

CONJUNTIVITIS HEMORRÁGICA AGUDA EN COSTA RICA

Libia Herrero*, Herman Vargas**, Bernardo Castro***

RESUMEN

Este estudio presenta la evidencia clínica y serológica de la epidemia de conjuntivitis hemorrágica aguda (CHA) que ocurrió en Puriscal, entre octubre de 1981 y marzo de 1982.

Las características clínicas encontradas en el 80 por ciento o más de los pacientes fueron dolor, fotofobia, hiperemia, lagrimeo y edema palpebral. Un 40 por ciento de los pacientes presentó una infección del tracto respiratorio superior, y el 26.6 por ciento tuvo una adenopatía retroauricular. La hemorragia subconjuntival fue encontrada solamente en el 11 por ciento. En todos los pacientes, al igual que en el personal de campo y de laboratorio, se determinó la seroconversión, y se demostró que en los últimos hubo infección subclínica. Seis meses después del primer caso de CHA, se tomó 100 sueros para buscar anti EV-70, y los resultados demostraron que un 43 por ciento de ellos tenían anticuerpos contra el enterovirus 70.

También se hizo una comparación del comportamiento de la conjuntivitis en los registros del Ministerio de Salud y de la Caja Costarricense de Seguro Social, encontrándose ambos sistemas sensibles y altamente correlacionados a las epidemias. Se determinó estacionalidad en las epidemias de 1981 y 1984, siendo los meses pico octubre, noviembre y diciembre. [Rev. Cost. Cienc. Méd. 1986; 7(4):323-330].

Descriptores: Conjuntivitis hemorrágica aguda epidemiológica.

INTRODUCCIÓN

El primer brote registrado de conjuntivitis hemorrágica aguda (CHA) ocurrió en Ghana, en 1969 (6,7). Fue inusual, ya que la enfermedad se diseminó rápidamente a los países vecinos, y luego al resto del mundo, como una pandemia (12).

Se aisló un nuevo enterovirus (11) de los casos de conjuntivitis, y luego fue clasificado como enterovirus tipo 70 o EV-70 (18).

En 1981, se informó de brotes extensos en el norte de América del Sur, América Central, el Caribe, y el Sur de los Estados Unidos (1,3,4,5). En setiembre de 1981, se reportó los primeros casos de CHA en Costa Rica, en la región noroeste, de donde se diseminó a la Costa del Pacífico, a la Meseta Central, y al resto del país (17). Este artículo presenta una descripción clínica y serológica de los casos que ocurrieron en Puriscal durante la epidemia de 1981-1982. Además presenta el comportamiento de esta enfermedad en los años posteriores a la epidemia y relaciona el número de casos mensuales con el número de incapacidades otorgadas por la Caja Costarricense de Seguro Social a sus empleados y el costo que significó para esta institución.

MATERIALES Y MÉTODOS

Casos de Puriscal: Los pacientes con conjuntivitis que llegaron a la estación de campo del INISA (Instituto de Investigaciones en Salud) fueron examinados por el médico, y se recolectó las muestras para los estudios virológicos. Se registró los datos de edad, sexo, características clínicas y localidad geográfica.

Se realizó visitas domiciliarias dos o tres días después del examen inicial para investigar la diseminación de la infección dentro de la familia. Dos meses después se llevó a cabo la visita final, para determinar si hubo complicaciones y para recolectar el suero de fase convaleciente que, debido principalmente a la negativa de las personas a la extracción de sangre, se recolectó solo 17 sueros apareados de 45 casos.

Inoculaciones del virus: Se tomó frotis de la conjuntiva y se inoculó un total de 45 muestras en células RK13, LLCMK2 y HEL obtenidas de la American Type Culture Collection.

Como medios de crecimiento, se utilizó el medio esencial mínimo de Eagle (MEM) y el medio 199 (GIBCO), enriquecidos con 10 por ciento de suero fetal bovino. No se agregó suero al medio de mantenimiento (12,13,16).

Pruebas serológicas: Se recolectó diecisiete pares de sueros agudos y convalecientes de los casos de CHA en Puriscal, junto con 6 muestras

* Sección Virología, Departamento de Microbiología e Inmunología, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

** Dirección de Medicina Preventiva, Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica

*** Práctica Privada en Medicina, Puriscal.

de suero del personal de campo y de laboratorio que no habían sufrido la enfermedad. Los sueros fueron ensayados en diluciones dobles para buscar anticuerpos contra el enterovirus 70 (EV70). Seis meses después del diagnóstico del primer caso en Santiago, la sede cantonal de Puriscal, se recolectó 100 sueros de pacientes de consulta externa que llegaron al Centro de Salud, con el fin de valorar la exposición de la población general al EV-70. Colateralmente, se recolectó 50 sueros de estudiantes que ingresaban por primera vez a la Universidad de Costa Rica. En los grupos de 100 y de 50 sueros, se determinó la presencia de anticuerpos en tres diluciones diferentes (1:4, 1:8, 1:80). Las pruebas de neutralización (13) se llevaron a cabo utilizando la cepa 670/1971 cedida muy gentilmente por el Dr. Reiskey Kono.

LOS REGISTROS DE MORBILIDAD:

El análisis epidemiológico de morbilidad, se basa en los registros existentes de las enfermedades o encuestas específicas para medir condiciones mórbidas en la población.

Los registros de enfermedad, sin embargo, se encuentran limitados; en Costa Rica básicamente son los de las enfermedades de notificación obligatoria y los egresos hospitalarios.

La Caja Costarricense de Seguro Social, cuenta con un sistema de registro de las incapacidades de sus empleados que le permite conocer mes a mes y desde 1983 las razones de incapacidad, os días generados por esas incapacidades y su costo. El diagnóstico anotado en estas incapacidades obedece a una clasificación gruesa dada por el médico donde no detalla la etiología de la enfermedad anotada, en el caso de nuestro interés, la conjuntivitis. Ya que este cuadro clínico es producido por varios agentes y no se presenta en forma epidémica ni es de notificación obligatoria, consideramos que el grueso de los casos e incapacidades dadas a los empleados son debidas al enterovirus 70.

RESULTADOS

La epidemia de CHA en Costa Rica empezó en setiembre de 1981, y durante los primeros ocho meses, se notificaron 16.098 casos a la División de Epidemiología del Ministerio de Salud (17). Sin embargo, los funcionarios de salud estimaron que a mayoría de las personas no solicitaron atención médica, y que la cantidad total de casos fue subestimada.

Se estudió los pacientes de Puriscal que llegaron a la estación de campo del INISA, y se visitó sus hogares para investigar la diseminación de

la infección en la familia. Se estudió un total de 15 familias, para un total de 97 personas (6.5 personas/familia). Sesenta y cinco de ellas informaron tener la enfermedad, pero solamente 45 fueron confirmados clínicamente por el médico, ya sea en la estación de campo o durante las visitas domiciliarias. Se encontró un total de 4.3 casos por familia, con una tasa promedio de ataque secundario familiar del 61 por ciento (Cuadro 1).

De los 45 pacientes estudiados, se recolectó 17 sueros apareados, y en éstos se buscó anticuerpos contra el enterovirus 70. En todos los sueros en la fase aguda, se encontró títulos de anticuerpos menores de 1:2. Todos los sueros de la fase convaleciente, fueron positivos para el EV-70, con títulos que variaron desde 1:80 hasta 1:5120, con un promedio geométrico de 1:720. Como se muestra en el Cuadro 1, al menos un caso clínico en once de las quince familias, fue confirmado serológicamente.

Seis meses después de la aparición del primer caso de CHA en Puriscal, se recolectó 100 sueros en el Centro de Salud de esta comunidad. Se tomó un título de 1:8 o mayor como significativo para la seroepidemiología de la CHA (13): el 45 por ciento de todos los sueros ensayados fue positivo, como se muestra en el Cuadro 2. También se recolectó 50 muestras de suero de estudiantes que ingresaban a la Universidad de Costa Rica en San José, y éstos se ensayaron contra el EV-70. Un total de 11 sueros (34 %) fue positivo, con títulos de anticuerpos de 1:8 o mayores: 12 de ellos (24%) tuvieron títulos mayores de 1:80.

Entre los 6 miembros del personal de campo y de laboratorio que entró en contacto ya sea con los pacientes o con sus muestras clínicas, todos presentaron anticuerpos contra el EV-70 en su suero. El promedio geométrico fue de 1:80. Es importante mencionar que ningún miembro del personal tuvo síntomas clínicos de conjuntivitis.

En un caso (LH), fue posible comparar el suero antes y después de la epidemia. El suero antes de la epidemia tuvo un título menor de 1:2, en contraste con el título después de la epidemia, que fue de 1:80. Esta seroconversión sugiere que existen infecciones subclínicas o inaparentes en la CHA. No se encontraron diferencias significativas por edad y sexo. Aunque los brotes familiares fueron muy comunes en Puriscal, la tasa de ataque en los niños menores de 9 años fue de un 46 por ciento, con una sintomatología muy leve. El niño más joven con una respuesta de anticuerpos tenía 13 meses, y mostró un título mayor de 1:80 (datos no presentados).

CUADRO 1
ANÁLISIS DE CASOS DE CONJUNTIVITIS HEMORRÁGICA AGUDA (CHA)
POR FAMILIA EN PURISCAL

Familia No.	Número de Miembros	% CHA CLINICO			No. de Individuos con confirmación serológica por familia
		Confirmado por médico	Reportado en la visita domiciliar	Total (%)*	
1	5	2	0	2(25)	1
2	3	3	0	3(100)	0
3	7	4	0	4(50)	3
4	6	1	2	3(40)	0
5	7	1	2	3(33)	1
6	9	7	2	9(100)	1
7	12	9	2	11(99)	4
8	8	2	0	2(14)	0
9	3	1	2	3(100)	1
10	6	1	0	1(0)	1
11	3	1	0	1(0)	0
12	11	4	7	11(100)	1
13	6	5	1	6(100)	3
14	4	1	2	3(66)	1
15	7	3	0	3(33)	0
TOTAL	97	45(46%)	20(21%)	65(61%)	17

* Tasa de ataque secundaria en la familia.

CUADRO 2
DISTRIBUCIÓN DE LOS SUEROS RECOLECTADOS EN PURISCAL
POR EDAD Y TRES NIVELES DE TÍTULOS DE ANTICUERPOS NEUTRALIZADOS DEL VIRUS (NV)
SEGÚN ENTEROVIRUS TIPO 70

Grupos de Edad	Número Ensayados	Nº (%) con títulos de Total (%)			
		< 4	> 8 a < 80	> 80	> 8
0-4	14	9(64)	2(14)	3(21)	5(36)
5-9	7	3(43)	2(29)	2(29)	4(57)
10-19	24	14(58)	8(33)	2(8)	10(42)
20-29	11	6(55)	3(27)	2(18)	5(46)
30-39	16	9(56)	4(25)	3(19)	7(44)
40-49	7	3(43)	3(43)	1(14)	4(57)
> 50	21	13(62)	7(3)	1(5)	8(38)
Todas las edades	100	57	29	14	43

* Un título de anticuerpos neutralizantes de virus de 1:8 o mayor se tomó como significativo en los estudios seroepidemiológicos de CHA (13).

Las características clínicas más frecuentes que se presentan en el Cuadro 3 han sido descritas anteriormente (6,9,12). Todos los pacientes presentaron una enfermedad bilateral después de las 48 horas del inicio de los síntomas. En un 40 por ciento de los casos, hubo infecciones del tracto respiratorio superior, cinco de ellas con fiebre concomitante, y en un 11 por ciento se diagnóstico hemorragia subconjuntival. Ninguno de los pacientes tuvo síntomas gastrointestinales o complicaciones neurológicas. (Cuadro 3).

CUADRO 3

ANÁLISIS DE 45 CASOS DE CONJUNTIVITIS HEMORRÁGICA AGUDA EN PURISCAL, COSTA RICA Setiembre 1981 - marzo 1982

Características Clínicas	Número de Casos (n = 45)	
	No.	(%)
Hemorragia subconjuntival	5	(11)
Edema palpebral	36	(80)
Lagrimeo	36	(80)
Compromiso bilateral	45	(100)
Hiperemia	45	(100)
Dolor	38	(84)
Síntomas tracto respira- torio superior	18	(40)
Adenopatía retroauricular	12	(27)
Fotofobia	38	(84)
Mialgia	5	(11)
Cefalea	14	(31)

Diecisiete pacientes (35.4%) informaron haber recibido algún tipo de tratamiento, que incluyó leche humana y remedios caseros, tales como "agua de rosas" y "agua de azúcar". Un segundo grupo (23%) informó haber recibido tratamiento con preparaciones oftálmicas que contienen antibióticos. El resto de los pacientes no recibió tratamiento alguno. Se intentó aislar el virus de las 45 muestras clínicas en tres líneas celulares diferentes. No se recuperó agente citopático alguno después de tres pasajes ciegos a 33 grados centígrados.

La Semana Epidemiológica, publicación del Ministerio de Salud viene dando el servicio de apuntar las enfermedades infecciosas de notifi-

cación obligatoria. En el Cuadro 4, puede observarse los casos de conjuntivitis hemorrágicas notificados desde 1981, año en que esta enfermedad es reportada por primera vez en Costa Rica. Luego de la primera epidemia, setiembre 1981 a marzo de 1982, los casos disminuyen quedando una prevalencia baja durante los años venideros (9 casos/mes). En octubre de 1984 se inicia la segunda epidemia de CHA, la cual tiene un pico durante los tres últimos meses del año, reportándose luego, durante todo el año 1985 un promedio de 235 casos al mes. (Cuadro 4).

Las incapacidades en los empleados de la CCSS por conjuntivitis se detalla en el Cuadro 5. Durante 1983, hubo un promedio de 21.6 incapacidades al mes por la conjuntivitis, siendo el 7.7 por mil de las incapacidades totales. Durante los primeros 9 meses del año 1984 se mantuvo aproximadamente la misma razón, hasta que se inicia la segunda epidemia en el mes de octubre aumentando el número de incapacidades hasta llegar a representar el 143 por mil de las incapacidades en 1983 y la primera epidemia de CHA se inició en 1981, fue necesario hacer un coeficiente de relación entre casos notificados por la Semana Epidemiológica y número de incapacidades por conjuntivitis a partir de esa fecha, encontrándose un coeficiente de correlación totales.

En el último año analizado, 1985, la conjuntivitis alcanzó el 17.3 por mil de las incapacidades totales. ya que el sistema de registro de la CCSS en que se anotan las causas de incapacidades se inició de 0.963. (Cuadro 5 y Gráfico 1).

DISCUSIÓN

El presente estudio muestra la evidencia clínica y serológica de una epidemia de conjuntivitis hemorrágica aguda, que ocurrió en Costa Rica entre setiembre de 1981 y marzo de 1982. Se demostró un aumento en el título de los anticuerpos neutralizantes del enterovirus 70 en 17 de los pacientes estudiados. Los informes de brotes en América del Sur, Centroamérica, los Estados Unidos y el Caribe (1,3,4) demuestran que esta enfermedad afecta a las personas en todos los grupos de edad. Este estudio en 45 pacientes confirma estas observaciones.

Las características clínicas de los casos vistos durante esta epidemia fueron semejantes a las encontradas en otras anteriores (7,9,14). Hubo síntomas del tracto respiratorio superior en un 40 por ciento de los pacientes, que es un porcen-

CUADRO 4
CASOS MENSUALES NOTIFICADOS DE CONJUNTIVITIS HEMORRÁGICA
COSTA RICA, 1981 – 1985

MES	AÑO				
	1981	1982	1983	1984	1985
Enero	–	860	4	2	323
Febrero	–	410	1	2	305
Marzo	–	96	4	6	204
Abril	–	50	4	6	261
Mayo	–	15	6	1	166
Junio	–	24	11	3	143
Julio	–	10	1	15	220
Agosto	–	12	5	1	209
Setiembre	45	16	1	30	144
Octubre	469	3	1	2.059	345
Noviembre	5.260	14	8	3.181	221
Diciembre	9.943	8	6	1.564	276
TOTAL	15.203	1.518	51	6.637	2.817

TOMADO DE: "Semana Epidemiológica". Ministerio de Salud.

CUADRO 5
INCAPACIDADES EN LOS EMPLEADOS DE LA CCSS POR CONJUNTIVITIS
TOTAL DE INCAPACIDADES Y POR MIL DE INCAPACIDADES POR CONJUNTIVITIS
1983 – 1985

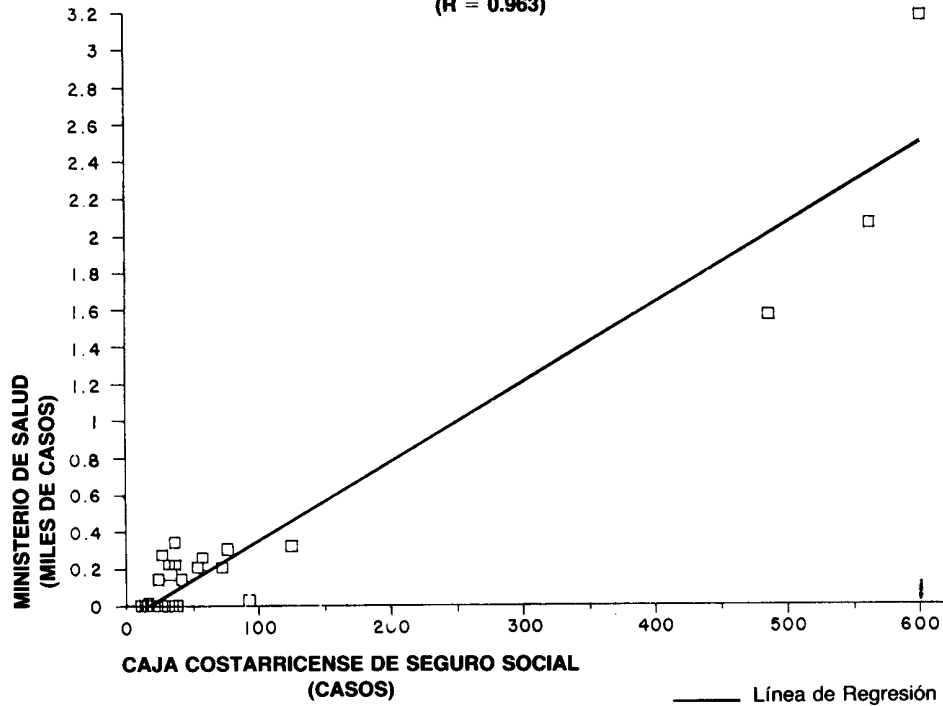
Mes	1983			1984			1985		
	Casos	Total	‰	Casos	Total	‰	Casos	Total	‰
Enero	20	2.349	8.5	30	2.524	11.9	124	3.354	37.0
Febrero	15	2.319	6.5	18	2.664	6.8	76	2.783	27.3
Marzo	14	2.392	5.6	38	3.262	11.6	72	2.882	25.0
Abril	24	2.566	9.4	24	2.700	8.9	57	2.667	21.4
Mayo	16	2.934	5.5	34	3.379	10.1	33	1.972	16.7
Junio	22	2.754	8.0	19	2.531	7.5	24	2.752	8.7
Julio	10	2.676	3.7	16	2.562	6.2	36	3.533	10.2
Agosto	28	3.424	8.2	31	2.897	10.7	53	3.737	14.2
Setiembre	26	3.066	8.5	92	2.881	31.9	41	3.493	11.7
Octubre	28	3.058	9.2	562	4.263	131.8	36	6.638	5.4
Noviembre	27	3.344	8.1	601	3.185	188.7	32	3.111	10.3
Diciembre	30	2.978	10.1	486	4.088	118.9	27	1.850	14.6
TOTAL	260	33.860	7.7	1.951	36.936	52.8	611	35.279	17.3

taje mayor que el encontrado por otros autores (15,20). Creemos que esta asociación puede ser coincidencia, ya que el brote de CHA en esta región ocurrió durante el pico estacional para las infecciones respiratorias en Costa Rica (2,19).

Todos los casos fueron bilaterales a las 48 horas de evolución. No se informó acerca de complicaciones gastrointestinales o neurológicas en Puriscal. En otros países, las hemorragias subconjuntivales han sido un signo común (7,11), pero en este brote, solamente las hubo en un 11 por

GRAFICO 1

**CORRELACIÓN DE CASOS REPORTADOS DE CONJUNTIVITIS AL
MINISTERIO DE SALUD Y DE INCAPACIDADES DE EMPLEADOS DE LA
C.C.S.S. - 1983 - 1985
(R = 0.963)**



ciento de los casos. El curso de la enfermedad generalmente fue leve y autolimitado. Ningún paciente tuvo secuelas oculares. Muchos laboratorios en todo el mundo reportaron aislamientos virales muy bajos o infructuosos durante esta epidemia (10). En nuestro caso, aún después de tres pasajes ciegos y utilizando tres líneas celulares diferentes, no fue posible lograr aislamientos virales.

Se desconoce cual era la prevalencia de anticuerpos en Costa Rica antes de la epidemia, pero nuestra información sugiere que era nula o muy baja, ya que los 17 sueros ensayados mostraron títulos menores de 1:2. Este hecho fue confirmado posteriormente al analizar 150 sueros (100 del Centro de Salud de Puriscal y 50 de estudiantes universitarios), en donde 90 de ellos no tuvieron anticuerpos contra el EV-70, y 25 tuvieron títulos positivos 1:4 pero negativos en la dilución 1:8. Es posible que el anticuerpo medido en estos últimos sueros no fuera verda-

deramente específico, sino más bien que fuera una reacción cruzada por una infección anterior por virus Coxsackie A o Echovirus, ya que algunos de estos virus pueden estar relacionados antigénicamente en forma débil con el enterovirus 70 (8,13,18).

La tasa de prevalencia de anticuerpos en Puriscal, después de la epidemia, fue del 43 por ciento, utilizando un título igual o mayor de 1:8 como positivo. En los sueros recolectados de los estudiantes universitarios fue del 34 por ciento. Estos estudiantes provenían de todas partes del Valle Central, y ésta puede ser considerada como la prevalencia general de esa parte del país.

Se ha sugerido que las infecciones subclínicas o inaparentes mantienen la cadena de infección con el EV-70 (16,20). La confirmación de este tipo de infección fue demostrada por la seroconversión en un trabajador del grupo.

Los datos aquí presentados muestran que las epidemias siguen un patrón estacional, ocu-

riendo en los últimos meses del año y que éstas se han presentado cada tres años. Según los datos presentados, el virus se ha mantenido circulando en la población produciendo muy pocos casos al mes durante la época preepidémica, y probablemente también se ha mantenido produciendo infecciones subclínicas, como han sugerido Quarcoopome et al (20) que ha ocurrido en Ghana. También hemos podido observar que el comportamiento epidemiológico de este virus ha cambiado notablemente, ya que después de la segunda epidemia en 1984, se ha notado un incremento en el índice endémico en los registros de la Semana Epidemiológica, al reportarse un promedio de 234 casos al mes durante todo el año 1985.

Este fenómeno podría explicarse por haber habido un aumento en el conocimiento de los médicos hacia la CHA, de manera que hubo más notificación después de la segunda epidemia. Por otro lado, podría haber una sobrenotificación, al perderse la precisión del diagnóstico. Debemos recordar que la notificación de esta enfermedad no se basa en un diagnóstico virológico sino sobre bases clínicas. Otra explicación podría ser que la cepa del virus sea más virulento, de manera que al quedarse circulando en la población produce más cuadros clínicos que subclínicos.

En los registros de incapacidades de los empleados de la C.C.S.S. se observa un incremento en el índice endémico de 1985 con respecto a 1983, ambos años no epidémicos, al presentarse en el año 1985 una tasa de incidencia de 17.3 por mil comparada con 7.7 por mil en el año 1983. Sin embargo, debemos destacar que el número de casos observados es menor al esperado, debido probablemente a que este registro se basa en 21 .000 empleados y los picos epidémicos pudieron haber producido una disminución de la población de susceptibles. Paralelo al estudio clínico serológico, el análisis de dos sistemas de registros de morbilidad diferentes al de la Semana Epidemiológica del Ministerio de Salud desde el año 1981 y el de Incapacidades de Empleados de la Caja Costarricense de Seguro Social desde 1983, muestran sus sistemas de registro sensibles y altamente correlacionados para determinar el apareamiento de períodos endémicos de la CHA.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el apoyo e interés del Dr. Leonardo Mata en este trabajo. Queremos dar las gracias al Sr. Federico Hernández por su exce-

lente asistencia técnica, a la Dra. Marcela Vives y el personal de la estación de campo del INISA por su valiosa ayuda.

ABSTRACT

The present clinical and seroepidemiological study documents the occurrence of an epidemic of AHC in 1981 and 1982 in Puriscal, Costa Rica. The most frequent clinical features were pain, photophobia, hyperemia, lacrimation and palpebral edema, all of them present in more than 80 percent of the patients. Upper respiratory infection was present in 40 percent cases. 26,6 percent had preauricular lymphadenopathy and 11.1 percent presented subconjunctival hemorrhage. Seroconversion was determined in all patients studied, and in field and laboratory personnel, subclinical infection was evident. Six months after the first case of AHC, 100 sera were tested against EV-70, showing an antibody prevalence in the community of 43 percent. According to the "registers" of the Ministry of Health and the C.C.S.S., the 1981 and 1984 epidemics of AHC have been seasonal.

A comparison of both registers was made, finding that both systems are sensitive and correlate with each other.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caribbean Epidemiology Center. Acute hemorrhagic conjunctivitis outbreaks in the Caribbean. *Surveillance report* 1981; 7:8-10.
2. Castro, B., Jiménez, P., Mata, L., Vives, M. y García, M.E. Estudio de Puriscal. IV Morbilidad infecciosa del niño. *Revista Médica, Hospital Nacional de Niños* 1982; 17, 49-55.
3. CDC. Acute Hemorrhagic conjunctivitis-Latin America. *MMWR* 1981; 30:450-1 30:450-451.
4. CDC. Acute Hemorrhagic conjunctivitis-Florida. *MWR*, 1981; 30: 465-473.
5. CDC. Acute Hemorrhagic conjunctivitis-Key. West, Florida *MMWR* 1981; 230:463-464.
6. Chatterjee S. Ouarcooporne CO, Apenteng H. An Epidemic of acute conjunctivitis in Ghana. *Ghana Med. J.* 1970:9:1-11.
7. Chatterjee S, Quarcoopome CO, Apenteng A. Unusual type of epidemic conjunctivitis in Ghana, *Br. J. Ophthalmol.* 1970; 54:628-30.
8. Exposito JJ, Hierholzer JC, Obijeski JF. and Hatch, M.H. Characterization of four virus isolates obtained during acute haemorrhagic conjunctivitis outbreaks. *Microbios.* 1974; 11:215-227.

9. Hierholzer JC, Hilliard KA, Exposito JJ. Serosurvey for acute hemorrhagic conjunctivitis virus (Enterovirus 70) antibodies in the south-eastern United States with review of the literature and some epidemiological implications. *Am J. Epidemiol.* 1975; 102:533-544.
10. Kem, O.M., Nottay, B.K., Hatch, M.H., Hierholzer J.C., Obijeski, J.F. Oligonucleotide fingerprint analysis of enterovirus 70 isolates from the 1980 to 1981 pandemic of AHC. Evidence for a close genetic relationship among Asian and American Strains. *Infect. Immun.* 1983; 41:631 -635.
11. Kono, R, Sasagawa A., Ishii K, Ochi, M., Sugiura, S., Matsumiya, Y. Pandemic of new type of conjunctivitis *Lancet.* 1972; 1:1191-1194.
12. Kono, R. Apollo 11 disease or acute hemorrhagic conjunctivitis: A pandemic of a enterovirus infection of the eyes. *Am. J. Epidemiol.* 1975; 101:383-90.
13. Kono, R, Sasagawa A., Miyamura K, y Tajiri, E. Serologic characterization and sero-epidemiologic studies on acute hemorrhagic conjunctivitis (AHC) virus. *Am. J. Epidemiol.* 1975; 101 444-457.
14. Lim KH and Yin-Murphy M. An Epidemic of conjunctivitis in Singapore in 1970. *Singapore Med. J.*; 1973; 14:82-85.
15. Lim KH and Yin-Murphy M. Epidemic conjunctivitis in Singapore in 1970 and 1971. *Singapore Med. J.* 1973; 14:86-89.
16. Minami K, Otatsume S, Mingle JAA, Kono, R y Yin-Murphy, M. Seroepidemiologic studies of acute hemorrhagic conjunctivitis virus (Enterovirus 70) in West Africa. I. Studies with human sera from Ghana collected eight years after the first outbreak. *Am. J. Epidemiol.* 1981; 114:274-283.
17. Ministerio de Salud. Semana Epidemiológica. División Epidemiológica. *Semana Epidemiol.* 1981-1985.
18. Mirkovic RR, Kono R, Yin-Murphy M, Sohler, R., Schmidt, N.J., Melnick, J.L. Enterovirus type 70: the etiologic agent of pandemic acute hemorrhagic conjunctivitis. *Bull. WHO.* 1973; 49:341-346.
19. Mohs, E. Infecciones respiratorias en Costa Rica. 1965- 1980. Prevalencia, gravedad y letalidad. *Bol. Of. Sanit. Panam.* 1983; 94:535-541.
20. Quarcoopome CO, Hosaka A, Uchida Y., Miyamvra. K. y Minami, K. Clinicoepidemiological studies of acute hemorrhagic conjunctivitis in Ghana. *Jpn. J. Ophthalmol* 1979; 23:119-125.