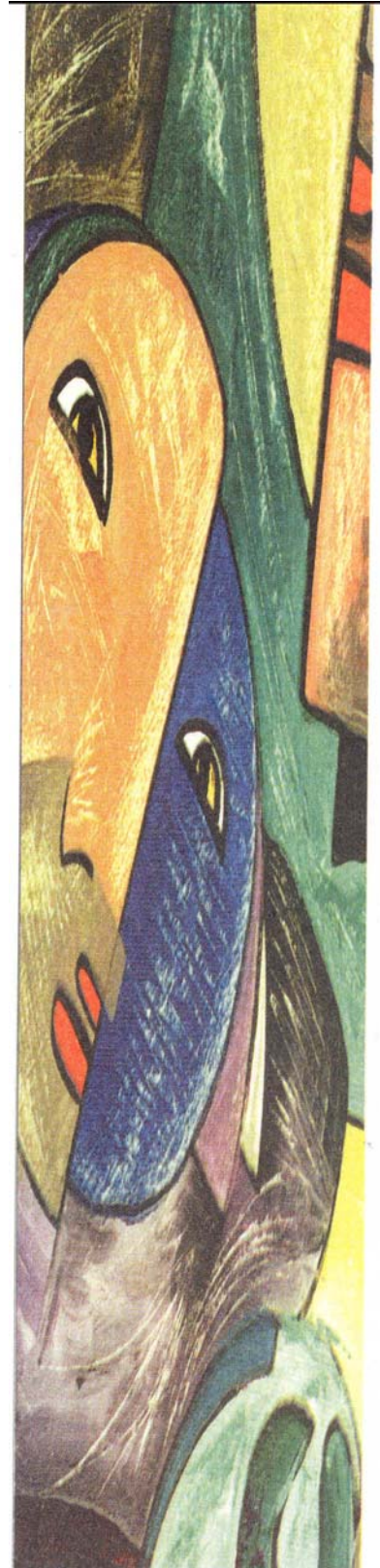
in the first case, it should be directed to local health authorities and personnel responsible for implementing control and preventive measures. Usually, such persons are not epidemiologists, so the findings must be presented in a clear and convincing way, with justifiable recommendations for the actions to be taken.

In the second case, the findings should be presented in a scientific way giving the basis for conclusions and recommendations.

**INTERVENCION EN BROTES DE
ENFERMEDADES EMERGENTES: NUEVAS
VACUNAS CANDIDATAS**

Dr. Robert E. Shope

Professor of Pathology
Center for Tropical Diseases
University of Texas
Medical Branch
Gavelston, Texas USA



INTERVENCIÓN EN BROTES DE ENFERMEDADES EMERGENTES NUEVAS VACUNAS CANDIDATAS

Robert E. Shope, M.D.

No es práctico desarrollar vacunas para la mayoría de las enfermedades virales emergentes ya que el proceso requiere muchos años. Una excepción es el dengue, para el cual está en desarrollo, desde 1980, en Bangkok, Tailandia, una vacuna tetravalente de células vivas atenuadas. La vacuna fue concebida como tetravalente, ya que las inoculaciones secuenciales podrían incrementar el riesgo de fiebre hemorrágica.

Los componentes de la candidata a vacuna fueron pasados serialmente en cultivos primarios de células de hígado de perro, o en el caso de DEN3, en células fetales de pulmón de mono Rhesus, para atenuar los tres tipos de virus.

Ya que no hay un modelo animal, los componentes candidatos fueron probados en hombres Tailandeses adultos no inmunes, y se encontró que eran atenuados, inmunológicos y seguros. Las respuestas de anticuerpos neutralizantes fueron monotípicas, ya que todos los componentes fueron necesarios para alcanzar una cobertura total de los cuatro serotipos. El candidato a vacuna ha sido manufacturado comercialmente y, los ensayos de campo (fase 3) están siendo planeados.

El Programa de la OMS para el Desarrollo de Vacunas está involucrado en un experimento a largo plazo con la tecnología del ADN recombinante, para las vacunas de flavivirus. Los alcances incluyen virus Vaccinia, clones infecciosos con mutagénesis dirigida, formación de quimeras y expresión en Baculovirus de la proteína E truncada.

La tecnología de los clones infecciosos también ha sido aplicada al desarrollo de una vacuna para la encefalitis equina venezolana.

EMERGENT DISEASES OUTBREAKS INTERVENTION : CANDIDATE VACCINES

Robert E. Shope, M.D.

It is not practical to develop vaccines for most emerging viral infections because the development process requires many years. An exception is dengue, for which a live attenuated tetravalent vaccine was in development since 1980 in Bangkok, Thailand. The vaccine was conceived as tetravalent because sequential inoculations might increase the risk of hemorrhagic fever.

The candidate vaccine components were passaged serially in dog liver cells, or in the case of DEN-3, in Rhesus monkey foetal lung cells, to attenuate the three types of viruses.

Since there is no animal model, the candidate components were tested in non-immune Thailand adult males and were found to be attenuated, immunogenic and safe. Neutralizing antibody responses were monotypic since it was necessary to perform a complete covering of the four serotypes. The candidate vaccine has been manufactured commercially and phase 3 field trials are now planned.

The WHO Program for Vaccine Development is involved in a long term experiment, with the DNA recombinant technology for the flavivirus vaccine. The approaches include Vaccinia virus, infectious clones with guided mutagenesis, chimera production and Baculovirus expression on truncated E protein.

Infectious clones technology has also been applied for the development of a vaccine for Venezuelan equine encephalitis.

**INTERVENCION EN BROTES DE
ENFERMEDADES
EMERGENTES: CONTROL
VECTORIAL**

Dr. Gary G. Clark

Director San Juan Laboratory
Center for Diseases Control and Prevention
San Juan - Puerto Rico



INTERVENCIÓN EN BROTES DE ENFERMEDADES: CONTROL VECTORIAL

Gary G Gark, Ph.D.

Esta presentación enfocará el control del vector en la prevención de epidemias de dengue y dengue hemorrágico (DHF). Citando: Dengue y Dengue Hemorrágico en las Américas: Guía para la prevención y el control, publicado en 1994 por la OPS. No hay un ejemplo bien documentado sobre la interrupción de una epidemia (de dengue o de DHF) en las Américas. Estas guías presentan una estrategia para el control de *Aedes aegypti*, el vector epidémico para dengue y DHF en las Américas, el cual discute las medidas de control medio ambiental, químico y biológico y la integración de estos alcances.

En la actualidad, hay una mayor confianza en la aplicación de ULV (volúmenes ultra pequeños) de insecticidas para el control de este mosquito en Latinoamérica. El incremento de la actividad epidémica en la región, urgió al staff del CDC a evaluar la aplicación del ULV de insecticidas de unidades montadas en trampas, avionetas y helicópteros en Puerto Rico. La reducción en la densidad de *Aedes aegypti* fue consistentemente baja. Pruebas similares fueron posteriormente conducidas en Kingston, Jamaica y Maracay, Venezuela. Los resultados fueron mejores, pero insuficientes para detener una epidemia.

En Guayaquil, Ecuador se llevó a cabo un ensayo de aplicación intradomiciliaria de insecticida, produjo resultados más prometedores.

En vista de estos resultados, es crítico que todas las medidas a ser usadas en respuesta a una epidemia de dengue o DHF sean evaluadas antes que la emergencia se produzca y sea una necesidad. Los métodos simples, como la trampa de huevos del CDC o la mochila aspirador del CDC pueden ser usados para monitorear la densidad de hembras antes y después de la aplicación de insecticidas para definir la eficacia de estos procedimientos.

DISEASES OUTBREAKS INTERVENTION: VECTOR CONTROL

Gary C. Clark, Ph.D.

The focus of this presentation is on vector control in the prevention of epidemics of dengue and dengue hemorrhagic fever (DHF). To quote from the Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever in the Americas: Guidelines for Prevention and Control, published in 1994 by the Pan American Health Organization (PAHO).

There is no well-documented example of interruption of an epidemic (dengue or DHF) in the Americas. Nevertheless, those guidelines present an strategy for controlling *Aedes aegypti*, the epidemic vector for dengue and DHF in the Americas, which discusses environmental, chemical and biological control, and the integration of these approaches.

At present, there is major reliance on the ULV (Ultra-low volume) application of insecticides for the control of mosquitoes in Latin America.

The increased epidemic activity in the region prompted CDC staff to evaluate ULV application of insecticides from units mounted in traps, aircrafts and helicopters in Puerto Rico. Reduction of adult *Aedes aegypti* densities was consistently poor. Similar trials were later conducted in Kingston, Jamaica and in Maracay, Venezuela; results were better, but insufficient to halt an epidemic. A trial of indoor application of insecticide conducted in Guayaquil, Ecuador produced much more promising results.

In view of these results, it is critical that all measures to be used in response to a dengue or DHF epidemic must be evaluated before the emergency rises and it is needed. Simple methods, such as the CDC ovitrap, or the CDC backpack aspirator can be used to monitor female density before and after insecticide application to define the efficacy of these procedures.

The long term solution to prevention of epidemics rests on the active participation of the community, in the elimination and control of the containers that produce the mosquito vector.

La solución, a largo plazo, para prevenir las epidemias reside en la activa participación de la comunidad en la eliminación y control de los contenedores que producen el vector mosquito.

Desde una perspectiva hemisférica y global, las OPS y la OMS vienen desarrollando activamente estrategias en respuesta al incremento del problema del dengue y el DHE.

From a hemispheric and global perspective and, in response to the increasing severity of the problem of dengue and DHF, PAHO and WHO have been actively developing several strategies.

Impreso por: Decisión Gráfica S.A.
Teléfono: 4700827 – 2658606
Telefax: 4726276