

Simposio

VIROSIS EMERGENTES

Virosis emergentes: enfrentando realidades

Thomas Yuill

University of Wisconsin, Mapleton, UT, USA

En la contemplación de virosis emergentes y reemergentes, como los virus son componentes de ecosistemas y los ecosistemas se cambian, se debe tomar en consideración realidades ecológicas y sus consecuencias epidemiológicas. Hay seis circunstancias que permitan la emergencia de virosis.

1. *Presente pero controlado*: hay enfermedades reconocidas hace mucho tiempo y supuestamente bajo control, que aparecen de sorpresa, causando casos y brotes, como el caso de fiebre amarilla. El virus se mantiene en el ciclo selvático en primates silvestres pero con el riesgo de introducción en un ciclo urbano con transmisión entre humanos por el mosquito *Aedes aegypti*.
2. *Virus desconocido*: hay virus "nuevos" pero, en realidad, siempre han sido presentes pero desconocidos, o escondidos, sin presentar brotes, como los hantavirus y los arenavirus y su reservorio en roedores, coronavirus de SARS en murciélagos y Nipahvirus en murciélagos *Pteropus* spp.
3. *Cambios ecológicos*: los cambios de los ecosistemas debido a la rápida urbanización en el caso de la fiebre dengue o el manejo de ecosistemas, frecuentemente para el desarrollo rural y agrícola, como la rabia en murciélagos vampiros fiebre del valle de Rift en África. Más de la mitad de la población humana del mundo ahora vive en ciudades y, en el caso de ciudades en países en desarrollo, bajo circunstancias de pobreza sin agua potable y necesidad de almacenar agua en la casa –hábitat ideal para criaderos del mosquito *Aedes aegypti*, vector de los virus de dengue. Un aumento de la población de murciélagos vampiros es debido en gran parte al aumento de las poblaciones de sus huéspedes, principalmente, ganado bovino y equinos en el trópico americano, relacionado con la colonización y el desarrollo pecuario de la región. En el caso del virus del valle de Rift en
4. *Traslado de virus*: traslado de virus de áreas endémicas a áreas nuevas aptas para la transmisión y diseminación, como la llegada del virus del oeste del Nilo de a las Américas.
5. *La "biopolítica"*: los cambios de prioridades políticas, como los programas de control de vectores en el caso de fiebre dengue; los programas de control de *Aedes aegypti* fueron progresando con éxito, pero su continuación fue frenada debido a la falta de recursos financieros.
6. *Los nuevos*: enfermedades virales verdaderamente nuevas, como el sida y su transmisión de primates silvestres y adaptación a seres humanos es un ejemplo. La mutación del virus de la encefalitis equina venezolana que cambia el subtipo endémico, con su mantenimiento en roedores a subtipo epizootómico con casos en equinos, el huésped principal, y humanos. Los cambios de los virus de influenza son debidos a mutaciones y a reagregación de los segmentos de su ARN.

El reto es evaluar las consecuencias de una virosis emergente y desarrollar una respuesta interdisciplinaria del sector de salud.

Lecturas recomendadas

1. Altizer S, Bartel R, Han B. Animal migration and infectious disease risk. *Science*. 2011: 296-302.
2. Beltz L. Emerging infectious diseases: a guide to diseases, causative agents, and surveillance. John Wiley & Sons; 2011. p. 247-522.
3. Beran G, Steele J, Benenson A, Fenner F, Torten M, eds. Handbook of zoonoses. 2nd ed. CRC Press; 1994.
4. Binder S, Levitt A, Sacks J, Hughes J. Emerging infectious diseases: public health issues for the 21st century. *Science*. 1999:1311-13.
5. Daszak P, Cunningham, Hyatt A. Emerging infectious diseases of wildlife-- threats to biodiversity and human health. *Science*. 2000:443-4.

6. Friend M, editor. Disease emergence and resurgence: the wildlife- human connection. US Geological Survey Circular 1285; 2006.
7. King D, Peckham C, Waage J, Brownlie J, Woolhouse M. Infectious diseases: preparing for the Future. Science. 2006:1392-93.
8. Levin B, Lipsitch M, Bonhoeffer S. Population biology, evolution, and infectious disease: convergence and synthesis. Science. 1999:806-9.
9. Lloyd-Smith J, George D, Pepin K, Pitzer V, Pulliam J, Dobson A, Hudson P, Grenfell B. Epidemic dynamics at the human-animal interface. Science. 2009:1362-7.
10. Ostfeld R, Keesing F, Eviner V, eds. Infectious disease ecology: effects of ecosystems on disease and of disease on ecosystems. Princeton University Press; 2008.



Vigilancia del virus de la influenza en sitios centinela y su utilidad para estimar la carga de la enfermedad, el costo económico, la efectividad de las vacunas y el costo-beneficio

Eduardo Azziz-Baumgartner

Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

Vigilancia del virus de la influenza después del Reglamento Internacional Sanitario del 2005

En respuesta al SARS y el del Reglamento Internacional Sanitario del 2005, la Organización Panamericana de la Salud y los *Centers for Disease Control and Prevention* desarrollaron un protocolo de vigilancia de la influenza que se diseminó por las Américas durante el 2007 y 2008. Durante 2009 y 2010, la pandemia de influenza demostró los beneficios y las limitaciones de tal vigilancia. Los ajustes al protocolo genérico de la influenza permiten mejoras a la vigilancia del virus de la influenza y abren nuevas oportunidades para entender mejor su comportamiento y el impacto de las medidas de prevención en las Américas.

Uso de la vigilancia del virus de la influenza para estimar la carga de la enfermedad

El desempeño del muestreo aleatorio sistemático de pacientes con enfermedad tipo influenza e infecciones agudas graves en sitios centinela y las encuestas de utilización de recursos les permiten a los países interpretar los datos de vigilancia, como las tasas de enfermedad. Tales tasas son de gran utilidad para entender mejor la carga de la enfermedad y las subpoblaciones más afectadas por los virus respiratorios. Existen varios métodos médicos para estimar los denominadores y estimar las tasas.

Uso de la vigilancia del virus de la influenza y de las tasas para estimar el costo económico

Los sitios centinela que rinden estimados de la carga de la enfermedad sirven para estimar el costo directo e indirecto asociado con la influenza y con otros virus respiratorios. Simples encuestas y el método CHOICE de la Organización Mundial de la Salud sirven para obtener tales costos.

Uso de la vigilancia del virus de la influenza y la carga de la enfermedad para estimar el costo-efectividad de las vacunaciones

En ciertas circunstancias, cuando los sitios centinela administran vacunas de influenza, estos sitios se pueden usar como plataformas para vigilar el impacto de la vacuna y los efectos adversos.

Lecturas recomendadas

1. Azziz Baumgartner E, Daves S, Layton M, Linares N, Richardson-Smith N, Bresee J, Mounts A. National pandemic influenza preparedness planning. *Influenza Other Respi Viruses*. 2009;3:189-96.
2. <http://www.paho.org/English/AD/DPC/CD/flu-snl-gpis.pdf>
3. Zaman AA, Rahman M, Azziz-Baumgartner E, Gurley ES, Sharker MA, *et al*. Influenza in outpatient ILI case-patients in national hospital-based surveillance, Bangladesh, 2007-2008. *PLoS One*. 2009;12:e8452.
4. <http://www.who.int/choice/en/>
5. Simmerman JM, Dowell SF, Uyeki T, Olsen SJ, Chittaganpitch M, Chunsutthiwat S, Tangcharoensathien V. The cost of influenza in Thailand. *Vaccine*. 2006;24(20).



La vacuna contra la fiebre del dengue: ¿es necesaria?, ¿es posible?

Jorge E. Osorio^{1,2}, Iván D. Vélez³, Cynthia Thomson⁴, Aurelia A. Haller¹, Claire Y. H. Huang⁵, John Argüello¹, Steven Erb¹, Esteban Echavarría⁶, Alejandra Jiménez⁶, Gilad Gordon¹, Joseph Santangelo⁴, Mark E. Beaty⁷, Dan T. Stinchcomb¹

¹ Inviragen, Inc., Fort Collins, CO, and Madison, WI, USA

² University of Wisconsin, Madison, WI, USA

³ Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

⁴ Inviragen Singapore Pte. Ltd., Singapore

⁵ Division of Vector Borne Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Fort Collins, CO, USA

⁶ Clínica Las Américas, Medellín, Colombia

⁷ Dengue Vaccine Initiative, Seoul, South Korea

La fiebre del dengue es un problema grave de salud global en países subtropicales y tropicales. La enfermedad es causada por infección con el virus del dengue, del cual cuatro serotipos (DEN-1, -2, -3 y -4) son reconocidos. Estos virus se transmiten al ser humano por el mosquito (principalmente, *Aedes aegypti*). El dengue es la enfermedad por arbovirus de mayor impacto en el mundo con 36 millones de casos, aproximadamente, al año y más de 2 millones de casos del síndrome hemorrágico y de 20 mil muertes anuales, de las cuales la mayoría son en niños.

Hasta el momento no hay una vacuna aprobada para la enfermedad, aunque varias tecnologías están siendo investigadas. En este simposio, se discutirán áreas importantes del desarrollo de la vacuna del dengue: ¿es necesaria?

También, se revisarán las tecnologías que están siendo usadas actualmente para el desarrollo de la vacuna. Una de estas tecnologías usa una mezcla tetravalente de quimeras de un virus atenuado (DEN-2-PDK53), que expresa el gen de la envoltura de los virus del DEN-1, -2, -3 y -4. Esta vacuna (DENVax) ha demostrado ser bastante segura y eficaz en los estudios preclínicos en modelos animales. En la actualidad, DENVax está siendo evaluada en estudios de fase 1 en los Estados Unidos y en Colombia.

Los estudios en Colombia en la zona de Rionegro (Antioquia) en colaboración con el Programa del

Estudio y Control de Enfermedades Tropicales de la Universidad de Antioquia muestran que DENVax es bastante segura e induce altos títulos de anticuerpos después de 1 o 2 dosis, administradas con 90 días de intervalo. Estos resultados justifican la evaluación de DENVax en estudios de fase 2, los cuales están en planeación.

Referencias

1. Gubler DJ. Dengue/dengue haemorrhagic fever: history and current status. Novartis Foundation Symposium. 2006;277:3-16.
2. Guzmán A, Isturiz RE. Update on the global spread of dengue. Int J Antimicrob Agents. 2010;36(Suppl.1):S40-2.
3. Guzmán MG, Kouri G. Dengue: an update. Lancet Infect Dis. 2002;2:33-42.
4. Halstead SB. Dengue virus-mosquito interactions. Annu Rev Entomol. 2008;53:273-91.
5. Halstead SB. Dengue. Curr Opin Infect Dis. 2002;15:471-6.
6. Halstead SB. Dengue. Lancet. 2007;370:1644-52.
7. Kyle JL, Harris E. Global spread and persistence of dengue. Annu Rev Microbiol. 2008;62:71-92.
8. Osorio JE, Brewoo J, Silengo SJ, Argüello J, Moldovan IR, Tary-Lehmann M, et al. Efficacy of a tetravalent chimeric dengue vaccine (DENVax) in *Cynomolgus* macaques. Am J Trop Med Hyg. 2011;84:978-87.
9. Wilder-Smith A, Gubler DJ. Geographic expansion of dengue: the impact of international travel. Med Clin North Am. 2008;92:1377-90.



Endemic Venezuelan equine encephalitis in the Americas: hidden under the dengue umbrella

Patricia V. Aguilar¹, José G. Estrada-Franco¹, Roberto Navarro-López², Cristina Ferro³,
Andrew D. Haddow¹, Scott C. Weaver¹

¹ Center for Tropical Diseases, Institute for Human Infections and Immunity, and Department of Pathology, University of Texas Medical Branch, Galveston, TX, USA

² Comisión México-Estados Unidos para la Prevención de la Fiebre Aftosa y otras Enfermedades Exóticas de los Animales, México, D.F., México

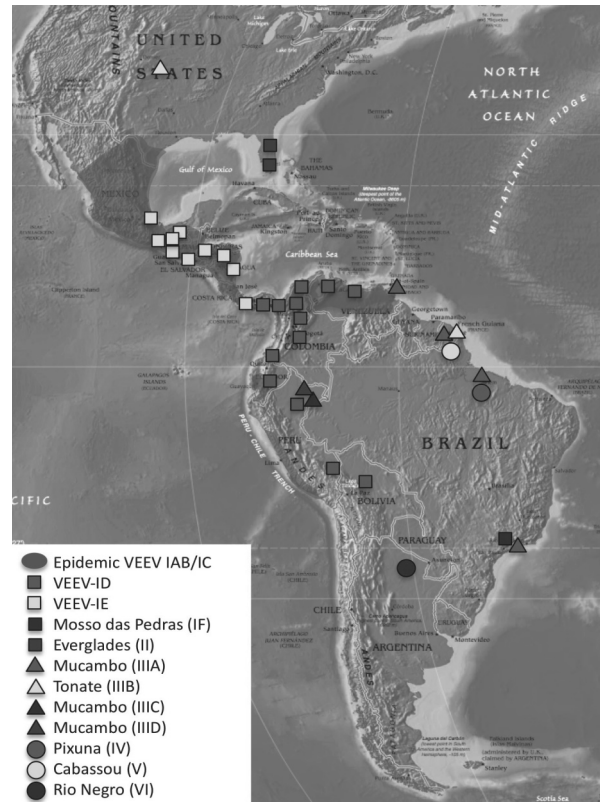
³ Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

Venezuelan equine encephalitis (VEE) is an emerging and re-emerging infectious disease in Latin America (1). Outbreaks have been recorded for decades in countries with enzootic circulation and the recent implementation of enhanced surveillance systems has allowed the detection of additional human cases in countries and areas with previously unknown VEE activity (2). VEE is caused by VEE virus (VEEV) and related VEE complex alphaviruses (genus *Alphavirus*, Family *Togaviridae*), which occur in South, Central and North America (3) (figure).

Clinically, VEE is undistinguishable from dengue and many other arboviral and other infectious diseases, and confirmatory diagnosis requires the use of specialized laboratory tests that are difficult to afford in resource-limited regions. Thus, the disease burden of endemic VEE, which results from spillover of sylvatic, rodent-mosquito-rodent transmission VEE complex alphavirus cycles, is greatly underestimated (2).

Although the burden of VEE in developing countries remains largely unknown, recent surveillance suggests that it may represent up to 10% of the dengue burden in at least some neotropical cities, or up to tens-of-thousands of cases per year throughout Latin America. Furthermore, the potential emergence of epizootic VEEV, those that are transmitted in an equid-mosquito-equid cycle and spill over into humans in agricultural setting, from enzootic VEEV progenitors further highlights the need to strengthen surveillance activities, identify mosquito vectors and reservoirs, and develop effective strategies to control the disease (4).

Finally, because *Aedes aegypti* and *A. albopictus* are capable of transmitting both enzootic and epidemic strains of VEEV, and people develop peak viremia titers comparable to those in equine amplification hosts, the potential development of urban endemic or epidemic VEE virus transmission cycles must be considered, as well as the potentially catastrophic public health consequences of such a change in VEE epidemiology.



Recent surveillance has documented endemic VEE, resulting from spillover of enzootic cycles into human populations, in Colombia (5), Ecuador (6), Perú (6-10), Bolivia (6), Panama (11) and México (12).

We will review the detection of endemic VEE in these locations, potential ecological changes that may be enhancing contact between humans and enzootic cycles, and the genetic relationships of enzootic VEEV strains causing endemic disease. Special emphasis will be placed on human VEE complex alphavirus infections in urban settings of Colombia and Peru, which suggest the possibility of human-mosquito-human transmission.

We will also discuss the emergence of epizootic, equine-amplified VEEV strains from enzootic progenitors, with emphasis on recently identified

genetic mechanisms of enhanced equine amplification (13) and vector infectivity (14).

We will also discuss equine-virulent subtype IE VEEV strains from Mexico that appear to be capable of equine amplification, suggesting the risk of spread into the United States and Central America.

Finally, we will review the status of vaccines for equids that are used in the Americas and the prospects for developing a human vaccine to prevent both endemic and epidemic VEE.

References

- Weaver SC, Ferro C, Barrera R, Boshell J, Navarro JC. Venezuelan equine encephalitis. *Annu Rev Entomol.* 2004;49:141-74.
- Aguilar PA, Estrada-Franco J, Navarro-López R, Ferro C, Haddow AJ, Weaver SC. Endemic Venezuelan equine encephalitis in the Americas: Hidden under the dengue umbrella. *Future Virol.* 2011, in press.
- Weaver SC, Frey TK, Huang HV, Kinney RM, Rice CM, Roehrig JT, *et al.* *Togaviridae*. In: Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA, editors. *Virus taxonomy, VIIIth Report of the ICTV*. London: Elsevier/Academic Press; 2005. p. 999-1008.
- Weaver SC, Reisen WK. Present and future arboviral threats. *Antiviral Res.* 2009;85:328-45.
- Ferro C, Olano VA, Ahumada M, Weaver S. [Mosquitos (Diptera: Culicidae) in the small village where a human case of Venezuelan equine encephalitis was recorded]. *Biomédica.* 2008;28:234-44.
- Aguilar PV, Adams AP, Suárez V, Beingolea L, Vargas J, Manock S, *et al.* Genetic characterization of Venezuelan equine encephalitis virus from Bolivia, Ecuador and Peru: identification of a new subtype ID lineage. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3:e514.
- Vilcarrero S, Laguna-Torres VA, Fernandez C, Gotuzzo E, Suarez L, Cespedes M, *et al.* Venezuelan equine encephalitis and upper gastrointestinal bleeding in child. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:323-5.
- Aguilar PV, Greene IP, Coffey LL, Medina G, Moncayo AC, Anishchenko M, *et al.* Endemic Venezuelan equine encephalitis in northern Peru. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:880-8.
- Morrison AC, Forshey BM, Notyce D, Astete H, Lopez V, Rocha C, *et al.* Venezuelan equine encephalitis virus in Iquitos, Peru: urban transmission of a sylvatic strain. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2:e349.
- Forshey BM, Guevara C, Laguna-Torres VA, Cespedes M, Vargas J, Gianella A, *et al.* Arboviral etiologies of acute febrile illnesses in Western South America, 2000-2007. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4:e787.
- Quiroz E, Aguilar PV, Cisneros J, Tesh RB, Weaver SC. Venezuelan equine encephalitis in panama: fatal endemic disease and genetic diversity of etiologic viral strains. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3:e472.
- Estrada-Franco JG, Navarro-López R, Freier JE, Córdova D, Clements T, Moncayo A, *et al.* Venezuelan equine encephalitis virus, southern Mexico. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:2113-21.
- Anishchenko M, Bowen RA, Paessler S, Austgen L, Greene IP, Weaver SC. Venezuelan encephalitis emergence mediated by a phylogenetically predicted viral mutation. *Proc Nat Acad Sci USA.* 2006;103:4994-9.
- Brault AC, Powers AM, Ortiz D, Estrada-Franco JG, Navarro-López R, Weaver SC. Venezuelan equine encephalitis emergence: Enhanced vector infection from a single amino acid substitution in the envelope glycoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:11344-9.



