



Revisión

Fiebre hemorrágica Chapare: una enfermedad zoonótica emergente producto de la expansión agrícola

Chapare hemorrhagic fever: an emerging zoonotic disease as a result of agricultural expansion

Esdenka Pérez Cascales

Bióloga, MSc. en Microbiología Clínica, Gerente General, BIOSCIENCE SRL, Santa Cruz de la Sierra, Bolivia

Freddy Tinajeros Guzmán, PhD. en Salud Pública, Coordinador

de Proyectos, Investigador Asociado, Asociación Benéfica PRISMA, Santa Cruz de la Sierra, Bolivia

Acceda a este artículo en siicsalud

www.siicsalud.com/dato/experto.php/169270

Recepción: 5/1/2022 - Aprobación: 6/4/2022
 Primera edición, www.siicsalud.com: 27/4/2022

Enviar correspondencia a: Esdenka Pérez Cascales, BIOSCIENCE SRL, Av. Alemana, Calle Las Piñas N° 2157, Santa Cruz de la Sierra, Bolivia
esden.biogen@gmail.com

+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.



www.dx.doi.org/10.21840/siic/169270



Abstract

Chapare hemorrhagic fever is an emerging zoonotic disease caused by a Mammarenavirus, of the Arenaviridae family, called Chapare virus. Its name refers to the region in which it first appeared. This virus is transmitted through direct contact with the excreta of wild rodents that interact with humans by invading homes close to a rural area and when humans enter the jungle for various reasons such as agriculture and tourism, among others. This virus has been classified by the World Health Organization as biosafety level IV, where pathogens with the highest risk for humans are included and for which there are no vaccines available. It produces a febrile and hemorrhagic picture that leads to death two weeks after the onset of symptoms. There is no vaccine or standardized treatment to treat this disease. The bioecological aspects of the reservoir are not known, nor are the factors that could be related to the emergency in the area. An investigation should be carried out focused mainly on knowing the circulation of the Chapare virus in the Bolivian tropics, knowing the bioecological characteristics of the reservoir to produce and contribute with reliable information for the design of future surveillance and control strategies with community participation, as well as to strengthen laboratory diagnostic capacities in health establishments in the municipality of Villa Tunari.

Keywords: arenavirus, Chapare, hemorrhagic fever, reservoir, bleeding

Resumen

La fiebre hemorrágica Chapare es una enfermedad zoonótica emergente causada por un *Mammarenavirus* de la familia *Arenaviridae*, llamado virus Chapare; su nombre se debe a la región en la cual apareció por primera vez. Este virus es transmitido por medio del contacto directo con las excretas de los roedores silvestres que interactúan con el ser humano, al invadir las viviendas que se encuentran cercanas al área silvestre y cuando el hombre incursiona a la selva por diversas razones, como las actividades de agricultura o turismo, entre otras. Este virus ha sido catalogado por la Organización Mundial de la Salud como nivel de bioseguridad IV, en el cual se ubican los patógenos de mayor riesgo para el ser humano y para los cuales no existen vacunas disponibles. Produce un cuadro febril y hemorrágico que lleva al fallecimiento a las dos semanas de haber iniciado los síntomas. No existe vacuna ni tratamiento estandarizado para tratar esta enfermedad, no se conocen los aspectos bioecológicos del reservorio y tampoco los factores que podrían estar relacionados con la emergencia en la zona. Se deberá realizar una investigación enfocada principalmente en conocer la circulación del virus Chapare en la región del trópico boliviano, conocer las características bioecológicas del reservorio con el propósito de producir y aportar con información fehaciente para el diseño de futuras estrategias de vigilancia y control con participación comunitaria, así como fortalecer las capacidades de diagnóstico de laboratorio en los establecimientos de salud del municipio de Villa Tunari.

Palabras clave: arenavirus, hemorragia, Chapare, fiebre hemorrágica, reservorio

Introducción

Las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes son, en su mayoría, de origen zoonótico¹ y se transmiten de forma natural a través de la exposición o

el contacto directo entre animales y seres humanos,² ya sea por ingestión, inhalación o inoculación de material infeccioso. Estas enfermedades representan una amenaza a nivel global, así como un reto para la salud pública y

la economía de los países afectados por ellas.¹ Las zoonosis son causadas por microorganismos que coexisten con los vectores, los reservorios y el hombre.³ La emergencia o reemergencia de las enfermedades virales puede deberse a varios factores, entre ellos las mutaciones, las recombinaciones genéticas y las alteraciones ambientales que afectan la relación virus-huesped.¹ En este sentido, el aumento de la actividad comercial y la movilización de personas, animales, sus productos y subproductos han propiciado una mayor diseminación de las zoonosis.² La propagación de estas enfermedades también puede ser impulsada por la modernización de las prácticas agrícolas, la invasión y destrucción del hábitat de las especies animales por parte de los seres humanos y al cambio climático, particularmente en las regiones en desarrollo.²

Entre las zoonosis, las fiebres hemorrágicas son enfermedades emergentes o, en su mayoría, reemergentes causadas por arenavirus. Estos virus se caracterizan por tener genomas de tipo ARN monocatenario bisegmentado y ambisentido con apariencia "arenosa"; forman parte de la familia *Arenaviridae*, la cual se constituyó en 1976 e incluye un único género.^{4,5} Esta familia, compuesta por virus transmitidos por roedores, se divide en dos complejos.^{3,6} Por un lado, del Viejo Mundo, con el virus Lassa y el virus de la coriomeningitis linfotrópica (LCM), considerados los más importantes dentro de este grupo; por otro lado, el llamado complejo de virus del Nuevo Mundo, que se divide en tres clados principales (A, B y C), y es el clado B el que contiene los virus que producen fiebres hemorrágicas,⁷ como los virus Junín, Machupo, Guanarito y Sabiá, causantes de las fiebres hemorrágicas argentina, boliviana, venezolana y brasileña, respectivamente.³ Los virus Junín, Machupo y Guanarito pueden asociarse con grandes brotes y casos fatales no tratados que pueden superar el 30%.³ Particularmente, la fiebre hemorrágica boliviana es causada por el virus Machupo (MACV), que se aisló y caracterizó por primera vez en 1963, y desde entonces ha causado brotes esporádicos con notable reemergencia en 2007, en el departamento del Beni.⁸

Actualmente, la familia *Arenaviridae* consta de dos géneros, el género *Arenavirus*, que pasó a llamarse *Mammarenavirus*, y un segundo género constituido en 2014, *Reptarenavirus*, para varios virus de serpientes que han sido descubiertos recientemente.^{4,9} El género *Mammarenavirus* cuenta con dos nuevas especies, el virus Ryukyo (RYKV) y el virus Souris (SOUV), descubiertos en ratones en China y Camerún. Asimismo, cinco especies fueron renombradas por el In-

Tabla 1. Lista de los virus que componen la familia *Arenaviridae* (ICTV 2019).^{4,10}

Género	Especie	Virus (abreviación)
<i>Antennavirus</i>	<i>Hairy antennavirus</i>	<i>Wenling frogfish arenavirus 2 (WIFAV-2)</i>
	<i>Striated antennavirus*</i>	<i>Wenling frogfish arenavirus 1 (WIFAV-1)</i>
<i>Hartmanivirus</i>	<i>Haartman hartmanivirus*</i>	<i>Haartman Institute snake virus 1 (HISV-1)</i>
<i>Mammarenavirus</i>	<i>Allpahuayo mammarenavirus</i>	<i>Allpahuayo virus (ALLV)</i>
	<i>Argentinian mammarenavirus</i>	<i>Junín virus (JUNV)</i>
	<i>Bear Canyon mammarenavirus</i>	<i>Bear Canyon virus (BCNV)</i>
	<i>Brazilian mammarenavirus</i>	<i>Sabiá virus (SBAV)</i>
	<i>Calí mammarenavirus</i>	<i>Pichindé virus (PICHV)</i>
	<i>Chapare mammarenavirus</i>	<i>Chapare virus (CHAPV)</i>
	<i>Cupixi mammarenavirus</i>	<i>Cupixi virus (CUPXV)</i>
	<i>Flexal mammarenavirus</i>	<i>Flexal virus (FLEV)</i>
	<i>Gairo mammarenavirus</i>	<i>Gairo virus (GAIV)</i>
	<i>Guanarito mammarenavirus</i>	<i>Guanarito virus (GTOV)</i>
	<i>Ippy mammarenavirus</i>	<i>Ippy virus (IPYV)</i>
	<i>Lassa mammarenavirus</i>	<i>Lassa virus (LASV)</i>
	<i>Latino mammarenavirus</i>	<i>Latino virus (LATV)</i>
	<i>Loei River mammarenavirus</i>	<i>Loei River virus (LORV)</i>
	<i>Lujo mammarenavirus</i>	<i>Lujo virus (LUJV)</i>
	<i>Luna mammarenavirus</i>	<i>Luna virus (LUAV)</i>
		<i>Luli virus (LULV)</i>
	<i>Lunk mammarenavirus</i>	<i>Lunk virus (LNKV)</i>
	<i>Lymphocytic choriomeningitis mammarenavirus*</i>	<i>Dandenog virus (DANV)</i>
		<i>Lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV)</i>
	<i>Machupo mammarenavirus</i>	<i>Machupo virus (MACV)</i>
	<i>Mariental mammarenavirus</i>	<i>Mariental virus (MRLV)</i>
	<i>Merino Walk mammarenavirus</i>	<i>Merino Walk virus (MRWV)</i>
	<i>Mobala mammarenavirus</i>	<i>Mobala virus (MOBV)</i>
	<i>Mopeia mammarenavirus</i>	<i>Mopeia virus (MPOV)</i>
	<i>Okahandja mammarenavirus</i>	<i>Okahandja virus (OKAV)</i>
	<i>Oliveros mammarenavirus</i>	<i>Oliveros virus (OLVV)</i>
	<i>Paraguayan mammarenavirus</i>	<i>Paraná virus (PRAV)</i>
	<i>Piritál mammarenavirus</i>	<i>Piritál virus (PIRV)</i>
	<i>Ryukyu mammarenavirus</i>	<i>Ryukyu virus (RYKV)</i>
	<i>Serra do Navio mammarenavirus</i>	<i>Amaparí virus (AMAV)</i>
	<i>Solwezi mammarenavirus</i>	<i>Solwezi virus (SOLV)</i>
	<i>Souris mammarenavirus</i>	<i>Souris virus (SOUV)</i>
<i>Tacaribe mammarenavirus</i>	<i>Tacaribe virus (TCRV)</i>	
<i>Tamiami mammarenavirus</i>	<i>Tamiami virus (TMMV)</i>	
<i>Wenzhou mammarenavirus</i>	<i>Wenzhou virus (WENV)</i>	
<i>Whitewater Arroyo mammarenavirus</i>	<i>Big Brushy Tank virus (BBRTV)</i>	
	<i>Catarina virus (CTNV)</i>	
	<i>Skinner Tank virus (SKTV)</i>	
	<i>Tonto Creek virus (TTCV)</i>	
<i>Reptarenavirus</i>	<i>California reptarenavirus</i>	<i>CAS virus (CASV)</i>
	<i>Giessen reptarenavirus</i>	<i>University of Giessen virus 1 (UGV-1)</i>
		<i>University of Giessen virus 2 (UGV-2)</i>
		<i>University of Giessen virus 3 (UGV-3)</i>
	<i>Golden reptarenavirus*</i>	<i>Golden Gate virus (GOGV)</i>
	<i>Ordinary reptarenavirus</i>	<i>Tavallinen suomalainen mies virus 2 (TSMV-2)</i>
<i>Rotterdam reptarenavirus</i>	<i>ROUT virus (ROUTV)</i>	
		<i>University of Helsinki virus 1 (UHV-1)</i>

*Especie Tipo

Modificado de Maes et al., 2018; Abudurexiti et al., 2019.

ternational Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV).⁴

A continuación, se presenta la taxonomía aceptada por el ICTV de la familia *Arenaviridae*. En la Tabla 1 se enumeran todos los arenavirus que se han clasificado en especies; se incluyen correcciones y actualizaciones en el nombre del virus, así como la ortografía de las abreviaturas.

Entre los arenavirus que han generado preocupación en los últimos años, se encuentra el virus Chapare (CHAPV), que es el agente etiológico de la fiebre hemorrágica Chapare (FHCH), descubierto en la comunidad de Samuzabety, municipio de Villa Tunari, departamento de Cochabamba, Bolivia. Se trata de un virus del género *Mammarenavirus*, familia *Arenaviridae*, transmitido por roedores.¹¹ En este trabajo se presenta una revisión acerca de las características conocidas hasta este momento del CHAPV, y los reservorios naturales de los arenavirus. Asimismo, se describen las manifestaciones clínicas, el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la FHCH, haciendo hincapié en los casos informados desde su aparición en 2004 hasta la actualidad.

Reservorios naturales de los arenavirus

El reservorio natural de los arenavirus son los roedores (orden Rodentia), mamíferos placentarios con aproximadamente 2280 especies actuales. Su distribución geográfica está basada en dos subfamilias; la subfamilia Murinae del Viejo Mundo y la subfamilia Sigmodontinae del nuevo mundo, la cual posee una gran diversidad, con aproximadamente 540 especies y 84 géneros distribuidos en todo el continente americano. Los miembros de la subfamilia Sigmodontinae son de pequeño tamaño, difieren en sus características físicas, pueden ser omnívoros, granívoros o frugívoros, y habitan prácticamente en todos los ecosistemas del continente americano. Algunos de ellos son muy sensibles a la destrucción del hábitat natural, mientras que otros logran adaptarse. Los géneros *Oligoryzomys*, *Sigmodon* y *Oryzomys* habitan en América.¹

Los roedores de la subfamilia Sigmodontinae tienen importancia ecológica, puesto que permiten la aireación del suelo e infiltración de agua mediante la construcción de sus madrigueras; son dispersores de semillas y controladores biológicos, ya que consumen grandes cantidades de insectos que pueden ser considerados nocivos para la agricultura. Además, son el alimento de gran cantidad de carnívoros, aves de presa y serpientes. Sin embargo, muchas especies de esta subfamilia son reservorios naturales de agentes etiológicos de varias enfermedades.¹ La vía de transmisión de animal a ser humano mediada por vectores es un mecanismo de transmisión de patógenos zoonóticos en el cual la fauna silvestre es el principal reservorio de estos agentes causales.^{1,12,13}

Muchas infecciones zoonóticas son consecuencia de la entrada abrupta del hombre a los hábitats de diferentes animales, comúnmente aislados de las zonas urbanas.^{1,14} Cuando el ser humano interviene en los ambientes naturales de los roedores, estos buscan refugio y alimento en los lugares creados por el hombre y es ahí donde llegan a producirse la mayoría de las zoonosis. El estudio de los animales silvestres como reservorios y vectores de zoonosis permite esclarecer la posible aparición de las enfermedades emergentes o reemergentes que están relacionadas con la pérdida de la biodiversidad y de la diversidad genética, con factores antropogénicos, la destrucción de hábitats naturales y el tráfico de fauna silvestre, entre otros. Esto ocasiona que ciertos animales silvestres representen una amenaza para la salud pública.¹

Los roedores de la especie *Calomys callosus* son el reservorio natural del MACV,^{3,15} conocido como el único arenavirus patógeno encontrado en Bolivia hasta antes de 2003. Otro arenavirus, el Latino virus, ha sido aislado también de *Calomys callosus* en Bolivia.³

Este roedor silvestre presenta una amplia distribución que, se cree, incluye las tierras bajas de Bolivia, el cen-

tro-este de Brasil, Paraguay y el norte de Argentina.^{3,16} En el estudio realizado por Delgado y colaboradores sobre el CHAPV, se menciona que, debido a las dificultades que se presentaron a la hora de trabajar en la zona del primer brote, en la comunidad de Samuzabety, no se pudo obtener información precisa sobre el número de casos notificados con enfermedad similar. Tampoco fue posible determinar en aquel momento cuál era el roedor reservorio natural de este virus. Esto hace que sea importante realizar estudios en esta región del Chapare para determinar los riesgos a los que se podrían enfrentar los pobladores de estas comunidades.³ Sin embargo, en un estudio realizado en 2019 en el municipio de Guanay, departamento de La Paz, detectaron ARN de CHAPV en muestras de tejidos obtenidos de 9 de 31 roedores (29%); la especie de roedor identificada fue *Oligoryzomys microtis*, el cual actualmente es considerado como potencial reservorio de CHAPV.¹⁷

Primeros casos de fiebre hemorrágica Chapare

El primer brote de FHCH se registró entre diciembre de 2003 y enero de 2004, con un pequeño foco de casos de fiebre hemorrágica (en aquel entonces no se pudo obtener detalles acerca del número de casos), en una zona rural cerca del río Chapare, llamado Samuzabety, un pequeño pueblo ubicado a 35 km al noreste del municipio de Villa Tunari, donde la coca es el principal cultivo.³ El municipio de Villa Tunari también se destaca por la producción de miel, cítricos y piña, así como producción forestal, agroforestal y piscícola. Asimismo, la zona ofrece una variedad amplia de atractivos turísticos reconocidos a nivel local, nacional e internacional, como ecoturismo, etnoecoturismo, turismo aventura y turismo comunitario.¹⁸

El primer caso confirmado de FHCH fue un caso fatal, se trató de un agricultor de 22 años de Cochabamba, Bolivia, sin antecedentes de viaje y ningún contacto con casos de enfermedad compatible cuatro semanas antes de iniciados los síntomas.^{3,11} De este caso, a partir de muestras de suero se aisló un virus no citopático. Se realizó un estudio mediante inmunofluorescencia de anticuerpos (IFA) y confirmación por medio de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) y secuenciación completa de los segmentos S y L del ARN del virus. De esta manera, el virus hallado se identificó como un arenavirus del Nuevo Mundo clado B, el cual incluye todos los arenavirus patógenos de América del Sur, y estrechamente relacionado con el virus Sabiá.³ Además, se describió que presenta una diferencia de nucleótidos del 26% en el segmento S y del 30% en el segmento L y una diferencia de aminoácidos para las proteínas L, Z, N y GP del 26%, 28%, 15% y 22%, respectivamente. Esto indicó que se trataba de un nuevo arenavirus, para el cual se propuso el nombre de virus Chapare.³

Esta estrecha relación entre el CHAPV y el virus Sabiá de Brasil es interesante, ya que ambos causan fiebre hemorrágica similar a la ocasionada por los virus Junín, Machupo y Guanarito. Sin embargo, en el CHAPV y el virus Sabiá se observó necrosis hepática extensa, lo que no se registra comúnmente en otras fiebres hemorrágicas producidas por arenavirus del Nuevo Mundo.³

A continuación, se presenta un resumen de los primeros ocho casos sospechosos y el caso confirmado de FHCH, basados en las manifestaciones clínicas observadas y relatadas por el Dr. Simón Delgado V., inicialmente médico de Samuzabety y luego de Eterazama.¹⁹

Primer caso

Año 2000, localidad Samuzabety, Sindicato Puerto Surcre. Mujer de 22 años, ama de casa, con diagnóstico de fiebre tifoidea en Eterazama; acudió al Centro de Salud Samuzabety con dolor de cabeza, fiebre, vómitos con sangre, encías sangrantes, dolor de garganta al tragar (odinofagia), dolor abdominal, deposiciones negras (melena), artralgia, mialgia, dolor dorsolumbar y hematomas en todo el cuerpo. Falleció al sexto día.

Segundo caso

Veintinueve de enero de 2003, Samuzabety, Sindicato San Pedro. Mujer ama de casa, con diagnóstico de fiebre amarilla en Samuzabety. Posteriormente se descubrió que la paciente estaba vacunada. Al realizar la autopsia se observaron manchas rojas en el cuerpo.

Tercer caso

Febrero de 2003, Samuzabety, Sindicato San Pedro. Hombre de 22 años, agricultor y esposo del segundo caso; inició con síntomas de enfermedad hemorrágica el 5 de febrero. Presentó fiebre de 39 grados y sangrado de encías. Fue derivado al hospital Villa Tunari con diagnóstico de síndrome febril agudo, dengue y fiebre tifoidea. Posteriormente, el informe concluyó *shock* hipovolémico por hemorragia masiva debida a infección viral. Los exámenes de laboratorio arrojaron resultados negativos para hantavirus, dengue y fiebre amarilla. El paciente falleció al décimo día.

Cuarto caso

Diez de junio de 2003, Samuzabety. Hombre de 17 años, agricultor, atendido inicialmente en Samuzabety y, posteriormente, en Eterazama. Ingresó a emergencias con fiebre, dolor de cabeza, mialgia, artralgia, hematomas y vómitos con sangre. Fue derivado al hospital de Villa Tunari y luego remitido al hospital Viedma de la ciudad de Cochabamba, con diagnóstico de síndrome febril en estudio, fiebre tifoidea. El paciente falleció en Colomi, siete días después de presentar la enfermedad. Se observó necrosis de hígado en la autopsia. Los exámenes de laboratorio dieron negativo para hantavirus, fiebre amarilla, malaria y otros.

Quinto caso

Cuatro de enero de 2004, Samuzabety. Hombre de 22 años, agricultor, atendido inicialmente en Samuzabety por fiebre; el paciente llegó al hospital de Villa Tunari con fiebre, dolor de garganta, labios y mucosa oral enrojecidos, tos leve, hematomas, mialgia, artralgia, melena. A los dos días inició vómitos con sangre y fue remitido al hospital Viedma de la ciudad de Cochabamba. El paciente falleció 15 días después de manifestarse los primeros síntomas. Es de este caso que se aisló y se identificó por primera vez el CHAPV, caso confirmado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por su sigla en inglés), de Atlanta, Georgia, EE.UU.

Sexto caso

Cuatro de agosto de 2004, Eterazama. Mujer de 16 años que en la primera consulta presentó fiebre alta, dolor de cabeza, aun sin presencia de hematomas y sangrado de encías. Por la noche presentó vómitos con sangre, inicio de hematomas y petequias. Fue internada en el hospital Viedma de la ciudad de Cochabamba y falleció a los 15 días.

Séptimo caso

Año 2006, Samuzabety, Sindicato Mayor Jordán. Niño de 5 años, presentó fiebre y fue atendido en el Centro Médico de Samuzabety. Fue trasladado a Eterazama, donde llegó pálido. El paciente falleció al quinto día de iniciada la enfermedad. Se realizó biopsia de hígado; los análisis de laboratorio descartan hantavirus y enfermedades conocidas.

Octavo caso

Dos de marzo de 2008, Samuzabety, Sindicato Villa Carballo. Niña de 11 años, llegó a la primera consulta con evolución de tres días de fiebre elevada, encías sangrantes, vómitos con sangre, manchas rojas en la piel, diagnóstico de síndrome febril y hantavirus. Volvió a la segunda consulta el 5 de marzo, pero la paciente falleció. Los análisis de laboratorio arrojaron resultados negativos para hantavirus, fiebre amarilla y otras enfermedades.

Con la identificación del CHAPV en 2004, a partir de muestras del caso confirmado, se realizó en 2005, en Samuzabety, una investigación a cargo de una comisión de los CDC de EE.UU. El estudio se realizó durante una semana y consistió en la captura de roedores con la finalidad de detectar el CHAPV. Sin embargo, los resultados fueron negativos. Se mencionó que las condiciones climáticas no ayudaron en las capturas de roedores. Además, se tomaron muestras de sangre correspondientes a 500 personas de la zona en busca de anticuerpos contra el virus. Según mencionaron los investigadores, estos resultados también fueron negativos. Por otra parte, en 2005 se detectó el primer caso de hantavirus en el Chapare.¹⁹

Desde 2004 no se habían vuelto a registrar casos de FHCH,⁸ hasta que, en junio de 2019, en el municipio de Caranavi, departamento de La Paz, Bolivia, se informaron tres casos de fiebre hemorrágica de etiología desconocida. Estos casos fueron descartados para dengue y fiebre amarilla, y enviados a los CDC de EE.UU. para la identificación correspondiente.⁸ Mediante aislamiento viral y secuenciación de próxima generación (*next generation*), se logró identificar y caracterizar el virus circulante en el municipio de Caranavi como una nueva variante del CHAPV.⁸ Los árboles filogenéticos muestran que las secuencias estudiadas del brote de 2019 están estrechamente relacionadas con el virus Chapare de 2003, identificado en la comunidad de Samuzabety (Cochabamba), con el cual comparten más del 89% y 88% de identidad para los segmentos S y L, respectivamente.¹⁷

Hasta la fecha siguen presentándose casos esporádicos de enfermedad hemorrágica por arenavirus en el departamento de La Paz, Bolivia.

Patogénesis y manifestaciones clínicas del virus Chapare

La patogenicidad de los arenavirus del Nuevo Mundo clado B se relaciona con la interacción eficiente entre las glucoproteínas de superficie GP1 del virus y el receptor celular humano transferrina 1 (TfR1).^{3,9,20,21} Posiblemente, el CHAPV tenga propiedades de unión al TfR1 similares, aunque, hasta el momento, no se ha confirmado.³

El cuadro clínico entre las fiebres hemorrágicas causadas por arenavirus es muy similar. Comienza con un período de incubación de una a dos semanas y, posteriormente, aparecen los primeros síntomas que incluyen fiebre, malestar, mialgia y anorexia, seguido aproximadamente 3 a 4 días después, por dolor de cabeza, dolor de espalda, mareos, náuseas, vómitos y postración

grave. Los síntomas hemorrágicos y neurológicos incluyen petequias y encías sangrantes, temblores y letargo.³ Aproximadamente un tercio de los casos no tratados evolucionan a síntomas neurológicos, hemorrágicos o ambos, más graves con equimosis difusa y sangrado de las membranas mucosas o sitios de punción, delirio, coma y convulsiones.³ Los hallazgos de laboratorio muestran leucopenia, trombocitopenia y aumento de los niveles de aminotransferasa.¹⁷

En el primer brote del CHAPV, en diciembre de 2003, el único caso fatal confirmado tuvo manifestaciones clínicas que incluyeron fiebre, dolor de cabeza, artralgia, mialgias y vómitos, con posterior deterioro, múltiples signos hemorrágicos y muerte a los 14 días después del inicio de los síntomas.³ Debido a la sintomatología presentada, el paciente fue inicialmente considerado como caso sospechoso de fiebre amarilla o dengue hemorrágico, sin embargo, las pruebas dieron negativas, al igual que las pruebas para MACV y otros arenavirus conocidos.³

Tras las observaciones realizadas por el doctor Simón Delgado en los pacientes sospechosos de fiebre hemorrágica, se registraron todos los síntomas y se concluyó que los enfermos viven de 7 a 10 días y después fallecen. *"Aparecen con dolor de cabeza y malestar general. Al día siguiente sube la fiebre, tienen artralgia, mialgia, dolor dorsolumbar, vómitos con sangre, sangran las encías, se inflaman las conjuntivas, melena, dolor abdominal, manchas rojas en el cuerpo y luego mueren."*¹⁹

En el brote de 2019 (municipio de Caranavi), el primer caso fue un agricultor de 65 años que presentó ocho días de fiebre, mialgia, dolor retroorbital, dolor abdominal y vómitos. El cuadro progresó con hemorragia gingival y falleció con sospecha de dengue grave.¹¹ El segundo caso fue una médica interna de 25 años que atendió al primer caso, y presentó a los nueve días los mismos síntomas; falleció a las dos semanas de iniciados estos. Sin embargo, el tercer caso fue un agricultor de 22 años que tuvo contacto con el primer caso, tuvo los mismos síntomas con erupción maculopapular e irritabilidad y, al mes, fue dado de alta.¹¹ El cuarto y el quinto de los casos estudiados fueron dos trabajadores de la salud que tuvieron contacto con el segundo caso y presentaron fiebre, artromialgia y malestar general que progresó a hemorragia gingival. El cuarto caso fue un trabajador de ambulancia que se recuperó, mientras que el quinto caso, un gastroenterólogo de 42 años, falleció. En este brote se confirmó la transmisión de persona a persona.¹¹

Identificación y caracterización del virus Chapare

La identificación del CHAPV correspondiente al brote de 2003, fue realizada en el laboratorio de contención de la Subdivisión de Patógenos Especiales de los CDC de los EE.UU., a partir de muestras de suero de fase aguda, mediante cultivo en células Vero E6 e identificados IFA.³ El análisis por RT-PCR del virus aislado, amplificó un fragmento de 481 pb correspondiente a un arenavirus del Nuevo Mundo clado B, que incluye los arenavirus que producen fiebres hemorrágicas en Sudamérica.³

Asimismo, los análisis de las secuencias de los segmentos S y L del virus aislado confirmaron a este como un miembro único en el clado B de los arenavirus del Nuevo Mundo y que se encuentra más cercanamente relacionado con el virus Sabiá.³ El CHAPV presenta diferencias genéticas de entre el 36% y el 40% con otros virus del clado B para el segmento S, y de entre el 39% y el 40%

para el segmento L,³ con una diferencia del 10% con el MACV para el segmento L.²² En los análisis filogenéticos, el CHAPV se muestra monofilético con el virus Sabiá, y no hay evidencia de reordenamiento o recombinación entre el CHAPV y otros arenavirus.³

Del brote correspondiente a 2019 en el municipio de Caranavi, La Paz, se identificó en los CDC una nueva variante del CHAPV en muestras de sangre y saliva, aspirados traqueales, orina y semen, mediante secuenciación de próxima generación,^{11,17} así como en muestras de roedores asociados con el brote.^{8,17} Para ello, desarrollaron una nueva prueba de RT-PCR en tiempo real, específica para la detección de ARN del CHAPV, y diseñaron los *primers* y las sondas para los segmentos S y L del virus basándose en datos de la secuencia inicial.^{8,11} Asimismo, comunicaron la persistencia de ARN del CHAPV en muestras de sangre, saliva, orina y semen de dos sobrevivientes después de su recuperación.¹¹

Es necesario plantear un diagnóstico diferencial en función de los datos clínicos y epidemiológicos del paciente. El diagnóstico clínico y de laboratorio es crítico, tanto para proporcionar el tratamiento de sostén adecuado como para aplicar las medidas de protección idóneas al personal sanitario y a los contactos, así como para establecer las medidas de contención.²³

Tratamiento y prevención

El tratamiento de las fiebres hemorrágicas por arenavirus es sintomático, consiste en hidratación, uso de antipiréticos, antiinflamatorios, corrección del desequilibrio osmótico de los pacientes, y uso de factores de coagulación y plasma.¹

La administración de plasma de la fase convaleciente como tratamiento para la fiebre hemorrágica argentina, neutraliza la viremia, acorta la duración del período febril, disminuye las alteraciones, disminuye la incidencia de las infecciones bacterianas agregadas y reduce la mortalidad.²³ El diagnóstico precoz y la administración de plasma inmune antes de la fase hemorrágica pueden incrementar la probabilidad de supervivencia, como ha sido demostrada en otras infecciones por arenavirus.²³

Faltan estudios sobre el uso de ribavirina y otros antivirales en pacientes con FHCH; sin embargo, el tratamiento temprano con ribavirina intravenosa mejora los resultados en pacientes infectados por virus Junín, MACV y Lassa.¹⁷

Ante la sospecha de un caso de fiebre hemorrágica se debe tener control estricto de todas las personas que entran en contacto directo con el paciente, seguir los procedimientos adecuados de manejo de fluidos corporales y excretas, así como el control de roedores en la zona del brote.¹

Conclusiones

La FHCH es una enfermedad emergente zoonótica poco conocida, solo se conoce la información generada a partir del primer brote, en diciembre de 2003 y 2004 en la comunidad de Samuzabety, y del brote de 2019 en el municipio de Caranavi, en el cual se identificó una variante del CHAPV y se confirmó la transmisión de persona a persona mediante el contacto directo con fluidos infecciosos. Entre los signos y síntomas que produce esta enfermedad se encuentran dolor de cabeza, fiebre, malestar general, dolor de garganta en menor medida, tos leve en algunos casos, artralgias, mialgias, vómitos con sangre, dolor abdominal, sangrado de encías, aparición de manchas, petequias y hematomas por el cuerpo, melena y

muerte a los 14 días de iniciada la enfermedad. En las autopsias se observa necrosis de hígado. No existe vacuna y el abordaje se basa más en un tratamiento para aliviar los síntomas y de sostén; también incluye la administración de plasma de convaleciente. Entre los hallazgos encontrados en la presente revisión se menciona que, hasta el momento, no existen informes al sistema de vigilancia de nuevos casos del CHAPV en el municipio de Villa Tunari. Sin embargo, esto no significa que no haya casos en la zona; la razón es que todavía es un virus desconocido, el cual es confundido con los de otras enfermedades endémicas que tienen signos y síntomas similares; por lo tanto, el enfermo fallece sin un diagnóstico preciso y sin poder determinar al agente causal del deceso. Tampoco se ha

podido identificar el reservorio natural del virus en la región del trópico, cuáles son las áreas de mayor riesgo en la zona y los factores que pueden inducir a la emergencia de este virus letal.

Es aquí donde radica la importancia de realizar una investigación enfocada principalmente en conocer la circulación del CHAPV en la región del trópico boliviano, identificar el roedor reservorio de este virus letal, así como conocer sus características bioecológicas con el propósito de producir y aportar información fehaciente para el diseño de futuras estrategias de vigilancia y control con participación comunitaria. Además, es importante fortalecer las capacidades de diagnóstico de laboratorio en los establecimientos de salud del municipio de Villa Tunari.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2022
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

- Galeano Anaya KE. Búsqueda de virus zoonóticos en roedores y murciélagos de algunas zonas del Caribe colombiano; 2020.
- OPS/OMS. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/zoonosis>. 2021.
- Delgado S, Erickson BR, Agudo R, Blair PJ, Vallejo E, Albariño CG, et al. Chapare virus, a newly discovered arenavirus isolated from a fatal hemorrhagic fever case in Bolivia. *PLoS Pathog* 4(4):1, 2008.
- Maes P, Alkhovsky SV, Bào Y, Beer M, Birkhead M, Briese T, et al. Taxonomy of the family Arenaviridae and the order Bunyavirales: update 2018. *Arch Virol* 163(8):2295-2310, 2018.
- Fenner F, Maurin J. The classification and nomenclature of viruses. *Arch Virol* 51(1):141, 1976.
- Buchmeier MJ. Arenaviridae. In: Knipe DMaH PM, ed. *Fields Virology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2007. Pp. 1791-1828.
- Bowen MD, Peters CJ, Nichol ST. Phylogenetic analysis of the Arenaviridae: Patterns of virus evolution and evidence for cospeciation between Arenaviruses and their rodent hosts. *Mol Phylogenet Evol* 8(3):301-316, 1997.
- Morales-Betoulle M, Loayza Mafayle R, Avila C, Cossaboom C, Sasias S, Cruz Zambrana M, et al. Detection and characterization of a novel strain of Chapare virus during an outbreak of viral hemorrhagic fever in Bolivia, 2019. *Int J Infect Dis* 101:263, 2020.
- Radoshitzky SR, Bào Y, Buchmeier MJ, Charrel RN, Clawson AN, Clegg CS, et al. Past, present, and future of arenavirus taxonomy. *Arch Virol* 160(7):1851-1874, 2015.
- Abudurexiti A, Adkins S, Alioto D, Alkhovsky SV, Avila C, Lupanc T, Ballinger MJ, et al. Taxonomy of the order Bunyavirales: update 2019. *Arch Virol* 164(7):1949-1965, 2019.
- Cossaboom C, Medina Ramirez A, Romero C, Morales-Betoulle M, De la Vega GA, Gutiérrez JTM, et al. Re-emergence of Chapare hemorrhagic fever in Bolivia, 2019. *Int J Infect Dis* 101(June 2019):244, 2020.
- Elelu N, Aiyedun JO, Mohammed IG, Oludairo OO, Odetokun IA, Mohammed KM, et al. Neglected zoonotic diseases in nigeria: Role of the public health veterinarian. *Pan Afr Med J* 32:1-12, 2019.
- Higgins R. Emerging or re-emerging bacterial zoonotic disea-

ses: Bartonellosis, leptospirosis, Lyme borreliosis, plague. *OIE Rev Sci Tech* 23(2):569-581, 2004.

14. Calderón A, Guzmán C, Salazar J, Figueiredo LT, Mattar S, Arrieta G. Viral zoonoses that fly with bats: A review. *MANTER: Journal of Parasite Biodiversity* 6, 2016.

15. Johnson KM, Kuns ML, Mackenzie RB, Webb PA, Yunker CE. Isolation of Machupo virus from wild rodent *Calomys callosus*. *Am J Trop Med Hyg* 15:103-106, 1966.

16. Salazar-Bravo J, Paulo UDS. DigitalCommons @ University of Nebraska - Lincoln *Viral Zoonoses That Fly with Bats: A Review*. 2016.

17. Roayza Mafayle R, Morales-Betoulle ME, Romero C, Cossaboom C, Whitmer S, Alvarez Aguilera C, et al. Chapare Hemorrhagic Fever and Virus Detection in Rodents in Bolivia in 2019. *N Engl J Med* 386:2283-2294, 2022.

18. Gobierno Autónomo Municipal de Villa Tunari. Plan territorial de desarrollo integral de Villa Tunari. Villa Tunari, 2016.

19. Arrázola E. Conozca cómo atacó y fue descubierto el virus Chapare el año 2000 en Samuzabety. Los Tiempos, agosto 9, 2019. Disponible en: <https://www.lostiempos.com/especial-multimedia/20190809/conozca-como-ataco-fue-descubierto-virus-Chapare-ano-2000-samuzabety>.

20. Radoshitzky SR, Abraham J, Spiropoulou CF, Kuhn JH, Nguyen D, Li W, et al. Transferrin receptor 1 is a cellular receptor for New World haemorrhagic fever arenaviruses. *Nature* 446:92-96, 2007.

21. Flanagan ML, Oldenburg J, Reignier T, Holt N, Hamilton GA, Martin VK, et al. New World clade B Arenaviruses can use transferrin receptor 1 (TfR1)-dependent and -independent entry pathways, and glycoproteins from human pathogenic strains are associated with the use of TfR1. *J Virol* 82(2):938-948, 2008.

22. Moncayo AC, Hice CL, Watts DM, Travassos De Rosa APA, Guzman H, et al. Allpahuayo virus: A newly recognized arenavirus (Arenaviridae) from arboreal rice rats (*Oecomys bicolor* and *Oecomys paricola*) in Northeastern Peru. *Virology* 284(2):277-286, 2001.

23. Bruckner V. Estudio de casos de fiebre hemorrágica boliviana en el departamento del Beni-Bolivia, durante los años 2004-2013. Universidad Mayor de San Andrés, Universidad de Barcelona; 2015.

Información relevante

Fiebre hemorrágica Chapare: una enfermedad zoonótica emergente producto de la expansión agrícola

Respecto a la autora

Esdenka Pérez Cascales. Bióloga, Maestría en Microbiología Clínica. Gerente General y Directora, Laboratorio de Diagnóstico e Investigación BIOSCIENCE SRL. Áreas de investigación: detección y caracterización de microorganismos patógenos.



Respecto al artículo

La fiebre hemorrágica Chapare es una enfermedad zoonótica emergente causada por un *Mammarenavirus* de la familia Arenaviridae, llamado virus Chapare; su nombre se debe a la región en la cual apareció por primera vez. Este virus ha sido catalogado por la Organización Mundial de la Salud como nivel de bioseguridad IV, en el cual se ubican los patógenos de mayor riesgo para el ser humano, y para los cuales no existen vacunas disponibles.

La autora pregunta

La fiebre hemorrágica Chapare es una enfermedad zoonótica emergente causada por un *Mammarenavirus*, de la familia Arenaviridae, su nombre se debe a la región en la cual apareció por primera vez.

¿Cuál es el agente etiológico de la fiebre hemorrágica Chapare?

- A Virus Machupo.
- B Virus Sabiá.
- C Virus Chapare.
- D Arenavirus.
- E Virus Junín.

Corrobore su respuesta: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/169270

Palabras clave

arenavirus, Chapare, fiebre hemorrágica, reservorio, hemorragia

Keywords

arenavirus, Chapare, hemorrhagic fever, reservoir, bleeding

Lista de abreviaturas y siglas

LCM, coriomeningitis linfotrópica; MACV, virus Machupo; RYKV, virus Ryukyo; SOUV, virus Souris; ICTV, *International Committee on Taxonomy of Viruses*; CHAPV, virus Chapare; FHCH, fiebre hemorrágica Chapare; IFA, inmunofluorescencia de anticuerpos; RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; CDC, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades; TfR1, receptor celular humano transferrina 1.

Cómo citar

Pérez Cascales E, Tinajeros Guzmán F. Fiebre hemorrágica Chapare: una enfermedad zoonótica emergente producto de la expansión agrícola. *Salud i Ciencia* 25(1):24-30, Dic-Mar 2022.

How to cite

Pérez Cascales E, Tinajeros Guzmán F. Chapare hemorrhagic fever: an emerging zoonotic disease product of agricultural expansion. Salud i Ciencia 25(1):24-30, Dic-Mar 2022.

Orientación

Diagnóstico
Epidemiología

Conexiones temáticas

