

# REVISIÓN DE REVISTAS

## NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Clara Egea Hita R5 Medicina Interna

27 Junio 2022

# *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 19, 2022

VOL. 386 NO. 20

## Childhood Cardiovascular Risk Factors and Adult Cardiovascular Events

D.R. Jacobs, Jr., J.G. Woo, A.R. Sinaiko, S.R. Daniels, J. Ikonen, M. Juonala, N. Kartiosuo, T. Lehtimäki,  
C.G. Magnussen, J.S.A. Viikari, N. Zhang, L.A. Bazzano, T.L. Burns, R.J. Prineas, J. Steinberger,  
E.M. Urbina, A.J. Venn, O.T. Raitakari, and T. Dwyer

# INTRODUCCIÓN

- La **prevención** de la **enfermedad cardiovascular** es un tema importante en salud pública.
- Asociaciones documentadas entre los **factores de riesgo cardiovascular** en la **edad adulta** y los **eventos cardiovasculares**.
- Los estudios previos que analizan **factores de riesgo** en la **infancia** generalmente se han limitado a establecer asociaciones con **enfermedad subclínica** en la edad adulta.
- Falta de cohortes con datos infantiles disponibles y seguimiento hasta la edad adulta.
- “International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium” (i3C): incluye 7 cohortes en Australia, Finlandia y Estados Unidos; recopilaron datos sobre factores de riesgo cardiovascular desde la infancia hasta la adolescencia y se asociaron con eventos cardiovasculares en adultos.

Analiza el desarrollo de eventos cardiovasculares a lo largo de la vida y prueba la hipótesis de que determinados factores de riesgo cardiovascular en la infancia están asociados con el desarrollo de eventos cardiovasculares en adultos.

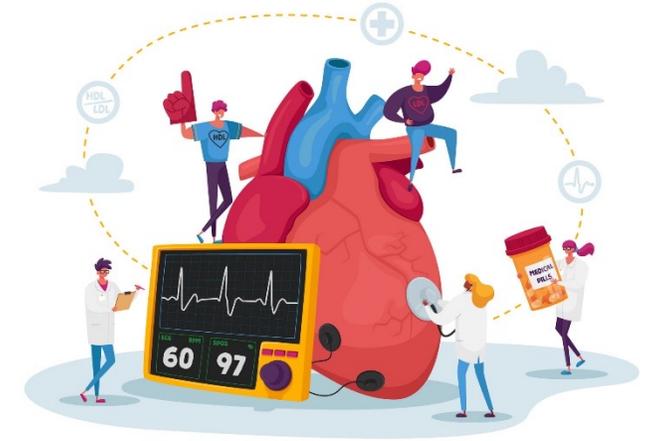
# MATERIAL Y MÉTODOS

## DISEÑO DEL ESTUDIO

- 42.324 participantes de 3 a 19 años de edad
- 7 cohortes del Consorcio i3C
- Desde la década de 1970 hasta la década de 1990
- 5 factores de riesgo evaluados con mayor frecuencia en la infancia y la adolescencia:

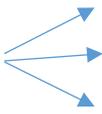
Índice de masa corporal  
Presión arterial sistólica  
Nivel de colesterol total  
Nivel de triglicéridos  
Tabaquismo juvenil

- Una sola base de datos (114.476 visitas, con 1 a 19 visitas por participante).



# MATERIAL Y MÉTODOS

- Desde 2015 hasta 2019 → estudio coordinado para ubicar y encuestar a los participantes y buscar en los Índices Nacionales de Defunciones (participantes que no fueron localizados).
- Los eventos cardiovasculares fatales en todas las cohortes se clasificaron según las causas de muerte codificadas en la *Clasificación Internacional de Enfermedades* (ICD).

- Cada evento informado se clasificó como 
  - Evento cardiovascular confirmado
  - Evento no cardiovascular
  - No posible adjudicar

Infarto agudo de miocardio  
Accidente cerebrovascular (ictus o AIT)  
Insuficiencia cardíaca isquémica  
Angina  
Enfermedad arterial periférica  
Intervención carotídea  
Aneurisma aórtico abdominal  
Revascularización coronaria

# MATERIAL Y MÉTODOS

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Hubo **319 eventos cardiovasculares mortales** entre los 38.589 participantes, clasificados como vivos y localizados, fallecidos por causa conocida o buscados y no encontrados en los índices de defunciones (asumidos como vivos).
- El análisis de eventos cardiovasculares (mortales y no mortales) incluyó **779 eventos no mortales adjudicados** y **784 eventos no mortales atribuidos** (personas no localizadas o con un evento cardiovascular que no fue posible adjudicar).
- Debido a los cambios en el desarrollo en función de la edad, los **factores de riesgo en la infancia en cada visita** se normalizaron mediante el cálculo de **z-score** (según edad y sexo).
  - Para cada participante se calculó la **media del z score resultante** de las diferentes medidas durante la infancia y la adolescencia
  - Un **único z-score medio** de riesgo en la infancia.
- Se calculó un **z-score de riesgo combinado**: media no ponderada de los 5 z-scores de riesgo.

# MATERIAL Y MÉTODOS

- Los **análisis de riesgos proporcionales** se **ajustaron** por sexo, raza, edad media de las mediciones en la infancia y nivel educativo de los padres.
- Se evaluó el **poder predictivo de *z-score* de riesgo combinado de la infancia**, utilizando 3 modelos analíticos:
  - Únicamente *z-score* de riesgo combinado de la infancia
  - Asociación del *z-score* de riesgo combinado de la infancia con *z-score* de riesgo combinado en adultos.
  - Asociación del *z-score* de riesgo combinado de la infancia con el cambio de este entre la infancia y la edad adulta.



# RESULTADOS

- 38.589 participantes
- 19.168 (49,7 %) hombres
- 5792 (15,0 %) raza negra
- Edad media visita médica en la infancia  $11,8 \pm 3,1$  años.
- Edad media en el momento del evento cardiovascular  $47,0 \pm 8,0$  años.
- Los participantes con eventos cardiovasculares fueron mayores, hombres, nivel educativo más bajo que aquellos sin eventos cardiovasculares.

**Table 2.** Hazard Ratios for Adult Cardiovascular Events According to Childhood, Adult, or Childhood plus Adult Risk Scores.\*

Variable	Hazard Ratio (95% CI) <sup>†</sup>	
	Fatal Event	Fatal or Nonfatal Event
<b>Childhood risk factor</b>		
Youth smoking: yes vs. no	1.61 (1.21–2.13)	1.70 (1.49–1.93)
z Score for body-mass index	1.44 (1.33–1.57)	1.45 (1.38–1.53) <sup>‡</sup>
z Score for systolic blood pressure	1.34 (1.19–1.50)	1.33 (1.24–1.42)
z Score for ln(triglycerides)	1.50 (1.33–1.70)	1.45 (1.34–1.56)
z Score for total cholesterol level	1.30 (1.14–1.47)	1.31 (1.22–1.42)
Combined-risk z score <sup>§</sup>	2.71 (2.23–3.29)	2.75 (2.48–3.06) <sup>‡</sup>
<b>Subgroup with risk factors evaluated in adulthood</b>		
Adult combined-risk z score <sup>§</sup>	3.20 (2.46–4.17)	2.88 (2.47–3.35) <sup>‡</sup>
Childhood plus adult combined-risk z score <sup>¶</sup>		
Childhood combined-risk z score	1.23 (0.83–1.82)	1.25 (1.03–1.52)
Adult combined-risk z score	2.88 (2.06–4.05)	2.58 (2.15–3.09)
Childhood combined-risk z score plus change in combined-risk z score from childhood to adulthood <sup>¶</sup>		
Childhood combined-risk z score	3.54 (2.57–4.87)	3.21 (2.69–3.85) <sup>‡</sup>
Change in combined-risk z score from childhood to adulthood	2.88 (2.06–4.05)	2.58 (2.15–3.09)

# RESULTADOS



- Se observó un **mayor riesgo** (de eventos cardiovasculares fatales y no fatales) en los participantes con **valores más elevados** de IMC, presión arterial sistólica y nivel de triglicéridos.
- El **gradiente de riesgo** entre las categorías de *z-score* de **riesgo combinado** fue **más elevado** que el gradiente de riesgo entre las categorías de cualquiera de los factores de riesgo individuales; además, el riesgo **aumenta con la edad**.

# DISCUSIÓN

- Demuestra la **amplia asociación** entre los **factores de riesgo** analizados desde la infancia hasta la edad adulta, de manera individual y en combinación, y el desarrollo de **eventos cardiovasculares** en la **edad adulta**.
- Cada factor de riesgo se relacionó con el desarrollo de eventos cardiovasculares en adultos, y la **combinación de ellos** en el score de riesgo medio resultó en una **asociación más fuerte** que cualquier factor de riesgo individual.
- Tanto **z-score de riesgo combinado en la infancia** como el **cambio en z-score del riesgo combinado entre la infancia y la edad adulta** son importantes para predecir el riesgo de eventos en la edad adulta.
- Importancia de **evaluar el riesgo cardiovascular desde la infancia** → control de factores de riesgo entre la niñez y la edad adulta puede tener un papel importante en la reducción de la incidencia de enfermedad cardiovascular prematura.

# DISCUSIÓN

## Fortalezas:

- Gran tamaño muestral, amplio rango de edad de los participantes, disponibilidad del historial médico, seguimiento medio de 35 años.

## Limitaciones:

- 46,5% de la muestra no pudo ser localizada, posibles sesgos por pérdidas durante el seguimiento.
- Limitado número de participantes no blancos.
- Participantes negros representaron el 15% de la muestra; 21% de los participantes de los Estados Unidos (porcentaje superior al de la población estadounidense).



# *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 21, 2022

VOL. 386 NO. 16

## Calorie Restriction with or without Time-Restricted Eating in Weight Loss

Deying Liu, M.D., Yan Huang, M.S., Chensihan Huang, M.D., Shunyu Yang, M.D., Xueyun Wei, M.D.,  
Peizhen Zhang, M.D., Dan Guo, M.D., Jiayang Lin, M.D., Bingyan Xu, M.D., Changwei Li, Ph.D., Hua He, Ph.D.,  
Jiang He, M.D., Ph.D., Shiqun Liu, M.D., Linna Shi, M.D., Yaoming Xue, M.D., and Huijie Zhang, M.D., Ph.D.

# INTRODUCCIÓN



- La **obesidad** es un problema importante de **salud pública mundial**.
- La **restricción calórica** es una estrategia de pérdida de peso conocida para pacientes obesos (pérdida de peso modesta, difícil mantenimiento) → búsqueda de **regímenes dietéticos alternativos**.
- La **alimentación restringida en el tiempo** es un régimen de ayuno intermitente que permite un periodo de tiempo reducido para comer dentro de cada periodo de 24 horas (popular, sencillo).
- Estudios previos demuestran una **reducción** en el **peso corporal** y **masa grasa** en pacientes obesos.
- No proporcionan información suficiente para respaldar guías clínicas y datos de eficacia y seguridad a largo plazo.

Ensayo clínico aleatorizado, evalúa la alimentación restringida en el tiempo y restricción calórica en comparación con la restricción calórica diaria únicamente, en cuanto a efectos sobre la pérdida de peso y factores de riesgo metabólico en pacientes obesos.

# MATERIAL Y MÉTODOS

## DISEÑO DEL ESTUDIO

- Los participantes incluidos (Guangzhou, China), fueron asignados aleatoriamente a un régimen alimenticio de **tiempo restringido** o un régimen de **restricción calórica** diaria durante 12 meses.



## PARTICIPANTES

- Criterios de **inclusión**: 18-75 años de edad y un índice de masa corporal entre 28 y 45.
- Criterios de **exclusión**:
  - Hepatitis viral aguda o crónica
  - Neoplasias
  - Diabetes
  - Insuficiencia hepática grave
  - Enfermedad renal crónica
  - Tabaquismo activo
  - Enfermedad cardiovascular o cerebrovascular graves en los 6 meses previos
  - Enfermedades gastrointestinales graves o cirugía gastrointestinal en los 12 meses previos
  - Participación activa en un programa de pérdida de peso
  - Fármacos que afecten al peso o al metabolismo
  - Embarazo actual o previsto.

# MATERIAL Y MÉTODOS

## PROGRAMAS

- 12 meses
- Mujeres: dieta de 1200-1500 kcal/día
- Hombres: dieta de 1500-1800 kcal/día
- Grupo de alimentación con tiempo restringido: periodo de 8 horas (de 8:00 a 16:00).
- El asesoramiento dietético fue llevado a cabo por “Health Coaches” capacitados.
- Primeros 6 meses del ensayo: escribir un diario, fotografiar alimentos, anotar hora de comidas (App). Seguimiento telefónico, aplicación, consulta con entrenador. Menor frecuencia a partir de los segundos 6 meses.



## RESULTADOS DE LOS ENSAYOS

- Objetivo primario: diferencia entre los dos grupos en la **reducción del peso corporal** a los 12 meses.
- Objetivo secundario: diferencias en la **circunferencia de la cintura, grasa corporal, masa magra corporal y factores de riesgo metabólico** (niveles de glucosa en plasma, sensibilidad a la insulina, perfil lipídico y presión arterial).

# MATERIAL Y MÉTODOS

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Estimaciones puntuales y errores estándar (efectos de las dietas).
- Procedimiento PROC MIXED; programa estadístico SAS, versión 9.4.
- Las diferencias en los resultados de los grupos se analizaron mediante **modelo lineal general** para las variables continuas y **chi-cuadrado** para las variables categóricas.
- **Modelo de efectos mixtos**. Análisis de subgrupos según el sexo, el IMC, la sensibilidad a la insulina y el cumplimiento de la dieta.
- Se consideró un valor  $P < 0,05$  para indicar significación estadística.



# RESULTADOS

## PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO

- 30/noviembre/2018 – 28/julio/2021
- **139 participantes** fueron asignados aleatoriamente al régimen de **alimentación restringida en el tiempo** (69 participantes) o a la **restricción calórica diaria** (70 participantes).
- 135 participantes (97,1%) completaron los 6 meses. 118 (84,9%) completaron 12 meses.
- Edad media:  $31,9 \pm 9,1$  años.
- Peso medio:  $88,2 \pm 11,6$  kg.
- Características basales y actividad física (12 meses): similares en los dos grupos.
- Adherencia:  $84,0 \pm 16,1\%$  en el grupo de alimentación restringida en el tiempo y  $83,8 \pm 12,6\%$  en el grupo de restricción calórica.

# RESULTADOS



- Reducción de peso medio: **-8,0 kg** el grupo de alimentación restringida en el tiempo y de **-6,3 kg** en el grupo de restricción calórica diaria. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos.
- Reducción de peso similar en función de **subgrupos** (sexo, IMC al inicio, sensibilidad a la insulina y cumplimiento de la dieta).
- Reducciones similares de la **circunferencia de la cintura** y del **IMC**.
- La **masa de grasa corporal** a los 12 meses se redujo en **5,9 kg** en el grupo régimen con restricción horaria y **4,5 kg** en el grupo de restricción calórica, sin diferencias sustanciales entre los grupos.
- Ambas dietas provocaron una pérdida de **masa magra, grasa visceral abdominal, grasa subcutánea y grasa hepática**; reducción de la **presión arterial sistólica y diastólica**, sin diferencias sustanciales entre los dos grupos.
- Los niveles de **glucosa en ayunas, glucosa posprandial** a las 2 horas y **lípidos** fueron similares en los dos grupos durante los 12 meses del ensayo.

# RESULTADOS

## EFFECTOS ADVERSOS

- No se notificaron muertes ni eventos adversos graves durante el estudio.
- Efectos adversos **leves** (astenia, mareo, cefalea, disminución del apetito, dolor abdominal, dispepsia y estreñimiento) similares en los dos grupos.



**Table 1. Characteristics of the Participants at Baseline.<sup>☆</sup>**

Variables	Time-Restricted Eating (N = 69)	Daily Calorie Restriction (N = 70)
Male sex — no. (%)	36 (52.2)	35 (50.0)
Age — yr	31.6±9.3	32.2±8.8
Body weight — kg	88.4±10.2	87.9±12.8
Body-mass index	31.8±2.9	31.3±2.6
Body fat mass — kg	33.0±7.3	33.2±6.3
Body lean mass — kg	51.2±7.8	50.9±9.1
Body fat — %	38.3±5.5	38.4±5.3
Waist circumference — cm	99.4±7.8	99.2±9.1
Median (IQR) abdominal fat area — cm <sup>2</sup>		
Visceral	122.3 (97.2–159.7)	124.9 (91.4–160.0)
Subcutaneous	312.8 (264.5–386.3)	302.9 (248.0–360.4)
Blood pressure — mm Hg		
Systolic	125.3±12.0	124.8±12.2
Diastolic	73.1±9.5	74.5±9.6

**Table 1. Characteristics of the Participants at Baseline.<sup>†</sup>**

Variables	Time-Restricted Eating (N = 69)	Daily Calorie Restriction (N = 70)
Pulse — beats/min	78.6±11.7	79.1 ±10.3
Glucose — mg/dl	90.9±11.0	92.1±17.1
Glycated hemoglobin — %	5.3±0.4	5.4±0.8
Median (IQR) HOMA-IR index value†	3.4 (2.4–5.1)	3.3 (2.0–4.4)
Cholesterol — mg/dl		
Total	194.5±32.9	198.0±37.8
High-density lipoprotein	46.1±10.2	45.1±12.7
Low-density lipoprotein	130.7±29.9	129.6±33.7
Median (IQR) triglycerides — mg/dl	130.2 (86.8–173.7)	137.3 (107.2–185.2)
Dyslipidemia — no. (%)	48 (69.6)	53 (75.7)
Hypertension — no. (%)	11 (15.9)	12 (17.1)
Total caloric intake — kcal/day	2052.5±341.7	2075.7±391.5
Daily eating window — hr:min	10:23±01:25	10:24±01:34
Median (IQR) physical activity — METs per wk	12.0 (8.3–23.6)	15.0 (8.0–23.1)
SF-12 score‡		
Physical component summary	45.3±7.1	46.4±6.6
Mental component summary	53.2 ±7.1	53.2±6.9

**Table 2. Effects of Diets on Weight Loss and Body Composition.<sup>a</sup>**

Variable	Time-Restricted Eating (N = 69)	Daily Calorie Restriction (N = 70)	Difference between Groups (95% CI)
	<i>Change from baseline (95% CI)</i>		
<b>Body weight — kg</b>			
6 mo	-9.4 (-10.8 to -7.9)	-8.9 (-10.3 to -7.4)	-0.5 (-2.6 to 1.6)
12 mo	-8.0 (-9.6 to -6.4)	-6.3 (-7.8 to -4.7)	-1.8 (-4.0 to 0.4)
<b>Body-mass index</b>			
6 mo	-3.4 (-3.9 to -2.9)	-3.2 (-3.7 to -2.7)	-0.2 (-1.0 to 0.5)
12 mo	-2.9 (-3.5 to -2.3)	-2.3 (-2.8 to -1.7)	-0.7 (-1.5 to 0.1)
<b>Waist circumference — cm</b>			
6 mo	-9.4 (-11.0 to -7.9)	-8.7 (-10.2 to -7.3)	-0.7 (-2.8 to 1.4)
12 mo	-8.8 (-10.4 to -7.1)	-7.0 (-8.5 to -5.4)	-1.8 (-4.0 to 0.5)
<b>Body fat mass — kg</b>			
6 mo	-6.9 (-8.0 to -5.7)	-6.4 (-7.5 to -5.3)	-0.5 (-2.0 to 1.1)
12 mo	-5.9 (-7.1 to -4.7)	-4.5 (-5.6 to -3.3)	-1.5 (-3.1 to 0.2)
<b>Body lean mass — kg</b>			
6 mo	-1.9 (-2.4 to -1.4)	-1.7 (-2.2 to -1.2)	-0.2 (-0.9 to 0.5)
12 mo	-1.7 (-2.3 to -1.1)	-1.4 (-2.0 to -0.9)	-0.3 (-1.1 to 0.5)
<b>Body fat percent — %</b>			
6 mo	-4.7 (-5.6 to -3.8)	-4.4 (-5.3 to -3.5)	-0.3 (-1.6 to 1.0)
12 mo	-4.3 (-5.3 to -3.3)	-3.0 (-3.9 to -2.0)	-1.3 (-2.7 to 0.1)
<b>Area of abdominal visceral fat — cm<sup>2</sup></b>			
6 mo	-32.9 (-41.1 to -24.8)	-31.3 (-39.2 to -23.4)	-1.7 (-13.0 to 9.7)
12 mo	-26.0 (-35.0 to -17.1)	-21.1 (-29.5 to -12.8)	-4.9 (-17.3 to 7.5)
<b>Area of abdominal subcutaneous fat — cm<sup>2</sup></b>			
6 mo	-70.1 (-85.2 to -55.1)	-49.2 (-64.1 to -34.4)	-20.9 (-42.0 to 0.2)
12 mo	-53.2 (-71.9 to -34.6)	-37.0 (-52.1 to -21.9)	-16.2 (-39.2 to 6.8)

# DISCUSIÓN

- El **régimen de alimentación restringida** a 8 horas **no produjo una mayor pérdida de peso** que el régimen de restricción calórica, ambos con déficits calóricos similares.
- **Efectos similares** en la reducción de la **grasa corporal, grasa visceral, presión arterial, niveles de glucosa y de lípidos** (consistente con estudios previos).
- La reducción de la ingesta calórica apoya gran parte de los efectos beneficiosos observados con la alimentación restringida en el tiempo.
- Aun así, el régimen de alimentación restringida en el tiempo puede ser una **opción alternativa** para el control de peso.
- Varios ensayos clínicos han evaluado los **efectos a corto plazo** de la alimentación restringida en el tiempo sobre la pérdida de peso en poblaciones obesas.
- Se desconoce el **efecto a largo plazo**.

# DISCUSIÓN

## Fortalezas:

- Tiene en cuenta aspectos culturales; destinada a población indicada.
- Restricción calórica y atención **similares** en los dos grupos.
- **Duración** relativamente **larga** del ensayo.
- Alto porcentaje de **adherencia** al régimen asignado.

## Limitaciones:

- Los hallazgos **no pueden generalizarse** a pacientes con diabetes o enfermedades cardiovasculares, a diferentes períodos de restricción de tiempo para comer o a personas de otra raza o grupo étnico.
- No se evaluó el **gasto energético total**.
- No control de la **actividad física**.

Los dos regímenes de pérdida de peso tuvieron un **éxito similar** en los pacientes con obesidad, independientemente de la estrategia de reducción en el consumo de calorías con restricción de tiempo asociada o no.

ORIGINAL ARTICLE

## Chapare Hemorrhagic Fever and Virus Detection in Rodents in Bolivia in 2019

R. Loayza Mafayle, M.E. Morales-Betoulle, C. Romero,\* C.M. Cossaboom, S. Whitmer, C.E. Alvarez Aguilera, C. Avila Ardaya, M. Cruz Zambrana, A. Dávalos Anajia, N. Mendoza Loayza, A.-M. Montaña, F.L. Morales Alvis, J. Revollo Guzmán, S. Sasías Martínez, G. Alarcón De La Vega, A. Medina Ramírez, J.T. Molina Gutiérrez, A.J. Cornejo Pinto, R. Salas Bacci, J. Brignone, J. Garcia, A. Añez, J. Mendez-Rico, K. Luz, A. Segales, K.M. Torrez Cruz, A. Valdivia-Cayoja, B.R. Amman, M.J. Choi, B.-R. Erickson, C. Goldsmith, J.C. Graziano, A. Joyce, J.D. Klena, A. Leach, J.H. Malenfant, S.T. Nichol, K. Patel, T. Sealy, T. Shoemaker, C.F. Spiropoulou, A. Todres, J.S. Towner, and J.M. Montgomery

# INTRODUCCIÓN

- El **virus de Chapare** (CHAPV), género *Mammarenavirus*, familia *Arenaviridae*, causa la **fiebre hemorrágica de Chapare** (CHHF). Los *Mammarenavirus* son causantes de fiebres hemorrágicas en América del Sur.
- Difícil control debido a la **falta de pruebas diagnósticas** y a la **similitud clínica** entre CHHF y otras enfermedades endémicas.
- La **transmisión** a humanos se produce probablemente a través de la **exposición a roedores infectados** o a sus excrementos (se desconoce el reservorio). Transmisión de persona a persona de otros *mammarenavirus* (no de CHAPV).
- En Junio de 2019, el Ministerio de Salud de Bolivia comunicó un conjunto de **casos de fiebre hemorrágica** de causa desconocida que se inició en el municipio de Caranavi y se expandió a La Paz.
- Se describe la evidencia de la transmisión nosocomial, información clínica, nuevos métodos diagnósticos, evidencia de un probable reservorio en roedores, secuenciación del genoma completo (cepas 2019) y la persistencia del virus tras la recuperación clínica.

# MÉTODOS

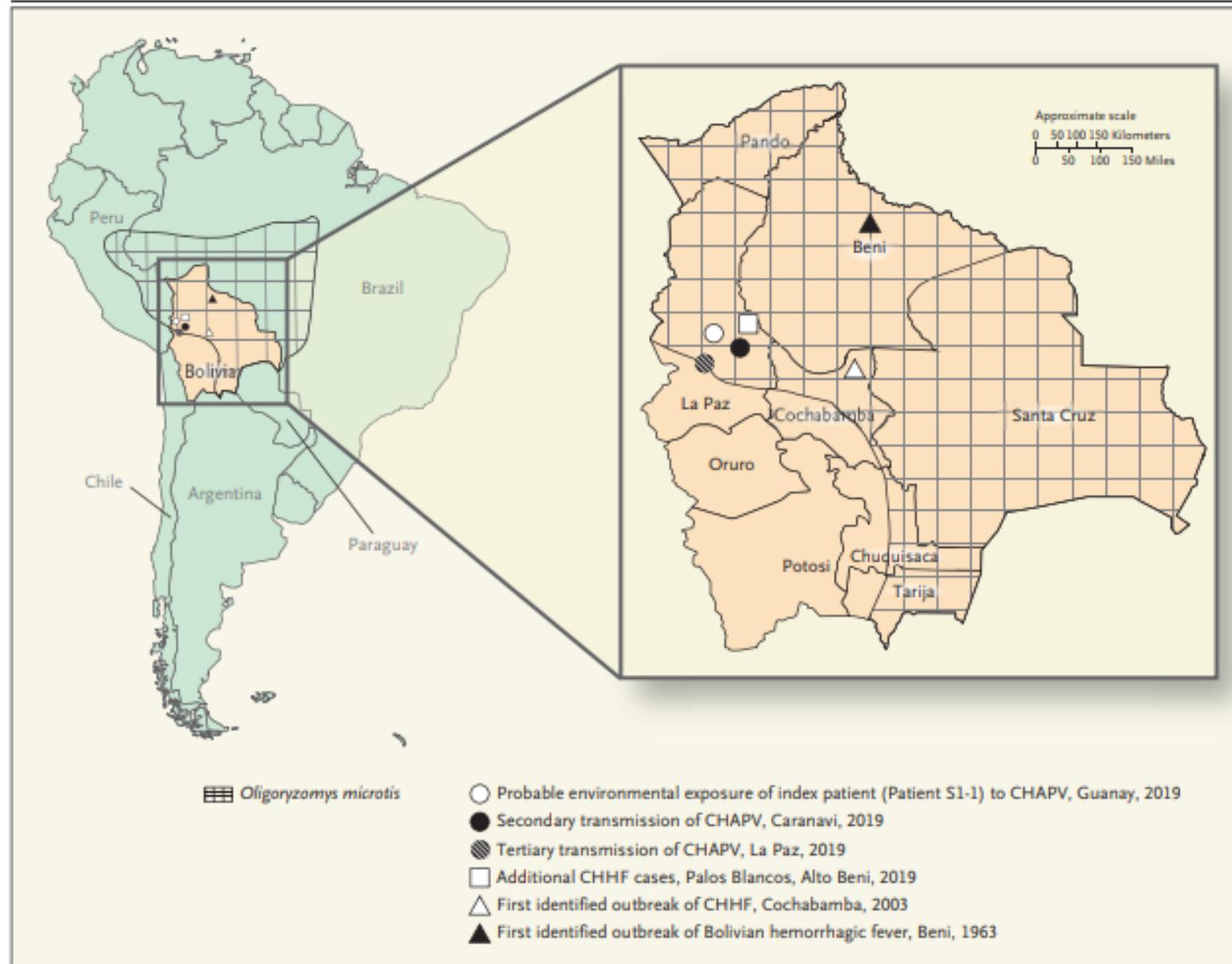


## PRUEBAS DE LABORATORIO

- Las muestras de pacientes se recogieron según los protocolos del Ministerio de Sanidad de Bolivia.
- Resultado negativo en pruebas moleculares, serológicas o ambos para otros virus y *leptospira*.
- Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) (muestras obtenidas de humanos y roedores).
- Aislamiento del virus.
- Pruebas serológicas.

## INVESTIGACIÓN ECOLÓGICA

- Se obtuvieron muestras de pequeños mamíferos (roedores y tití) en los municipios de Caranavi y Guanay, donde vivía el paciente caso índice.
- La recogida de muestras se realizó del 7 al 9 de Julio de 2019.



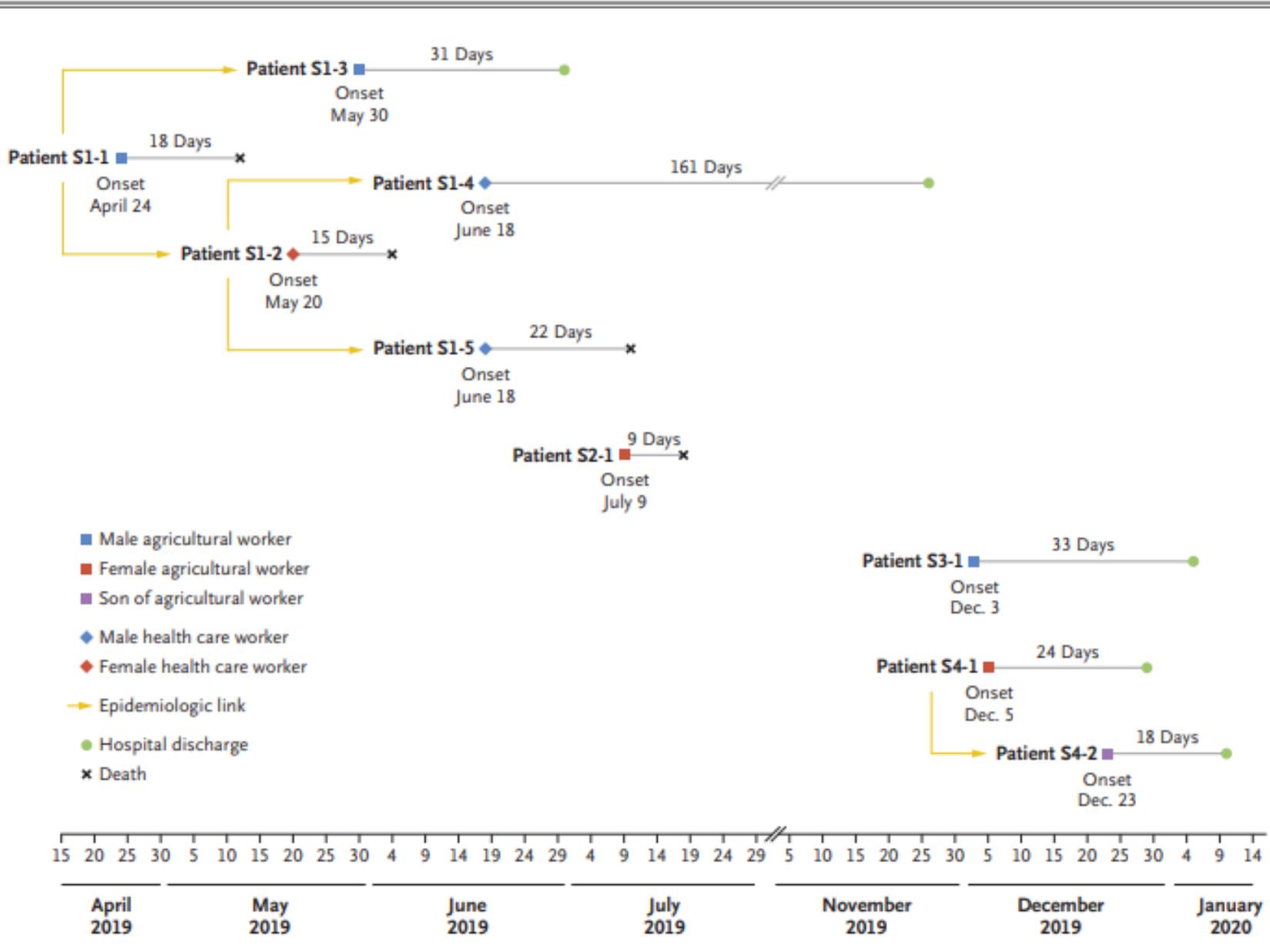
**Figure 1. Chapare Virus in Bolivia.**

This map of South America shows the location of Bolivia and the distribution of the possible rodent reservoir of Chapare virus (CHAPV), small-eared pygmy rice rats (*Oligoryzomys microtis*). The inset shows the history of transmission of Bolivian hemorrhagic fever and Chapare hemorrhagic fever (CHHF) and the locations of CHAPV transmission in 2019.

# RESULTADOS

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE CHHF Y TRANSMISIÓN NOSOCOMIAL

- Entre el 24 de Abril y el 18 de Junio de 2019 → cuadros similares a fiebre hemorrágica en 5 personas (hospitalizadas).
- Sospecha de transmisión nosocomial en 3 de estos 5 pacientes.
  - Sanitarios, sin exposición previa conocida previa al CHAPV fuera del entorno hospitalario.
- 2 trabajadores agrícolas; sospecha de exposición ambiental caso índice.
  - El paciente S1-3 tuvo contacto con el paciente S1-1 durante el periodo sintomático; sin embargo, no se puede descartar una exposición ambiental.
- Los 5 pacientes estaban previamente sanos, sin antecedentes previos conocidas; 3 tenían diagnóstico inicial de dengue, 1 de encefalomiелitis postinfecciosa y 1 de síndrome de Guillain-Barré.
- Clínica: fiebre, mialgias y artralgia persistentes. Hemorragias (gingival). Anemia, leucopenia, trombocitopenia y transaminasas elevadas. Manifestaciones neurológicas y ventilación mecánica (4/5).
- 3/5 pacientes fallecieron durante la hospitalización.
- El período de incubación varió de 9 a 16 días en los 3 sanitarios (fechas conocidas de exposición).



**Figure 2.** Transmission Chains Indicating Epidemiologic Linkages of Probable and Confirmed CHHF Cases in 2019.

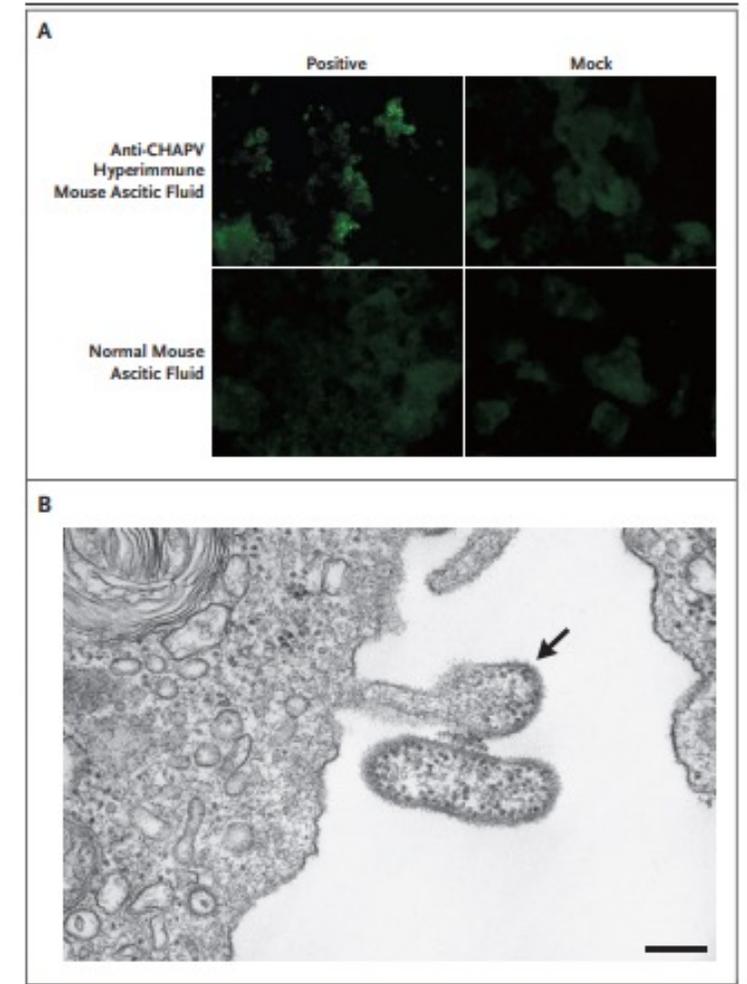
# RESULTADOS

## IDENTIFICACIÓN DE CHAPV Y DESARROLLO DE NUEVAS PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO

- Se obtuvieron múltiples aislamientos virales que se identificaron como *arenavirus* mediante **inmunofluorescencia indirecta** y **microscopía electrónica**.
- Fueron **confirmados** como CHAPV mediante **RT-PCR cuantitativa**.

## DETECCIÓN DE CASOS ADICIONALES DE CHHF

- Mejora en las pruebas de laboratorio y el control de la enfermedad → detección de 4 casos más de CHHF en 2019 y 2020 (Palos Blancos, Alto Beni, Caranavi).
- Falleció 1 paciente.
- No se documentó transmisión nosocomial.
- No se identificaron vínculos epidemiológicos entre estos pacientes (salvo 2 casos, madre-hijo) o entre estos pacientes y los pacientes del grupo inicial (2019).



# RESULTADOS



## IDENTIFICACIÓN DE UN RESERVORIO POTENCIAL DE ROEDORES

- Se detectó **ARN de CHAPV** en muestras de tejidos de 9/31 roedores (29%)  
→ **Ratas arroceras pigmeas de orejas pequeñas** (*Oligoryzomys microtis*)

## ANÁLISIS FILOGENÉTICO

- Se intentó la secuenciación del genoma completo con el ARN extraído de pacientes, aislamientos virales y de roedores positivos para CHAPV.
- Género *mammarenavirus*, linaje del Nuevo Mundo, clado B, estrechamente relacionado con la cepa del virus Chapare 2003, que se describió originalmente en Cochabamba.
- Este agrupamiento filogenético demostró que una cepa de CHAPV circulante en Caranavi y los casos registrados de mayo a diciembre de 2019 estaban estrechamente relacionados con las secuencias de virus obtenidas de los roedores.

# RESULTADOS

## DETECCIÓN DE CHAPV EN FLUIDOS CORPORALES, PERSISTENCIA VIRAL Y SEROCONVERSIÓN

- El ARN de CHAPV se detectó mediante **RT-PCR** en muestras de **sangre, suero y orina, nasofaríngeas y orofaríngeas, líquido de lavado broncoalveolar** y muestras de **conjuntiva y semen**.
- El ARN de CHAPV se detectó en un paciente hasta 170 días después del inicio de los síntomas.
- CHAPV se aisló de una muestra de semen de un paciente a los 86 días después del inicio de los síntomas.
- Se detectó **seroconversión** (IgM e IgG anti-CHAPV) en los pacientes que se recuperaron.

# DISCUSIÓN

- 16 años después de la identificación inicial de virus de Chapare en 2003, se ha demostrado **transmisión de persona a persona** (incluida **nosocomial**) y un posible **reservorio** en **roedores**.
- Los casos de CHHF se identificaron mediante una combinación de RT-PCR, análisis serológico y aislamiento del virus.
- El dengue fue el diagnóstico de sospecha inicial en los primeros casos de CHHF en 2019 → **retraso** en la **detección precoz, prevención y control** de infecciones.
- Se debe considerar CHHF en pacientes procedentes de este **área geográfica**, particularmente con **factores de riesgo de exposición ambiental o nosocomial**.
- **Tratamiento (Aarenavirus)**: diagnóstico temprano y tratamiento de soporte. Faltan datos sobre el uso de Ribavirina u otros agentes antivirales (resultados favorables en virus Junín, MACV y Lassa).
- La detección de ARN de CHAPV en **múltiples fluidos corporales** destaca la importancia de la **implementación precoz de medidas para el control de la infección**. Puede **persistir durante meses** tras la recuperación. La detección en semen 86 días después del inicio de los síntomas sugiere la posibilidad de **transmisión sexual** tras la recuperación.
- Faltan datos sobre la transmisión de *mamarenavirus* tras la recuperación clínica, secuelas a largo plazo.
- *O. microtis* ampliamente distribuido en esta región, donde la actividad agrícola es común → mayor contagio de CHAPV a humanos.

¡GRACIAS!

