

INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE SEROPREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN EL MUNICIPIO DE BERMEJO COMO MUNICIPIO NO ENDÉMICO

EPIDEMIOLOGICAL INVESTIGATION OF SEROPREVALENCE OF
CHAGAS DISEASE IN THE MUNICIPALITY OF BERMEJO
AS A NON-ENDEMIC MUNICIPALITY

Fecha de recepción: 16/07/2024 | Fecha de aceptación: 28/06/2024

Ortiz Lourdes*
Moreno Diego**
Tejerina Jorge*** | Vasco Rudy¹ | Gonzáles Isabel¹ | Flores Eugenia¹
Romero Eduardo¹ | Palacios Alejandro¹

*Médico, M. Sc. Docente Investigador de la Carrera de Medicina U.A.J.M.S.
Responsable Plataforma de Chagas Tarija

**Médico, Plataforma de Chagas Tarija – Fundación CEADES

***Médico, CERETROP Red de Salud Bermejo

¹Plataforma de Chagas Tarija – Universidad Juan Misael Saracho

Correspondencia de los autores: lourdes.ortiz@uajms.edu.bo*, lourdesortizd@yahoo.es*
dr_morenodiego@gmail.com**

Tarija - Bolivia

RESUMEN

De los 11 municipios del departamento de Tarija, únicamente el Municipio de Bermejo es considerado municipio no endémico debido a la ausencia del *T. infestans*, vector de la enfermedad de Chagas en Bolivia. El estudio de seroprevalencia se realizó mediante muestreo estratificado por grupos y servicios de salud, evaluación mediante la aplicación de ficha epidemiológica, toma de muestra para tamizaje, lectura de resultados y toma de muestra en pacientes positivos para posterior procesamiento de pruebas confirmatorias de Elisa en la Plataforma de Chagas. Se realizó de manera simultánea en los siete centros de salud seleccionados en el componente urbano y dos centros de salud en el componente rural.

La seroprevalencia encontrada fue de 12,87% en el total de grupos de edad, esta prevalencia es alta considerando que se trata de un municipio no endémico; y se aproxima a estudios de seroprevalencia encontrados en municipios endémicos.

En el marco de la ética en la investigación en salud se procedió a la firma de consentimiento informado (adultos y padres en el caso de niños) y posteriormente se ofertó tratamiento a la población diagnosticada positiva.

Los resultados encontrados demostraron la necesidad de organizar la atención de la enfermedad de Chagas en el Municipio de Bermejo, mediante la incorporación gradual del diagnóstico y tratamiento en la red de servicios de salud, como respuesta a las necesidades de la población.

ABSTRACT

Of the 11 municipalities in the department of Tarija, only the Municipality of Bermejo is considered a non-endemic due to the absence of *T. infestans*, the vector of Chagas disease in Bolivia. The seroprevalence study was carried out through stratified sampling by groups and health services. It has been made the evaluation through the application of an epidemiological record, sample collection for screening, reading of results and sample collection in positive patients for processing of confirmatory Elisa tests on the Chagas Platform. It was carried out simultaneously in the seven selected health centers in the urban component and two selected health centers in the rural component.

The seroprevalence found was 12.87% in all age groups. This prevalence is high considering that it is a non-endemic municipality and is close to seroprevalence studies found in endemic municipalities.

Within the framework of ethics in health research, informed consent was signed (adults and parents in the case of children) and treatment was offered to the population diagnosed positive.

The results found demonstrate the need to organize care for Chagas disease in the Municipality of Bermejo, through the gradual incorporation of diagnosis and treatment in the health services network, in response to the needs of the population.

Palabras Clave: Seroprevalencia, endémico, enfermedad de Chagas.

Keywords: Seroprevalence, endemic, Chagas disease.

1. INTRODUCCIÓN

La inmigración es un fenómeno en aumento en municipios que potencialmente brindan oportunidades de trabajo; históricamente los movimientos migratorios y desplazamientos de poblaciones humanas han supuesto la entrada y/o diseminación de enfermedades o en otros casos la demanda de atención de salud en servicios que no se encuentran preparados para la misma, como el caso de la enfermedad de Chagas (Gazcon, 2005), actualmente presente en la población de municipios no endémicos.

De los 11 municipios del departamento de Tarija, únicamente el Municipio de Bermejo es considerado municipio no endémico debido a la ausencia del *T. infestans*, vector de la enfermedad de Chagas en Bolivia (Ministerio de Salud y Deportes Bolivia, 2011), sin embargo, este municipio por sus características socio económicas y laborales es un municipio receptor de importantes flujos migratorios, los mismos que en gran parte proceden de municipios considerados como zona endémica de la enfermedad de Chagas.

El Programa Departamental de Chagas ha realizado acciones de diagnóstico en población escolar a partir del año 2011, sin embargo, no se cuenta con información actualizada sobre la infección en diferentes grupos de edad, lo que no ha permitido estructurar acciones de diagnóstico y tratamiento oportunas y permanentes, en la red de servicios de salud, como respuesta a este problema de salud presente en la población.

La integración de las actividades educativas, científicas y de extensión contribuye a la visualización de la enfermedad, a mejorar el conocimiento y promover la educación y la salud en la comunidad, incorporando a la población universitaria como parte del proceso de vinculación con las organizaciones sociales e instituciones estatales involucradas (red de servicios de salud).

En esta investigación mediante la proyección comunitaria se generó la interacción entre ciencia y so-

ciudad en el campo de la investigación e innovación, incorporando estudiantes y organizaciones de la sociedad civil como sujetos activos para el cambio.

2. ANTECEDENTES

Las actividades del Programa Departamental Chagas Tarija, en los últimos 10 años lograron importantes avances en la reducción de la problemática de la enfermedad de Chagas en el departamento de Tarija, con mayor énfasis en los componentes de Control Vectorial y Vigilancia entomológica, reflejada en una reducción drástica de la infestación del vector *T. infestans* domiciliar en la viviendas de la región de los valles que comprenden los municipios de Cercado, Padcaya, El Puente, Yunchara, Uriondo y San Lorenzo, que por ende se refleja en los datos actuales de la reducción a su mínima expresión del riesgo de transmisión vectorial en la población susceptible (SNIS VE, 2018).

Este hito logrado por el departamento de Tarija, ha permitido en los últimos años orientar las actividades del Programa hacia el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, habiéndose incorporado el mismo en los establecimientos de salud de los municipios endémicos, dentro de ellos el Centro de la Plataforma de Chagas (L. Ortiz et al, 2022).

Sin embargo, por las características de no endemidad, las acciones del Programa Departamental de Chagas, han dejado un vacío de atención en el único municipio no endémico del departamento de Tarija caracterizado por una alta tasa de migración de población joven en edad de trabajar (Municipio Bermejo, 2014), junto a su familia, con posible infección por *T. cruzi*.

Por este motivo, el presente estudio buscó establecer la seroprevalencia de la enfermedad de Chagas, en este municipio, lo que permitirá estructurar la respuesta necesaria de la red de servicios de salud, sirviendo además como modelo para municipios no endémicos con características similares.

3. METODOLOGÍA

Sobre la base del protocolo de investigación, que definió la realización de un estudio epidemiológico descriptivo para la caracterización de la población infectada por T. Cruzi según condición sociodemo-

gráfica, de acuerdo el manual operativo del estudio y otros instrumentos, se procedió a:

Definición de población y muestra

La población del Municipio asignada por servicios de salud es la siguiente:

POBLACIONES POR ESTABLECIMIENTO DE SALUD 2021 BERMEJO					
Establecimiento	Población	0-4 Años	5-14 Años	15-49 Años	50 y más años
Hospital V. Ch	8252	186	1663	4805	1598
San Jose	5365	553	983	2856	973
21 de Diciembre	3549	543	617	1807	582
Azucarero	3549	515	619	1827	588
Central	3456	524	601	1758	573
San Roque	3541	535	612	1814	580
Moto Mendez	3525	498	640	1800	587
Seguro a Corto Plazo	6726	33	1177	3466	2050
Colonia Linares	1221	79	251	653	238
Campo Grande	972	37	204	577	154
Barredero	621	38	119	349	115
Arrozales	1022	65	230	555	172
Naranjitos	297	15	65	164	53
Porcelana	276	30	52	146	48
Candado Grande	622	33	118	353	118
Santa Rosa	275	13	61	178	23
TOTAL RED	43269	3697	8012	23108	8452

Fuente: Población SNIS-VE Min. Salud INE.

La muestra se obtuvo mediante un muestreo estratificado para los tres primeros grupos de edad según servicios de salud, de acuerdo al siguiente procedimiento:

MUESTRA con intervalo de confianza de 95% y 5% de error

Para el cálculo de la muestra se toma en cuenta lo siguiente:

$$n = \frac{z^2 \cdot N \cdot p \cdot q}{e^2 \cdot (N - 1) + z^2 \cdot p \cdot q}$$

Formula 1

N= Población

Nivel de confianza =95%

Z=1,96

Error = 5%

P = Proporción de individuos que poseen en la población la característica de estudio= 50%

Q= Proporción de individuos que no poseen en la población la característica de estudio= 50%

Detalle	Población	Muestra
Población de 0 a 4 años	3.697	349
Población de 5 a 14 años	8.012	367
Población de 15 a 49 años	23.108	379

Se seleccionaron a los individuos aleatoriamente de acuerdo a demanda de atención en los servicios de salud designados.

Capacitación a equipo de campo y supervisión de la actividad:

Se realizaron actividades de capacitación en talleres organizados para el personal de la Red de salud de Bermejo y estudiantes de la Facultad de Medicina. Estas actividades permitieron organizar brigadas por Centros de Salud, conformadas por el personal médico y bioquímico de cada servicio, estudiantes de medicina e integrantes del equipo investigador de la Plataforma de Chagas Tarija.

Atención en centros de salud y visita domiciliaria para incorporación de pacientes al estudio según diseño muestral

Se realizó una actividad concentrada en los servicios de salud, en los cuales con apoyo de personal de los centros de salud, de estudiantes de la Facultad de Medicina de la ciudad de Tarija, estudiantes del programa de enfermería de Bermejo UAJMS y el equipo de investigadores de la Plataforma de Chagas, se procedió previa la firma de consentimiento informado (adultos y padres en el caso de niños), a la evaluación mediante la aplicación de ficha epidemiológica, toma de muestra para tamizaje, lectura de resultados y toma de muestra en pacientes positivos para posterior procesamiento de pruebas confirmatorias de Elisa en la Plataforma de Chagas. Esta actividad se realizó de manera simultánea en los siete centros de salud seleccionados en el componente urbano y dos centros de salud seleccionados en el componente rural.

Posteriormente en una segunda fase, para completar la muestra por grupos de edad, se realizaron actividades de visita domiciliaria tanto en área urbana como rural. Esta actividad por la duración de la misma estuvo a cargo del personal de los centros de salud y del equipo de investigación.

En esta fase se procedió a la devolución de resultados de pruebas positivas confirmadas y a la georreferenciación de casos para el seguimiento respectivo e incorporación al tratamiento.

Los datos de toda la investigación, se manejan de manera confidencial, sin posibilidad de identificación de las personas incorporadas a la investigación mediante consentimiento informado.

4. RESULTADOS

El estudio considero dos fases. En la primera fase se aplicó la ficha epidemiológica a 724 pacientes que acudieron a los centros de salud. En la segunda fase se realizaron acciones de rastillaje en el ámbito geográfico asignado a cada servicio de salud, lo que permitió completar la muestra llegando a un total de 1.181 pacientes con pruebas de diagnóstico laboratorio para la enfermedad de Chagas.

De los 724 pacientes evaluados mediante la aplicación de ficha epidemiológica el 91% corresponde a los centros del área urbana que son San Roque, Azucarero, 21 de diciembre, Central, San José y Moto Méndez, el 9% restante corresponde a los centros de salud Colonia Linares y Candado Grande del área rural, esto tiene relación con las características propias del municipio que cuenta con una mayor población urbana y en este sentido se hizo el cálculo de la muestra.

Características	Descripción	Número	Porcentaje
Centro de Salud	Urbano	659	91,0
	Rural	65	9,0
Sexo	Masculino	286	39,5
	Femenino	438	60,5
Estado civil	Soltero	478	66,0
	Casado/conviviente	246	34,0
Instrucción	Preescolar	124	17,2
	Analfabeto	32	4,4
	Primaria	258	35,6
	Secundaria	178	24,6
	Técnico	41	5,7
	Profesional	91	12,5
Inmigración	Bermejo o migración mayor a 25 años	182	25,2
	Migración de los últimos 25 años	542	74,8

Tabla 1: Características socio demográficas de la población Municipio de Bermejo 2022

Fuente: Encuesta epidemiológica. Elaboración propia

La mayoría de los pacientes evaluados son mujeres (60,5%) esto puede explicarse por las propias características culturales de la región que siempre reporta mayor número de consultas en las personas de sexo femenino. Predomina el estado civil soltero (66%) lo que se relaciona con datos específicos que muestran que el 49% de los evaluados son menores de 25 años. En cuanto al nivel de instrucción un 78,4% de la población ha superado la instrucción primaria, si bien hay una relación demostrada entre niveles socioeconómicos desfavorables y la presencia de la enfermedad de Chagas, la población incluida en el

estudio en su mayoría ha adquirido la infección por vía congénita ante la ausencia del vector en el Municipio, por lo cual no es posible correlacionar esta información con la presencia de los casos positivos.

Respecto a la procedencia un 25,2% de la población es del Municipio de Bermejo o migró hace más de 25 años, de la población migrante un 85,2% procede de otros municipios del departamento de Tarija y un 14,8% de otros municipios de los departamentos de Chuquisaca, Potosí y Santa Cruz principalmente, estos datos coinciden con estudios de migración realizados por otras instituciones.

Característica	Descripción	Número	Porcentaje
Conocimiento del vector	Si	405	56,0
	No	319	44,0
Recibió transfusión sanguínea	Si	48	6,6
	No	676	93,4
Diagnóstico previo de enfermedad de Chagas	Si	258	35,6
	No	466	64,4
Resultado de laboratorio previo	Positivo	92	35,6
	Negativo	166	64,4
Tratamiento específico	Si	7	8,1
	No	85	91,9
Conclusión de tratamiento	Si	2	28,6
	No	5	71,4

Tabla 2: Características epidemiológicas de la enfermedad de Chagas en la población Municipio de Bermejo 2022

Fuente: Encuesta epidemiológica. Elaboración propia

Es importante mencionar que el 35.6% de los pacientes se realizaron una prueba para la enfermedad de Chagas antes de este estudio, este dato podría tener relación con el porcentaje de pacientes que presentan síntomas (36.7%), en general los pacientes al tener alguna signo-sintomatología relacionada a la enfermedad, buscan realizar una segunda prueba que permita confirmar o descartar el diagnóstico .

Otros aspectos epidemiológicos relevantes se refieren al conocimiento del vector, un 56,0% de los 724 pacientes, no conoce la vinchuca, situación esperada al tratarse de un municipio no endémico. Un 93,4% no recibió nunca una transfusión sanguínea y un 35,6% (227) realizó anteriormente una prueba de diagnóstico de la enfermedad de Chagas, de los cuales un 38,5% (87) dijeron tener un resultado positivo. De los positivos solamente un 8,1% (7) realizó trata-

miento específico, llegando a completar el esquema de tratamiento solo el 28,6% (2), los restantes 5 pacientes no concluyeron por abandono del mismo y/o por reacciones adversas.

Todos los pacientes que participaron en la investigación recibieron información y orientación sobre las generalidades de la enfermedad de Chagas como ser: agente causal, mecanismos de transmisión, síntomas y signos de la enfermedad, medicamentos utilizados para el tratamiento. Esta información fue proporcionada de manera verbal y escrita, luego de realizar el llenado de la ficha de evaluación epidemiológica, los pacientes tuvieron la oportunidad de realizar preguntas durante esta orientación y también resolvieron sus dudas de manera individual con el medico durante la evaluación clínica.

ESTABLECIMIENTO DE SALUD SELECCIONADOS, POBLACIÓN TOTAL, TAMIZAJE Y CONFIRMACIÓN LABORATORIAL							
MUNICIPIO DE BERMEJO 2022							
Establecimientos seleccionados	Población	Muestra Poblacional	Tamizados Test Rapido	Positivos	Confirmación Test Elisas	Positivos	Seroprevalencia
San Jose	5365	219	219	20	20	20	9,13
21 de Diciembre	3549	185	185	19	19	18	9,73
Azucarero	3549	148	148	27	27	22	14,86
Central	3456	61	61	14	14	13	21,31
San Roque	3541	338	338	33	33	27	7,99
Moto Mendez	3525	129	129	38	38	37	28,68
Colonia Linares	1221	61	61	9	9	9	14,75
Candado Grande	622	40	40	6	6	6	15,00
TOTAL	24828	1181	1181	166	166	152	12,87

Tabla 3: Población con tamizaje y confirmación laboratorial por establecimiento de salud Municipio del Bermejo 2022

Fuente: Elaboración propia

Las actividades de tamizaje con prueba rápida y posteriormente confirmación laboratorial con dos pruebas de Elisa de principios diferentes (Elisa convencional y Elisa recombinante) mostraron un 92% de concordancia, del total de pruebas rápidas positivas 11 tuvieron resultado negativo con los test de Elisa y 3 resultados discordantes. En la Plataforma de Chagas la concordancia entre test rápidos y test de Elisa es de 97%, la diferencia en este estudio obedece principalmente a la actividad en terreno, con apoyo de personal de salud recientemente capacitado.

La seroprevalencia encontrada es de 12,87% en el total de grupos de edad seleccionados, esta prevalencia es alta considerando que se trata de un municipio no endémico, no existiendo además estudios de seroprevalencia en población general en los municipios endémicos, para los cuales estudios puntuales registran una prevalencia entre 12 y 18%.

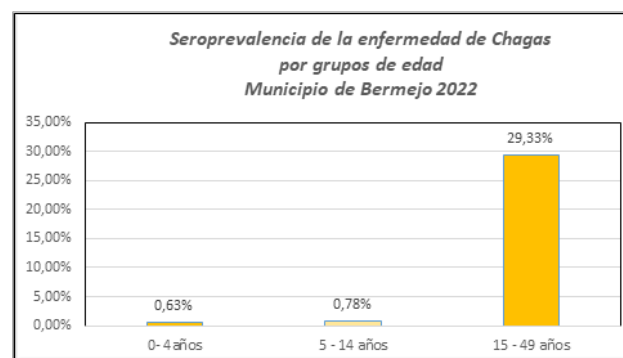


Figura 1: Seroprevalencia de la enfermedad de Chagas en población según grupos de edad Municipio de Bermejo 2022

Fuente: Elaboración propia

La seroprevalencia encontrada por grupos de edad, de igual manera refleja lo esperado en el Municipio, los niños de 0 a 4 años y los niños de 5 a 14 años constituyen casos de Chagas congénito cuyo nacimiento fue atendido en el Municipio. El grupo de 15

a 49 años, se encuentra constituido por población joven en edad productiva con una media de 37 años, que, según la norma, pueden incorporarse al tratamiento. La seroprevalencia encontrada en este grupo de edad alcanza a 29,33%, comparada con información de seroprevalencia en el Banco de Sangre de referencia departamental, es incluso superior.



Figura 2: Distribución geográfica de casos positivos en la población Municipio de Bermejo 2022
Fuente: Elaboración propia

La georreferenciación es el proceso de asignar coordenadas geográficas a datos, como direcciones o ubicaciones específicas, facilitando el análisis geoespacial. En este caso la georreferenciación permitió visualizar los casos positivos identificados por cada Centro de Salud.

Por tratarse de una enfermedad crónica de larga evolución, posiblemente adquirida por transmisión congénita, el trabajo de georreferenciación de casos positivos no tiene la finalidad de asociar factores de riesgo, pero sí de contribuir a la identificación de casos para el seguimiento e incorporación al tratamiento, contribuyendo al control de la enfermedad, sobre todo priorizando el tratamiento de mujeres en edad fértil, para evitar la transmisión congénita de la enfermedad.

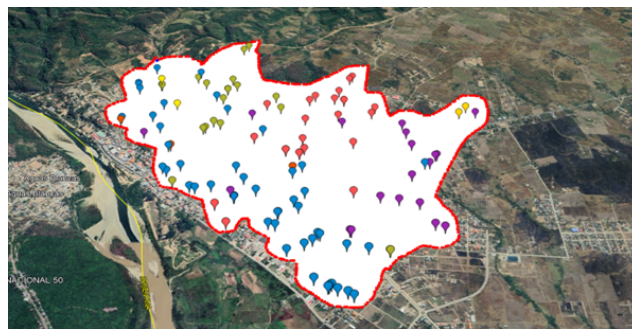


Figura 3: Distribución geográfica de casos positivos según establecimiento de salud Municipio de Bermejo 2022
Fuente: Elaboración propia

Es posible con la información desagregada utilizada para la georreferenciación y entregada a la Red de Salud Bermejo, hacer el seguimiento de la población según los casos positivos identificados, para posteriormente lograr complementar estos datos con pacientes incorporados al tratamiento y conclusión del mismo. Esta información es de utilidad para comprender mejor cómo es la distribución de estos casos positivos y para tomar decisiones informadas sobre medidas de prevención y control en cada establecimiento de salud.

5. CONCLUSIONES

- La mayoría de los participantes del estudio fueron mujeres en edad fértil, situación que responde a las prioridades del Programa Nacional de Chagas que focaliza los esfuerzos de diagnóstico y tratamiento en este grupo etáreo para evitar la transmisión vertical o congénita de la enfermedad, esta afirmación tiene respaldo en estudios realizados, que demuestran que mujeres previamente tratadas no transmiten la enfermedad a sus hijos durante el embarazo. (F. Torrico et. al, 2019).

- De acuerdo a la seroprevalencia por grupos de edad, al ser un municipio no endémico, la infección por *T. cruzi*, se concentra en población joven migrante, posiblemente infectada en los municipios de origen o por transmisión vertical.
- Al ser una enfermedad crónica sin la presencia de síntomas en estadios iniciales, las personas no acuden a los servicios de salud para realizar tratamiento específico, siendo mayor esta dificultad en un municipio no endémico, cuya red de salud no considera esta enfermedad como propia del perfil epidemiológico local.
- La seroprevalencia encontrada hace visible la necesidad de estructurar la respuesta de los servicios de salud en el Municipio de Bermejo, incorporando el diagnóstico y tratamiento en las actividades de los centros de salud de primer nivel de atención.
- El estudio deja disponible el registro de personas positivas con confirmación laboratorial y la georreferenciación de cada uno de ellos, por centro de salud, facilitando un primer paso en la aplicación de resultados de este estudio para el inicio de tratamiento en estas personas.
- Se demostró la importancia de organizar la atención de la enfermedad de Chagas en el Municipio de Bermejo, mediante la incorporación gradual del diagnóstico y tratamiento en la red de servicios de salud, definiendo los flujogramas para la realización de pruebas complementarias de electrocardiograma y laboratorio (hemograma y transaminasas).
- Debido a la alta prevalencia de la enfermedad de Chagas en el departamento de Tarija y a la movilización continua de la población, es importante fortalecer las actividades de diagnóstico y tratamiento de Chagas en los servicios de salud, en el ámbito de los municipios endémicos y no endémicos.





Se agradecer la colaboración de:

La Lic. Roxana Alemán (CIEPLANE), al Dr. Gildo Angulo (+) Gerente de Red de Salud Bermejo, al Dr. Eduardo Rueda, Jefe Departamental del Programa Chagas, al personal de los Centros de Salud seleccionados en el Municipio de Bermejo.

A la Secretaría de Desarrollo Humano del Municipio de Bermejo, a los estudiantes de la Facultad de Medicina de Tarija y del Programa de Enfermería de Bermejo de la Universidad Autónoma Juan Misael Saracho.

6. BIBLIOGRAFÍA

- 🔖 J. Gascón et. al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas importada (pág. 5). Retos de la Salud Pública. Barcelona: Med Clin (Barc). 2005;125(6):230-5.
- 🔖 Ministerio de Salud y Deportes. Informe acciones de control vectorial por municipios de Bolivia. La Paz Bolivia. 2011
- 🔖 Escudo Epidemiológico Ministerio de Salud. Informe prueba piloto control vectorial por municipios. La Paz Bolivia. 2005
- 🔖 SEDES Tarija. Programa Departamental de Chagas. Prevalencia de infección por *T. cruzi* en Banco de Sangre de Referencia Departamental. Informe 2017.
- 🔖 Municipio Bermejo. Plan de Desarrollo Municipio de Bermejo 2014-2018. Bermejo. 2014
- 🔖 SNIS VE. Control vectorial en los Municipios de Tarija. Tarija bolivia. 2011.
- 🔖 SNIS VE. Sistema Nacional de Información en Salud. La Paz Bolivia. 2023

-  US Food & Drug Administration. Drug approvals and databases. Drugs@FDA. Benznidazole tablets. Medical review. 2017. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209570Orig1s000MedR.pdf. Accessed June 17, 2020.
-  Altchek J, Corral R, Biancardi MA, Freilij H. Anti-F2/3 antibodies as cure marker in children with congenital *Trypanosoma cruzi* infection. *Medicina (B Aires)*. 2003; 63:37–40. PMID: 12673959
-  Pinazo MJ, Thomas MC, Bustamante J, Almeida IC, Lopez MC, Gascon J. Biomarkers of therapeutic responses in chronic Chagas disease: state of the art and future perspectives. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015; 110:422–432.
-  Torrico F, Gascon J, Ortiz L, Alonso-Vega C, Pinazo MJ, Schijman A, et al. Treatment of adult chronic indeterminate Chagas disease with benznidazole and three E1224 dosing regimens: a proof-of-concept, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18:419–430. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30538-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30538-8) PMID: 29352704