



Fiebre chikungunya. ¿Es acaso la próxima amenaza?

José Roberto Barba Evia*

Palabras clave:
Virus chikungunya,
fiebre, artralgias.

Key words:
*Chikungunya virus,
fever, arthralgias.*

RESUMEN

Sólo es cuestión de tiempo para que toque las puertas de nuestro país el virus chikungunya (VCHIK). Esta vulnerabilidad en la que nos encontramos se debe a que se cuenta con el vector, el clima adecuado, flujo de personas provenientes de Centroamérica, así como la presencia de brotes en las fronteras norte y sur. Esto nos hace reflexionar... ¿estamos realmente preparados para afrontar esta nueva amenaza?

ABSTRACT

It is a matter of time before the chikungunya virus (VCHIK) knocks on our country's door. This vulnerability of ours is due to that the fact that we have the vector, the appropriate climate, the flow of people from Central America, as well as the presence of outbreaks in the northern and the southern borders. This makes us think... Are we really prepared to face this new threat?

* Coordinador Clínico de Turno de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Mérida, Yucatán. Instituto Mexicano del Seguro Social. Subdirector de los Servicios Auxiliares de Diagnóstico y Tratamiento del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán. Secretaría de Salud.

Correspondencia:
José Roberto Barba Evia
Calle 37 A Núm. 318, entre 24 y 26, Fracc. Montealbán, 97114, Mérida, Yucatán, México.
Teléfono: (01999) 9-22-56-56, ext. 61680 y 61681
E-mail: dr_barba@hotmail.com

Recibido:
25/11/2014
Aceptado:
08/01/2015

INTRODUCCIÓN

El término «arbovirus» (*arthropod-borne virus*) se utiliza para referirse a aquellos virus que requieren para su transmisión entre hospedadores de la acción hematofágica de un artrópodo. Entre estos artrópodos vectores, los mosquitos culícidos ocupan un lugar preferente debido a su hematofagia obligada, su máxima adaptabilidad a múltiples ambientes en diferentes latitudes y altitudes (su distribución geográfica cubre regiones tropicales del sub-Sahara, África, Asia y América del Sur), así como su gran variabilidad de hospederos preferentes de quienes alimentarse y en quienes diseminar los virus.¹⁻³

Los arbovirus, en equilibrio en su ambiente natural y a pesar de su naturaleza mayoritariamente zoonótica (característica de los arbovirus), pueden extenderse en poblaciones humanas; por esta razón, representan una amenaza potencial o real a la salud pública, ya que al menos el 25% del total de este grupo de virus se ha asociado a afecciones humanas de diversos grados de gravedad. Como muestra, por citar algunos ejemplos, los casos fatales de infección con virus del Oeste del Nilo en Rumania o el aislamiento en humanos del virus Ngari en Senegal.¹

En el *cuadro I* se enlistan los principales arbovirus diseminados por los culícidos, los cuales pertenecen a las familias *Togaviridae*, *Flaviviridae* y *Bunyaviridae*.²

CARACTERÍSTICAS DE LOS ALFAVIRUS

Se trata de un grupo de virus envueltos de forma esférica y de pequeño tamaño (diámetro de 60 a 70 nm). Su genoma está constituido por una cadena sencilla de ARN de polaridad positiva, la cual codifica para cuatro proteínas no estructurales (nsP1-4) y tres proteínas estructurales (C, E1, E2). Usualmente son transmitidos por artrópodos (mosquitos) y junto con el género *Rubivirus*, pertenecen a la familia *Togaviridae*. Son sensibles a la desecación y temperaturas cercanas a los 58 °C. En este grupo de 29 virus, algunos de ellos no son patógenos en humanos; sin embargo, otros son altamente infectantes y, por lo tanto, causantes de infecciones caracterizadas por su presentación clínica similar, principalmente artralgias y artritis (*cuadro II*). Muchas de las infecciones en humanos y animales domésticos son consideradas «muerte final», ya que el virus no puede transmitirse a nuevos hospederos, así que las presiones evolutivas impulsan la diversificación viral para ser unidos a su verdadera

Cuadro I. Principales arbovirus de afectación humana transmitidos por mosquitos.²

Familia/virus	Mosquito vector	Hospedero vertebrado	Ciclos de transmisión	Afección humana	Distribución geográfica
Togaviridae					
Chikungunya	Aedes	Humanos, primates	Urbano, suburbano, rural	Fiebre sistémica	África, Asia, Australia
Río Ross	Aedes	Humanos, marsupiales	Rural, suburbano, urbano	Fiebre sistémica	Australia, Pacífico Sur
Mayaro	Aedes	Aves	Rural	Fiebre sistémica	Sudamérica
O'nyong-nyong	Anopheles		Rural, suburbano, urbano	Fiebre sistémica	África
Sindbis	Aedes, Culex, Culiseta	Aves	Rural	Fiebre sistémica	África, Asia, Australia, Europa
Encefalitis equina del Este	Aedes, Coquillettia, Culex, Culiseta	Aves	Rural	Fiebre sistémica, meningoencefalitis	América
Encefalitis equina del Oeste	Aedes, Culex	Aves	Rural	Fiebre sistémica, meningoencefalitis	América
Encefalitis equina de Venezuela	Aedes, Anopheles, Culex	Roedores	Rural	Fiebre sistémica, meningoencefalitis	América
Flaviviridae					
Dengue 1-4	Aedes	Humanos, primates	Urbano, suburbano, rural	Fiebre sistémica, fiebre hemorrágica	Mundial (trópicos)
Fiebre amarilla	Aedes	Humanos, primates	Rural, suburbano, urbano	Fiebre sistémica, fiebre hemorrágica	África, Sudamérica
Encefalitis japonesa	Culex	Aves, cerdos	Rural	Fiebre sistémica, meningoencefalitis	Asia, Pacífico
Encefalitis del Valle de Murray	Culex	Aves	Rural	Fiebre sistémica, meningoencefalitis	Australia
Encefalitis de San Luis	Culex	Aves	Rural, suburbana, urbana	Fiebre sistémica, meningoencefalitis	América
Usutu	Aedes, Culex, Culiseta	Aves	Rural	Fiebre sistémica	África, Europa
Virus del Oeste del Nilo	Aedes, Anopheles, Coquillettia, Culex, Ochlerotatus	Aves	Rural, suburbano, urbano	Fiebre sistémica, meningoencefalitis	África, Asia, Europa, Norteamérica
Bunyaviridae					
Inkoo	Ochlerotatus	Bóvidos, roedores	Rural	Fiebre sistémica, meningoencefalitis	Norte de Europa
Batai	Aedes, Anopheles, Coquillettia, Ochlerotatus	Bóvidos, óvidos	Rural	Fiebre sistémica	África, Asia, Europa
Tahyna	Aedes, Anopheles, Coquillettia, Culex, Ochlerotatus	Roedores, lacértidos	Rural	Fiebre sistémica, meningoencefalitis	África, Asia, Europa

Cuadro I. Continuación

Fiebre del Valle del Rift	Aedes, Anopheles, Culex	Bóvidos, óvidos	Rural	Fiebre sistémica, fiebre hemorrágica, meningoencefalitis	África
Encefalitis de la Crosse	Aedes	Roedores	Rural, suburbana	Fiebre sistémica, meningoencefalitis	Norteamérica
Encefalitis de California	Aedes, Culex	Roedores	Rural	Fiebre sistémica, meningoencefalitis	Asia, Europa, Norteamérica

Cuadro II. Alfavirus asociado con enfermedad reumática.⁴

Virus	Periodo de incubación (rango)	Asintomáticos (%)	Frecuencia de síntomas (%)	Otros síntomas (% frecuencia)	Ocurrencia
Chikungunya	2-6 días (2-12)	5-18	Fiebre: 90 Rash: 40-50 Mialgia: 90 Artralgias o artritis: > 95	Fatiga, tenosinovitis, cefalea, náusea, edema, vómito, conjuntivitis, sangrado ocasional de encías y epistaxis	Grandes epidemias esporádicas
Río Ross	7-9 días (3-21)	55-75	Fiebre: 20-60 Rash: 40-60 Mialgia: 40-80 Artralgias o artritis: 80-100 (3-6 meses)	Fatiga (> 50), fotofobia, cefalea, linfadenopatía y, rara vez, encefalitis	Media de 4,000 casos por año en Australia
Bosque Barmah	7-9 días	Desconocido	Fiebre: 50 Rash: 40-60 Mialgia: 50-80 Artralgias o artritis: 70-95	Letargia (90) y cefalea (60)	Media de 1,000 casos por año en Australia
Sindbis	2-10 días	Muy común	Fiebre: 15-40 Rash: 90 Mialgia: 50 Artralgias o artritis: 95	Fatiga (60), cefalea (40), náuseas (13) y vértigo (16)	
O'nyong-nyong	Desconocido	Desconocido	Fiebre: 80-100 Rash: 70-90 Mialgia: 70 Artralgias o artritis: 60-100	Cefalea (83), prurito (71), linfadenopatía (45%), ojos rojos (45) y sangrado de encías (3)	Epidemias raras
Mayaro	Desconocido	8	Fiebre: 100 Rash: 30-50 Mialgia: 75 Artralgias o artritis: 50-90	Cefalea (60-100), edema (58), dolor retroocular (40-60), vértigo (25), anorexia (22), náusea (18), adenopatías (17%), vómito (4-14), diarrea (9), sangrado de encías (4.5)	

especie hospedera. Estos virus se clasifican de manera antigénica, de acuerdo con su reactividad cruzada en las pruebas de inhibición de la hemoaglutinación o neutralización, en siete complejos: virus del bosque Barmah y del río Ross (Oceanía), virus o'nyong-nyong y del bosque Semliki (África), virus mayaro (América del Sur), *Sindbis* y tipo *Sindbis* (África, Asia, Escandinavia y Rusia) y el virus de la fiebre chikungunya. Comúnmente se refiere a los alfavirus como virus del «Viejo» y del «Nuevo» Mundo. Estos dos grupos toman distintos caminos de interacción recíproca con sus respectivos hospederos y difieren en su patogenicidad, tropismo celular y tisular, citotoxicidad e interferencia con la respuesta inmune inducida. Los virus del Viejo Mundo se relacionan con enfermedades reumáticas en humanos, mientras que los del Nuevo se asocian con encefalitis potencialmente mortales en América e incluyen a los virus de las encefalitis venezolana y equinas del este y del oeste.^{4,8}

Estos virus se encuentran distribuidos alrededor del mundo. Esta distribución se ha incrementado como consecuencia de la presencia de viajeros internacionales de zonas endémicas a no endémicas, desarrollo económico, cambios en los vectores (mosquitos), así como la naturaleza potencial explosiva de las epidemias.⁴

El ciclo vital de los alfavirus se esquematiza en la figura 1.⁵

Virus chikungunya (VCHIK)

Este virus es autóctono de algunos países de África tropical, el sudeste asiático, algunas islas del Océano Índico y Filipinas. El nombre originario de «chikungunya» proviene del dialecto makonde y significa «hombre que camina encorvado», haciendo referencia a la postura torcida de los pacientes infectados que padecen severo dolor articular.^{9,10}

Se trata de un virus con un diámetro aproximado de 70-100 nm, esférico, envuelto con nucleocápside icosaédrica simétrica consistente en 240 copias de heterodímeros E2-E1 de membrana. De manera similar a otros alfavirus, su genoma consiste en una simple cadena de ARN de polaridad positiva no segmentado, de 11.8 kb de largo, y contiene dos marcos abiertos de lectura; codifica para cuatro proteínas no estructurales (nsP1, nsP2, nsP3 y nsP4) y el precursor de proteínas estructurales comprende una proteína de cápside (C), dos glicoproteínas superficiales de envoltura (E1 y E2) y dos pequeñas proteínas adicionales (E3 y 6K). Como se ha mencionado previamente, se ha involucrado a las glicoproteínas E1 y E2 en la mediación de la fu-

sión e interacción con los receptores del hospedero durante la infección, ya que la penetración celular está mediada por la interacción de glicoproteínas E2 con un receptor celular no identificado, seguida de endocitosis del complejo receptor-virión al interior de los compartimientos endosomales. La acidificación subsecuente de los endosomas «dispara» una serie de eventos que culminan con la activación de E1 y la reacción de fusión viral.^{3,9-13}

Este virus produce enfermedad febril en el hombre; sin embargo, la infección no es de alta letalidad y raramente se han reportado complicaciones severas. A pesar de ello, en el 2006, en la India, figuran 25 muertes atribuibles. Es incapacitante en la persona afectada por muchos días, se presenta en forma endémica y, a veces, como brotes.^{4,7,8}

Estudios filogenéticos del gen E1 del VCHIK han permitido, en primer lugar, agruparlo en tres distintos genotipos: asiático, africano central/este y africano del oeste; y en segundo lugar, identificar una mutación específica en un gen de la glicoproteína E1 de la envoltura viral (E1-Alanina226Valina o E1-A226V). Adicionalmente, estudios de laboratorio confirman que esta mutación E1-A226V incrementa la infectividad del virus y se asocia con mecanismos más eficientes de diseminación y transmisión, ya que ha permitido que el virus se adapte satisfactoriamente al *A. albopictus*, el cual es el vector principal de la mayoría de los brotes recientes.^{3,14-17}

Este virus es susceptible a la inactivación con etanol al 70%, hipoclorito de sodio al 1%, glutaraldehído al 2%, solventes lipídicos (éter y detergentes), desecación, así como a altas temperaturas (> 58 °C), y es relativamente estable a -40 °C.⁹

Diversos factores causales se han atribuido a la expansión del VCHIK en diversas partes del mundo:¹⁸

- Altos rangos de ataque asociados con la recurrencia de epidemias.
- Niveles altos de viremia (> 5 log 10 unidades/mL) asociados con infección en el huésped humano.
- Amplia distribución mundial del vector responsable de la transmisión.
- Adaptación viral a un nuevo mosquito vector (*A. albopictus*).

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El interés suscitado por el VCHIK en los últimos años se debe al aumento en el número y dimensión de algunos de los brotes que ha ocasionado.¹⁵

Figura 1. Ciclo de vida de los alfa-virus.

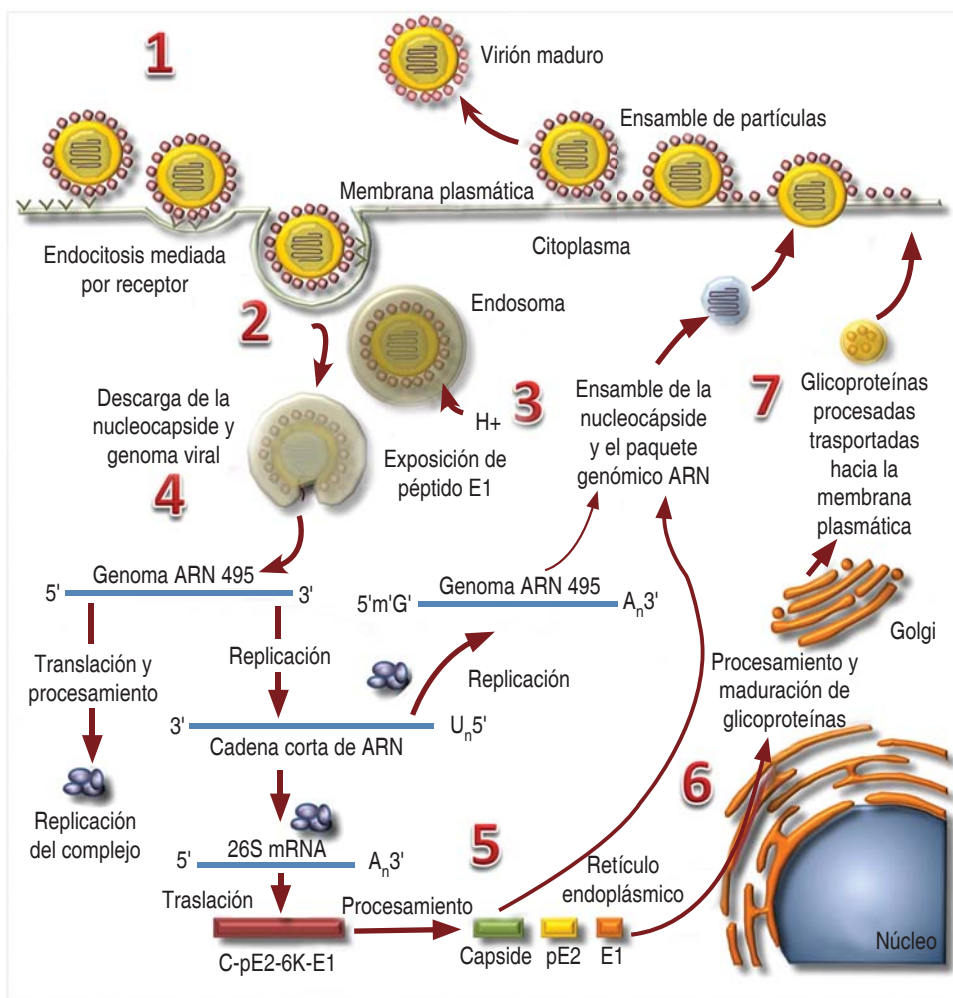
1) La replicación viral se inicia con el ataque de la envoltura viral a los receptores de la célula huésped (por ejemplo, ICAM3 de células específicas dendríticas conocidas como CD209 o SIGN de nodos linfáticos e hígado conocidas como CLEC4M, heparán sulfato, integrinas y lamininas han sido implicadas en este proceso).

2) Posteriormente, existe endocitosis de la partícula atacante y formación de endosoma (a partir de la fusión de la membrana de la célula blanco con la nucleocápside viral en el interior del citoplasma); es un mecanismo mediado por pH ácido.

3) Esta acidificación del medio conforma cambios en la envoltura viral, lo que provoca la exposición del péptido E1. 4) Posteriormente, existe liberación en el citoplasma del core y genoma viral.

Dos precursores proteicos no estructurales (nsPs) son traducidos del ARNm viral y hendidos en estos precursores, generando nsP1-nsP4; nsP1 está involucrado en la síntesis de la cadena negativa del ARN viral y tiene propiedades de nivelación de ARN; nsP2 libera ARN helicasa, actividad ARN trifosfatasa y proteinasa, está involucrada en el cierre de la transcripción de las células huésped; nsP3 es parte de la unidad replicasa, y nsP4 es la ARN polimerasa viral. Estas proteínas congregan la forma del complejo de la replicación viral, lo cual sintetiza una cadena completa ARN intermedia de sentido negativo. Esto sirve como plantilla para la síntesis tanto de ARN subgenómico (26S) y genómico (49S). El ciclo replicativo es rápido, lo cual toma alrededor de cuatro horas.

5) El ARN subgenómico maneja la expresión del precursor poliproteínico C-pE2-6K-E1, el cual es procesado por una autoproteolítica serin proteasa. La cápside es liberada y las glicoproteínas pE2 y E1 son generadas para futuro procesamiento. 6) pE2 y E1 son asociadas en el aparato de Golgi y son exportadas a la membrana plasmática. 7) El ensamble viral es promovido por la unión de la nucleocápside viral al ARN viral y el reclutamiento de las glicoproteínas de envoltura asociadas a la membrana. El ensamble de las partículas de alfavirus con un core icosaédrico, brotando en la membrana celular.^{5,8}



Las primeras evidencias de la existencia de esta enfermedad se remontan entre los años de 1770 a 1788 por David Blyon, quien describe epidemias clínicamente compatibles con esta enfermedad en la India y el sudeste de Asia.^{14,19}

Trabajos realizados en un brote ocurrido en una aldea en la meseta de Makonde en Tanganika (actualmente Tanzania) por Robinson y Lumsdem (1952-1953) lograron el aislamiento del virus de suero humano y de mosquitos de campo, lo que permitió el reconocimiento de esta enfermedad.¹⁶

Los primeros reportes clínicos del virus, así como de la asociación entre la infección con VCHIK y afectación del sistema nervioso central, ocurrieron entre 1962 y 1964 en Tailandia.^{2,20}

En Senegal, tres epidemias de fiebre chikungunya fueron reportadas en 1966, 1982 y 1996. Entre 1960 y 2003 existen reportes que el virus reemergió y se diseminó en el sudeste asiático.¹

Entre los años 2005 y 2007 se reportaron más de 500,000 personas infectadas.¹⁶

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció en el año 2006 1.38 millones de casos y 56,365 casos sospechosos en el 2007. En el 2008, el *US National Institute of Allergy and Infectious Diseases* clasificó a este virus como «patógeno prioritario categoría C».⁸

La inevitable llegada del virus a América sucedió el 5 de diciembre de 2013, cuando se reportó el primer caso autóctono en la Isla de San Martín.²¹

La Organización Panamericana de la Salud (OPS), de diciembre de 2013 hasta la semana 22 de 2014, cita 103,018 casos sospechosos, de los cuales 4,406 han sido confirmados en 18 países de la región de las Américas (*cuadro III*).¹⁵⁻¹⁹

Vectores

Se ha documentado que este virus se encuentra en la naturaleza mediante un doble ciclo distinto de transmisión: «selvático-enzootico», que afecta a primates y mosquitos, y «urbano endémico/epidémico», entre humanos y mosquitos. El virus generalmente se mantiene en el ciclo zoonótico, el cual involucra ciclos de transmisión selváticos y urbanos.¹¹

Los vectores de transmisión son *Aedes aegypti* (principal vector transmisor) y *Aedes albopictus* (vector secundario), principalmente en la época húmeda. En Asia y en la región del Océano Índico, la mayoría de los vectores del VCHIK son *A. aegypti* y *A. albopictus*, mientras que en África, la transmisión del virus es a través de un amplio rango de especies *Aedes* (*furcifer*, *vittatus*, *fulgens*, *luteocephalus*, *diazieli*, *vigilax*, *camptorhynchites*). También han sido involucrados mosquitos *Culex annulirostris*, *Mansonia uniformis* y *anopheles*, ocasionalmente.^{5,22}

A. albopictus es un buen vector viral, sobrevive en ambientes rurales y urbanos, y fue, probablemente, primero zoonótico y progresivamente comenzó a ser antropológico; su vida es relativamente larga (4-8 semanas); su radio de vuelo es de 400-600 metros y puede infectar satisfactoria-

mente a humanos y animales porque es agresivo y diurno. Los huevos de este mosquito son altamente resistentes y pueden permanecer viables a través de la estación seca, desarrollándose las formas larvarias a adultos durante la temporada de lluvia.^{8,22}

En la India, el portador dominante del VCHIK es el *A. aegypti*, porque permanece mayormente confinado en aguas frescas recolectadas en ambientes urbanos y semiurbanos.²²

Reservorios

Los humanos comenzaron a servir como reservorios del VCHIK durante los periodos de epidemia. Fuera de estos periodos, los mayores reservorios son monos, roedores, pájaros y otros vertebrados. Los animales desarrollan viremia pero no producen manifestaciones físicas; sin embargo, en monos con inmunidad baja pueden ocurrir erupciones en la piel.²²

Distribución geográfica

El rango geográfico del VCHIK es mayormente en África, Asia y Australia (*figura 2*). En por lo menos 18 países en Asia, Europa y América del Norte se han reportado casos importados de fiebre VCHIK, y en algunos de ellos han desarrollado transmisión autóctona local del virus.^{18,22}

Prevalencia

Durante los últimos 50 años, numerosas reemergencias del VCHIK han sido documentadas tanto en África como en Asia. Como sucede con todos los arbovirus, las afecciones con el VCHIK comienzan durante la temporada de lluvia, cuando la densidad del vector es alta. Datos disponibles sugieren que el VCHIK puede ser tanto endémico como epidémico. Esquemáticamente, la forma endémica parece afectar mayormente la zona rural de

Cuadro III. Definición de casos de VCHIK.¹⁵

Caso sospechoso	Toda persona con fiebre y artritis de comienzo agudo o artralgias severas, con residencia o visitas a áreas con transmisión de VCHIK dos semanas previas al inicio de los síntomas o ser contacto de un caso confirmado
Caso confirmado	Todo caso sospechoso con resultado positivo a VCHIK mediante alguna de las siguientes técnicas: • Aislamiento viral • Detección de ARN mediante RT-PCR • Detección de IgM • Aumento de cuatro veces el título de anticuerpos
Caso descartado	Todo caso en el que no se demuestra evidencia de VCHIK por técnicas de laboratorio avaladas

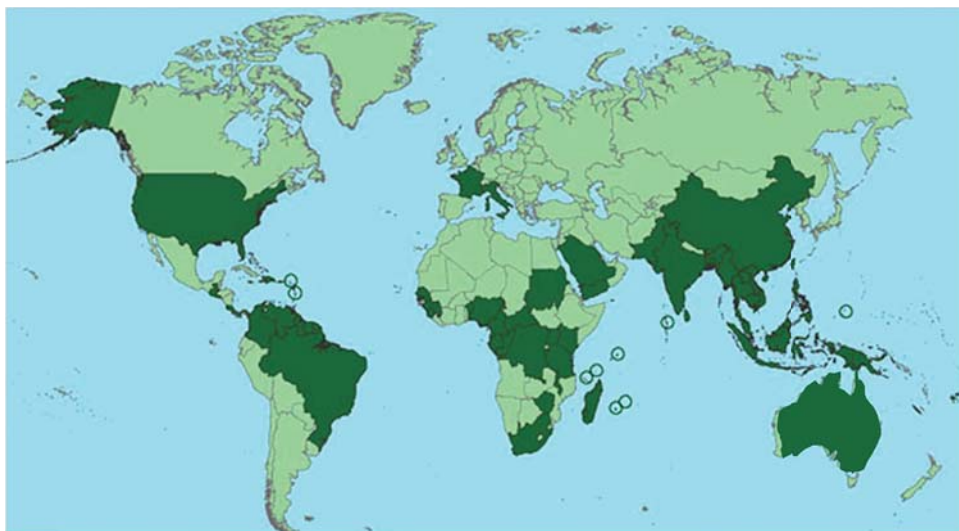


Figura 2.

Transmisión local actual del VCHIK.

África, ya que existe un amplio rango de transmisión continua, de especies de vector y reservorios, una amplia población inmune, así como pequeñas erupciones rurales o casos esporádicos. En esta situación, el virus puede ser descubierto fortuitamente en estudios serológicos. En contraste, las formas epidémicas tienden a ser asiáticas y urbanas; son transmitidas por dos vectores (*A. aegypti* y *A. albopictus*) a población con inmunidad débil. En estas formas, la enfermedad se caracteriza por rangos de ataques abruptos y masivos con amplio rango de ataque. Los picos epidémicos declinan gradualmente a medida que se incrementa en proporción la población que desarrolla inmunidad. Las epidemias del VCHIK probablemente ocurrieron antes de que el virus fuera descubierto y probablemente fueron confundidas con infecciones del virus del dengue, o'nyong-nyong o Sindbis.²²

La incidencia máxima estimada de infección severa por VCHIK, de acuerdo con los datos obtenidos en la última epidemia, fue de 34 casos por 200,000 habitantes (< 0.02%).²²

Las epidemias mayores aparecen y desaparecen cíclicamente, usualmente con un rango de periodo inter-epidemias de 2 a 20 años.^{5,8,23}

Manifestaciones clínicas

La transmisión de este virus, como se ha mencionado, ocurre a través de la picadura de mosquitos infectados. Siguiendo la transmisión, VCHIK replica en la piel y entonces se disemina, probablemente a través de la sangre, al hígado y articulaciones. El periodo de incubación extrínseco (en el vector) tiene una duración de 10 días, mientras

que el intrínseco (en el humano, posterior a la picadura) es de 1 a 12 días (promedio, 3 a 7 días). Entre 3 y 28% de las personas infectadas son asintomáticas.^{5,14,16,18}

Las manifestaciones clínicas pueden dividirse en las siguientes fases:

Aguda: aparece, de manera abrupta, fiebre (38.9-40 °C, la cual puede ser bifásica, durar desde varios días hasta dos semanas y suele autolimitarse), dorsalgia, mialgias y artralgias (afectan a 73 al 80% de los pacientes y se presentan usualmente de manera simétrica y errática, con recaída, es incapacitante y raramente afecta a niños), que pueden persistir por cuatro meses (33% de los casos), por 20 meses (15%) o por tres a cinco años (10%), siendo los más afectadas, por orden de frecuencia: carpo, tobillo, rodilla y articulaciones pequeñas de manos y pies; se ha sugerido que las artralgias están mediadas por complejos inmunes. Las afecciones a piel están presentes en el 40-50% de los casos y aparecen entre dos y tres días después de los síntomas iniciales. Diversas publicaciones reportan el *rash* como otro síntoma común; éste se presenta después y es típicamente un exantema maculopapular (a veces sólo macular) distribuido en tronco, extremidades, palmas de las manos, plantas de los pies y cara. Otras manifestaciones cutáneas incluyen eritema nasal, pigmentación tipo peca sobre el área centrofacial, pigmentación flagelar en cara y extremidades, aftas múltiples tipo úlceras sobre el escroto, área crural y axila, linfodema en distribución acral (bilateral/unilateral), múltiples manchas equimóticas, lesiones vesiculobulosas en niños, hemorragia subungueal, fotourticaria, urticaria

acral y, raramente, se ha descrito síndrome petequial con prueba de torniquete positiva. Dentro de las manifestaciones oculares, la iridociclitis y la retinitis (duración de 6 a 8 semanas) son las más comunes, mientras que la epiescleritis es la menos común; sin embargo, todas las manifestaciones oculares tienen un curso benigno con resolución completa y preservación de la visión. Otros síntomas adicionales que pueden presentarse en esta etapa incluyen cefalea, fatiga, náusea, vómito, conjuntivitis y adenopatía cervical. Dentro de las anomalías sanguíneas, se presentan leucopenia, trombocitopenia, mientras que los niveles de enzimas hepáticas, velocidad de eritrosedimentación y de proteína C reactiva pueden estar en niveles normales o moderadamente elevados. La carga viral puede alcanzar 10^8 partículas virales/mL de sangre y las concentraciones plasmáticas de interferón están en un rango de 0.5-2 ng/mL, acompañadas de una robusta inducción de otras quimo- y citoquinas proinflamatorias. Los estudios radiográficos típicamente son normales o muestran inflamación articular discreta, lo que es consistente con el dolor articular.^{5,8,9,14,16,18,22,24}

Subaguda: se caracteriza por la reaparición de poliartritis distal a los dos o tres meses de terminada la fase aguda, además de presentarse tenosinovitis hipertrófica subaguda de muñecas y tobillos. Algunos pacientes pueden presentar síndrome de Raynaud transitorio.¹⁶

Crónica: esta etapa se define cuando los síntomas se mantienen por más de tres meses y pueden permanecer durante un año o más, siendo el síntoma más frecuente la artralgia inflamatoria persistente en las articulaciones afectadas en la etapa aguda. Los factores de riesgo para las formas crónicas son presentación del cuadro agudo en menores de 5 y mayores de 65 años, de manera severa, y enfermedades articulares subyacentes. Como ya se ha mencionado previamente, existen reportes de estudios realizados que indican que 12 a 18% de los pacientes infectados persisten con síntomas hasta tres años después de contraer la enfermedad. Un estudio encontró que cuatro de cinco pacientes con síntomas crónicos articulares fueron haplotipo tisular HLA-B27, lo que sugiere una posible asociación genética con la sintomatología articular prolongada.^{16,18}

Manifestaciones atípicas: se han descrito meningoencefalitis, encefalopatía, convulsiones, neuropatía, síndrome de Guillain Barré, síndrome cerebeloso, paresia, parálisis, neuritis óptica, retinitis, uveítis, miocarditis, pericarditis, insuficiencia cardíaca, arritmias, nefritis, hepatitis, insuficiencia renal aguda e insuficiencia respiratoria.^{16,18-20}

El papel tanto de la inmunidad innata como adquirida ha sido propuesto; sin embargo, los mecanismos que

controlan la replicación, diseminación y eliminación viral, así como la severidad aguda y crónica de la enfermedad, permanecen pobremente definidos.¹¹

También se ha documentado la transmisión a través de la exposición con sangre infectada, lo cual sugiere que la infección VCHIK mediante la transfusión de productos sanguíneos es posible.¹⁸

Diseminación viral y tropismo celular y tisular

Siguiendo a la inoculación intradérmica mediante un mosquito infectado, VCHIK entra directamente a los capilares subcutáneos, donde inicia su replicación rápidamente infectando células susceptibles en la piel, así como macrófagos o fibroblastos y células endoteliales (fase intradérmica). Esta replicación viral local es menor y de corta duración y probablemente inicia el transporte de virus a órganos linfoides secundarios cercanos al sitio de la inoculación, infectando nuevamente células susceptibles. Los virus, una vez en el sistema circulatorio (fase sanguínea), se diseminan rápidamente, alcanzando diversos órganos blanco, incluyéndose hígado, músculo, articulaciones e, incluso, el cerebro (*figura 3*). En estos tejidos, la infección está asociada con marcada infiltración de células mononucleares, incluyendo macrófagos. Los eventos patológicos asociados con la infección tisular son principalmente subclínicos en el hígado (apoptosis de hepatocitos) y órganos linfoides (adenopatía); sin embargo, la infiltración de células mononucleares y la replicación del virus en músculo y articulaciones da como resultado, como se ha mencionado anteriormente, dolor intenso. Experimentos en cultivos celulares han demostrado que el virus replica en varias células adherentes humanas, tanto en líneas celulares como células primarias epi- y endoteliales, fibroblastos y, en menor medida, en monocitos derivados de macrófagos, mientras que, en contraste a lo que ocurre en las células adherentes, las células B y T no son susceptibles a la infección *in vivo*. El VCHIK también replica en células satelitales musculares, pero no en miotubos diferenciados. Como sucede con los alfavirus, VCHIK es altamente citopático en cultivo de células humanas e infecta células rápidamente, ocasionando muerte celular apoptótica. Este patrón de replicación probablemente es la propiedad patológica del virus.^{5,8}

VCHIK inicialmente se encuentra en fibroblastos musculares, articulares y de la piel, así como en las capas de tejido epi- y endotelial de diversos órganos, incluyendo hígado, bazo y cerebro. Infección persistente ocurre en macrófagos esplénicos y en células endoteliales que cubren los sinusoides hepáticos.⁸

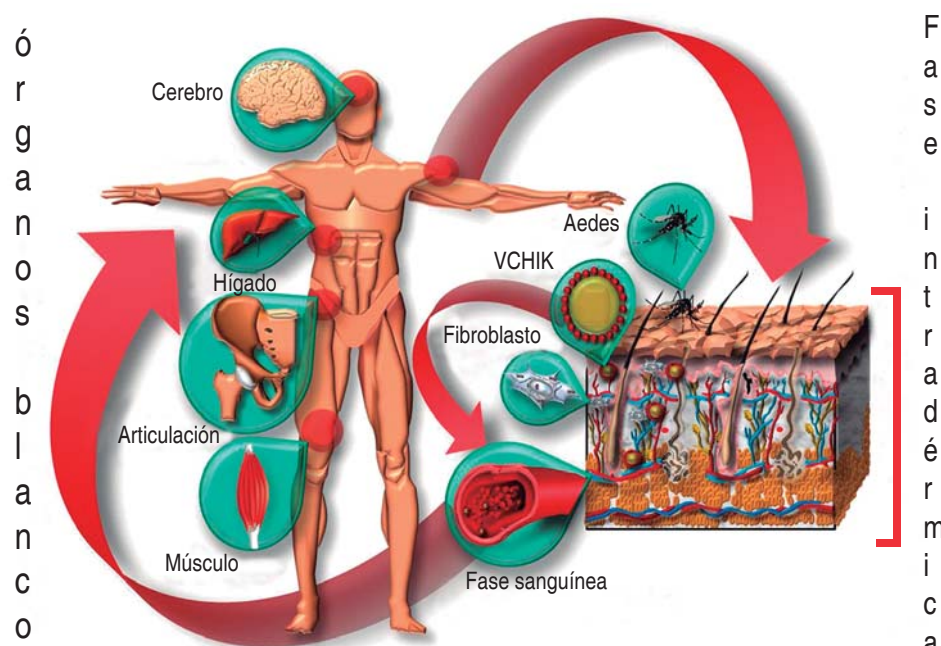


Figura 3.

Representación esquemática de la diseminación del VCHIK a diferentes tejidos y órganos en humanos.^{5,8}

Complicaciones

Por regla, esta enfermedad se autolimita; sin embargo, las causas mayores de mortalidad se deben a deshidratación severa, desequilibrio electrolítico e hipoglucemia. El rango de mortalidad se ha estimado de 1 en 1,000 casos. La mayor mortalidad ocurre en neonatos y en adultos mayores y/o con condiciones agregadas.^{8,24}

Otras complicaciones son desórdenes hemorrágicos como causa de trombocitopenia, complicaciones neurológicas (meningoencefalitis, paresia de miembros y trastornos del lenguaje), descompensación cardiovascular, neumonía, falla respiratoria y muerte.¹⁰

En mujeres embarazadas, existe el riesgo de transmisión vertical madre-hijo en el 50% de los casos. La transmisión intraparto resulta en complicaciones neonatales, incluyendo neurológicas, hemorrágicas y enfermedad miocárdica; sin embargo, no se han reportado abortos cuando la infección ocurre en el primer trimestre del embarazo.¹⁸

Control inmune de VCHIK

Control del VCHIK mediante inmunidad innata: Se considera la primera barrera contra el ataque del virus, ya que inicia la inhibición de la replicación viral mediante mecanismos citolíticos y no citolíticos. Trabajos de los últimos 50 años han definido al interferón (IFN) tipo I como

el centro del control de la infección viral. La producción de IFN tipo I es iniciado por el patrón de receptores de reconocimiento (PRR). Dos tipos de PRR que reconocen los patrones moleculares asociados al patógeno (PAMPs) han sido identificados: receptores tipo peaje (TLR, los cuales se localizan en la membrana plasmática o en el compartimento endosomal) y ácido retinoico de receptor tipo gene I (RLR, los cuales se localizan en el citoplasma). TLR comprende 11 proteínas transmembrana, seis de las cuales (TLR2, TLR3, TLR4, TLR7, TLR8 y TLR9) se sabe que están involucrados en la inmunidad antiviral. Se ha demostrado que la infección con VCHIK estimula la producción de IFN- α , interleucinas (IL-4 e IL-10) e IFN- γ , lo que sugiere la obligación de la inmunidad adaptativa.^{3,6}

Respuesta inmune adaptativa: Hasta ahora, el pequeño esfuerzo para entender las secuelas de la infección crónica con VCHIK y el papel del sistema inmune adaptivo (inmunidad humoral y mediada por células) para la protección de subsecuente reinfección ha sido importante y relevante para el desarrollo de vacunas. Un estudio demostró que el suero proveniente de donadores en fase convaleciente contiene inmunoglobulinas neutralizantes específicas contra VCHIK. Un marcado efecto de la infección con VCHIK es la linfopenia aguda, la cual puede ser debida a la migración de linfocitos hacia los tejidos, lo que sugiere que los linfocitos no son cruciales para la inmunidad durante la infección aguda, por lo que el arma innata de la respuesta inmune es suficiente para clarificar

la infección en humanos. Estudios mediante citometría de flujo han confirmado que en los estadios tempranos de la infección hay presencia de linfocitos T CD8+, mientras que en estadios tardíos, la respuesta se da por linfocitos T CD4+. La inducción de monocitos-macrófagos es la responsable de iniciar infección en otros sitios corporales y, en consecuencia, puede contribuir al desarrollo de manifestaciones clínicas (figuras 4 y 5).^{5,8}

Desarrollo de vacuna: La iniciativa para estimular la inmunidad protectora como una estrategia para prevenir la infección de VCHIK en humanos comenzó al inicio de la década de los 70. Las recientes epidemias han renovado el esfuerzo de desarrollar una vacuna; sin embargo, a la fecha sólo existen preparaciones en fase de investigación en modelos animales principalmente.⁸

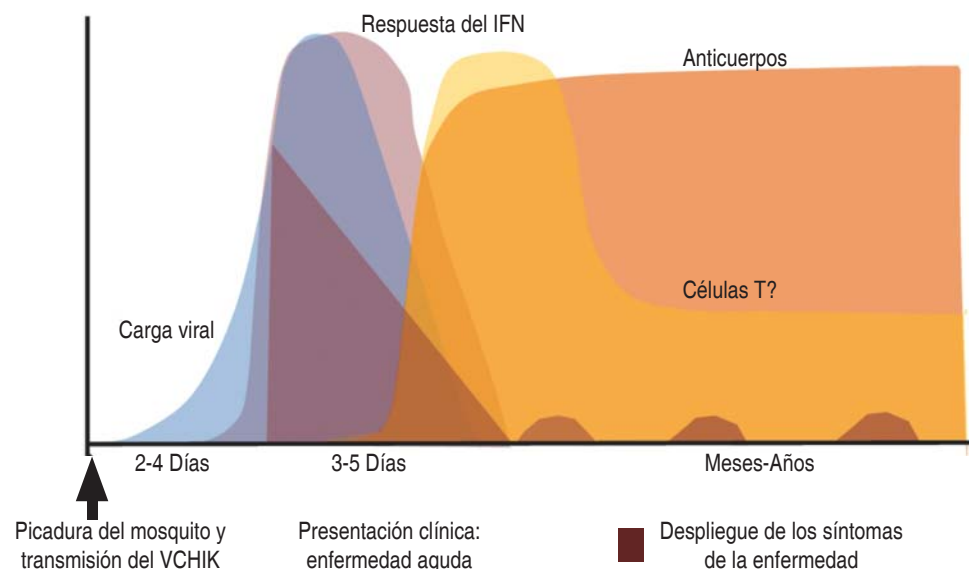


Figura 4.

Patogénesis de la infección con VCHIK. Posterior a la transmisión por la picadura del mosquito, los individuos infectados experimentan un cuadro agudo de la enfermedad. La sintomatología de la enfermedad coincide con elevados títulos virales, lo que activa la respuesta inmune innata. El sello característico es la producción de INF tipo 1. Posteriormente, los pacientes clarifican al virus aproximadamente una semana después de la infección, y solamente en esta etapa existe evidencia de inmunidad adaptativa específica contra VCHIK.⁸

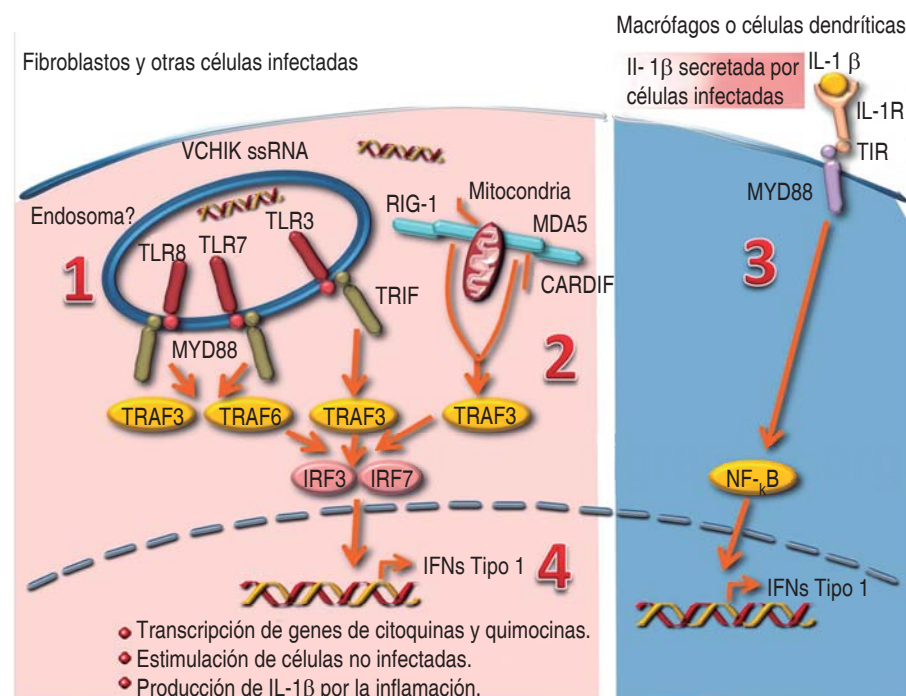


Figura 5.

Control de la inmunidad innata del VCHIK. 1) Los receptores TLR3, TLR7, TLR8 y RLR activan una cascada de señales que lleva a la activación de IFN tipo 1 y la transcripción de quimioquinas y citoquinas. 2) Evidencias recientes sugieren que la producción de IFN1 por fibroblastos infectados y otros tipos celulares está regulada por la proteína adaptadora CARDIF (CARD). La inflamación también puede inducir la producción de IL-1β por células infectadas. 3) En un modelo experimental de ratón, fue dependiente de la diferenciación primaria del adaptador mieloide TLR a la proteína 88 (MYD88). Esto puede sugerir un posible papel de las TLR sobre las células hematopoyéticas. 4) Adicionalmente, MYD88 también actúa como un adaptador para el receptor de interleucina 1β, que puede ser activado por la secreción de IL-1β de células infectadas, induciendo IFN1 en células no infectadas.⁸

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de esta virosis puede ser clínico, epidemiológico y de laboratorio. Sin embargo, la confirmación por laboratorio es crucial, porque los casos pueden no ser distinguidos de otros padecimientos con manifestaciones similares como son dengue, infecciones por otros alfavirus, enfermedades articulares y malaria. La interpretación de los hallazgos del laboratorio depende de los conocimientos que se tengan sobre la cinética de la viremia y la respuesta a ésta por parte de los anticuerpos. Para el diagnóstico por laboratorio (*figura 6*), puede ser confirmada mediante la detección del virus, ARN viral o anticuerpos específicos contra VCHIK en muestras de pacientes. Históricamente, esta infección fue diagnosticada con base en la serología, pero con el advenimiento de numerosas técnicas moleculares, el ARN viral puede ser fácilmente detectado en suero obtenido durante la fase aguda de la infección.

Dentro de las metodologías actualmente disponibles para el diagnóstico tenemos:^{5,18}

- A) Aislamiento viral: se realiza mediante el uso de muestras de suero obtenidas en fase aguda (antes de los ocho días del inicio de la enfermedad) o en mosquitos de campo, y se basa en la inoculación de cultivos celulares de mosco, mamíferos o de ratón.^{16,18,21}
- B) Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR): se utiliza durante la fase virémica inicial y, por lo tanto, se recomienda para la confirmación de casos del primero al séptimo día de la aparición de los síntomas.^{5,16,22}
- C) Pruebas serológicas: estas pruebas se basan en la determinación de la respuesta inmune específica (fase aguda o convaleciente) contra la infección por VCHIK

y, por lo tanto, se pueden detectar anticuerpos IgM e IgG. IgM raramente es detectada después de un año de presentada la infección, mientras que la IgG específica aparece tan pronto aparecen los anticuerpos IgM (2-3 días) y perdura por varios años. Es importante señalar, sin embargo, que estas técnicas poseen sensibilidad y especificidad pobres, ya que existe la posibilidad de resultados falsos-positivos debido a reactividad cruzada con dengue u otros arbovirus:^{5,16,21,25}

- 1) Captura de anticuerpos IgM mediante técnica EIA: es positiva entre el segundo y sexto día de iniciada la enfermedad y persiste hasta tres meses, ya que pasado este tiempo, ya no es detectable. Su sensibilidad es de 93% y su especificidad, de 95%.^{9,22}
- 2) Determinación de IgG mediante técnica EIA: es positiva en muestras convalecientes y persiste durante muchos años.^{15,18,21}
- 3) Otras técnicas disponibles:
 - Inhibición de la hemoaglutinación.
 - Fijación del complemento.
 - Microneutralización.
 - Inmunofluorescencia indirecta (IFA).
 - Prueba de neutralización por reducción de placas, la cual se considera el «estándar de oro» para la confirmación de las pruebas serológicas; sin embargo, su mayor problema es que requiere la utilización de virus vivo, por lo que se requiere un laboratorio nivel de bioseguridad 3.^{15,18,21}

Diagnóstico diferencial

La infección con VCHIK generalmente se confunde con dengue debido a que ambas presentan fiebre elevada y mialgias en personas que viven o retornan de áreas tropicales. Adicionalmente, ambos virus son transmitidos por la misma especie de mosquito y pueden coexistir

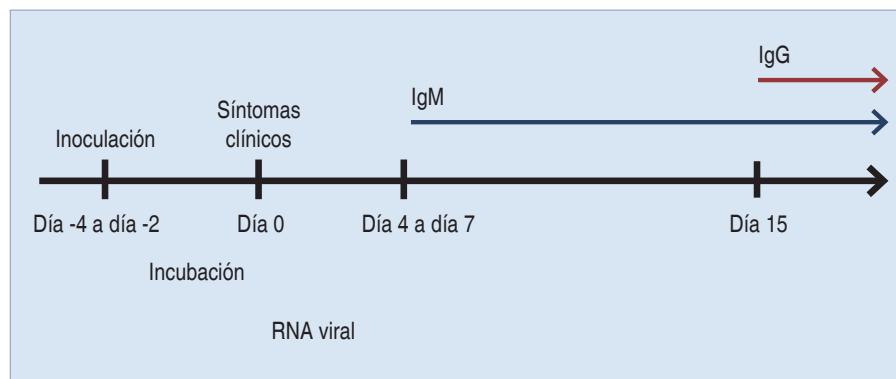


Figura 6.

Diagnóstico biológico de chikungunya.²²

dejando una infección dual, así como epidemias. Sin embargo, a pesar de la similitud de las formas clínicas, las artralgias prominentes y prolongadas son más consistentes en VCHIK y la hemorragia es más común en el caso de infección con el virus del dengue. La prevalencia de signos y/o síntomas (*cuadro IV*) específicos puede ayudar a diferenciar entre ambas enfermedades, especialmente cuando no se tienen disponibles las pruebas diagnósticas de laboratorio.¹⁷

Otras enfermedades con las cuales se debe hacer diagnóstico diferencial son:

- Malaria (las artralgias prominentes hacen la diferencia).
- Leptospirosis.
- Infección con el virus o'nyong-nyong (esta enfermedad se encuentra limitada a algunos países africanos y la adenopatía cervical es más prominente).
- Fiebre reumática.
- Artritis reumatoide juvenil.

TRATAMIENTO

Es limitado debido a que aún no existen vacunas o antivirales para la prevención o tratamiento de la infección con VCHIK; sin embargo, estudios *in vitro* y datos clínicos limitados sugieren el papel de ciertas drogas como cloroquina, aciclovir, ribavirina, interferón- α como útiles para el manejo de la enfermedad. Por lo tanto, el tratamiento es sólo sintomático, con analgésicos (no salicilatos), antipiréticos, agentes antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno, naproxeno, acetaminofén o paracetamol) y mantenimiento general con hidratación intravenosa, de ser necesario. Esteroides han sido

utilizados ocasionalmente, pero su eficacia no ha sido significativa. Inmunizaciones pasivas con IgGs humanas provenientes de pacientes infectados con VCHIK han mostrado ser protectoras en ratones. Como una alternativa, más anticuerpos humanos monoclonales específicos pueden ser utilizados. Diversas estrategias de vacunas han sido utilizadas: 1) virus inactivados; 2) virus vivos atenuados y 3) proteínas recombinantes o partículas tipo virus.^{5,6,16,18,22}

CONCLUSIONES

En los últimos años, han surgido o resurgido multitud de enfermedades virales zoonóticas en diferentes zonas del planeta, con gran repercusión en la salud pública. Las enfermedades virales emergentes y reemergentes se definen como aquellas no detectadas hasta el momento en una población o área geográfica concreta, o bien, aquellas que experimentan un aumento exponencial en incidencia o en rango geográfico en forma de epidemia o brote. Para que una nueva enfermedad viral progrese en una nueva región y pueda considerarse como emergente, ambos, vector y virus, han de ser capaces de persistir y multiplicarse eficazmente en el nuevo ambiente.²⁶

La fiebre chikungunya es un problema global de salud pública y diversos brotes han ocurrido en los últimos 50 años en Asia, África y, actualmente, en Europa y América.⁶

Desde su reemergencia, la intensidad de la infección se ha incrementado cada año, con un rango de ataque del 45-63% en diversas áreas durante los brotes.²⁵

Ante este panorama... ¿estamos realmente preparados para afrontar y, en su caso, evitar la propagación de esta infección en nuestro país?

Cuadro IV. Comparación de las formas clínicas de la fiebre por VCHIK y dengue.¹⁷

Formas clínicas	Infección VCHIK	Infección dengue virus
Fiebre (> 38.9 °C)	+++	++
Mialgias	+	++
Artralgias	+++	+/-
Cefalea	++	++
Rash	++	+
Discrasias hemorrágicas	+/-	++
Shock	-	+/-
Leucopenia	++	+++
Neutropenia	+	+++
Linfopenia	+++	++
Trombocitopenia	+	+++

REFERENCIAS

1. Diallo M, Thonnon J, Traore-Lamizana M, Fontenille D. Vectors of Chikungunya virus in Senegal: current data and transmission cycles. *Am J Trop Med Hyg.* 1999; 60 (2): 281-286.
2. Bueno-Marí R, Jiménez-Peydró R. Situación actual en España y eco-epidemiológica de los arbovirus transmitidos por mosquitos culícidos (Diptera: Culicidae). *Rev Esp Salud Pública.* 2010; 84: 253-269.
3. Tsetsakin-Konstantin A, McGee-Charles E, Higgs S. Chikungunya virus adaptation to *Aedes albopictus* mosquitoes does not correlate with acquisition of cholesterol dependence or decreased pH threshold for fusion reactivation. *Virology Journal.* 2011; 8: 376-387.
4. Suhrbier A, Jaffar-Bandjee MC, Gasque P. Arthritogenic alphaviruses-an overview. *Rheumatology.* 2012; 8: 420-429.
5. Caglioti C, Lalle E, Castilletti C, Carletti F, Capobianchi MR, Bordin L. Chikungunya virus infection: an overview. *New Microbiologica.* 2013; 36: 211-227.
6. Bettadapura J, Herrero-Lara J, Taylor A, Mahalingam S. Approaches to the treatment of disease induced by chikungunya virus. *Indian J Med Res.* 2013; 138: 762-765.
7. Simizu B, Yamamoto K, Hashimoto K, Ogata T. Structural proteins of chikungunya virus. *J Virol.* 1984; 51 (1): 254-258.
8. Schwartz O, Matthews LA. Biology and pathogenesis of chikungunya virus. *Nature.* 2010; 8: 491-500.
9. Chikungunya virus. *Transfusion.* 2009; 49 (suppl.): 59-61S.
10. Gläsker S, Lulla A, Lulla V, Couderc T, Drexler JF, Lijeström P et al. Virus replicon particle based chikungunya virus neutralization assay using Gaussia luciferase as readout. *Virology Journal.* 2013; 10: 235-244.
11. Yiu-Wing K, Fok-Moon L, Teck-Hui T, Lee WW, Simarmata D, Sumitro H et al. Early neutralizing IgG response to chikungunya virus in infected patients targets a dominant linear epitope on the E2 glycoprotein. *EMBO Mol Med.* 2012; 4: 330-343.
12. Eckels-Kenneth H, Harrison-Venton R, Hetrick-Frank M. Chikungunya virus vaccine prepared by tween-ether extraction. *Applied Microbiology.* 1970; 19 (2): 321-325.
13. Sam IC, Kamarulzaman A, Ong GSY, Veriah RS, Ponnampalavanar S, Chan YF et al. Chikungunya virus-associated death in Malaysia. *Tropical Biomedicine.* 2010; 27 (2): 343-347.
14. Farfán MA, Calbo-Torrencilla F, Pérez-de Pedro I. Fiebre importada por el virus de chikungunya. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008; 26 (6): 343-344.
15. Sánchez-Seco MP, Negredo AI, Puente S, Pinazo MJ, Schuffenecker I, Tenorio A et al. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009; 27 (8): 457-461.
16. Porta L. Fiebre chikungunya. Amenaza para la región de las Américas. *Salud Militar.* 2012; 31 (1): 25-33.
17. Apandi Y, Nazni WA, Noor-Azleen ZA, Vythilingam I, Noorazian MY, Azahari AH et al. The first isolation of chikungunya virus from non-human primates in Malaysia. *J Gen Mol Virol.* 2009; 1 (3): 35-39.
18. Staples JE, Breiman RF, Powers AM. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. *Clinical Infectious Diseases.* 2009; 49: 942-948.
19. Situación epidemiológica del virus chikungunya en América. Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica (Aviso Epidemiológico CONAVE/3/2014).
20. Murthy JMK. Chikungunya virus: the neurology. *Neurology India.* 2009; 57 (2): 113-115.
21. González TM, Mattar VS. Virus chikungunya in Colombia, a simple matter of time? *Rev MVZ.* 2014; 19 (2): 4045-4046.
22. Pialoux C, Gaüzère BA, Jauréguiberry S, Strobel M. Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. *Lancet Infect Dis.* 2007; 7: 319-327.
23. Barve S, Nanda S, Javadekar TB. Chikungunya fever: the resurgence and epidemiological pattern in western India. *National Journal of Medical Research.* 2013; 3 (2): 159-161.
24. Swaroop A, Jaqin A, Kumhar M, Parihar N, Jain S. Chikungunya fever. *JACM.* 2007; 8 (2): 164-168.
25. Shrinet J, Jain S, Sharma A, Singh-Shashi S, Mathur K, Rana V et al. Genetic characterization of chikungunya virus from New Delhi reveal emergence of a new molecular signature in Indian isolates. *Virology Journal.* 2012; 9: 100-107.
26. Busquets N. Globalización y enfermedades virales emergentes. *Virología.* 2010; 13 (10): 23-30.