



Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



## Revisión

### Alfavirus tropicales artritogénicos

Carla-Ruth Mejía y Rogelio López-Vélez\*

Unidad de Referencia Nacional para Enfermedades Tropicales, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España



#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del artículo:

Recibido el 17 de julio de 2016

Aceptado el 19 de enero de 2017

On-line el 30 de marzo de 2017

##### Palabras clave:

Artritis infecciosa

Artritis crónica

Alfavirus

##### Keywords:

Infectious arthritis

Chronic arthritis

Alphavirus

#### R E S U M E N

Los alfavirus tropicales tienen especial tropismo por el tejido osteoarticular. Los pacientes desarrollan cuadros crónicos reumatológicos similares a la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante. El prototipo es el virus *Chikungunya*, aunque otros virus menos conocidos en nuestro medio como *Sindbis*, *Ross River*, *Mayaro*, *O'nyong nyong* y *Barmah Forest* tienen un potencial para propagarse a través de vectores y causar cuadros reumatológicos crónicos.

Los movimientos poblacionales internacionales han aumentado el número de pacientes diagnosticados por estos virus tropicales en zonas no endémicas. Dado que pueden dejar secuelas y afectar la calidad de vida, es importante conocerlos. Los cambios en los ecosistemas han favorecido la expansión de mosquitos competentes, haciendo realidad el temor de transmisión local en el sur de Europa.

El objetivo de esta revisión es dar una aproximación clínica de los distintos alfavirus tropicales artritogénicos, especialmente de aquellos en los que la patología reumática crónica es más frecuente.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

#### Tropical arthritogenic alphaviruses

##### A B S T R A C T

Tropical alphaviruses have special tropism for bone and joint tissue. Patients can develop chronic rheumatic disorders similar to rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. The prototype is *Chikungunya* virus, although other lesser known viruses in our environment such as *Sindbis*, *Ross River*, *Mayaro*, *O'nyong nyong* and *Barmah Forest* viruses have the potential to be spread through vectors and cause chronic rheumatic disease.

International population movements have increased the numbers of patients diagnosed with these tropical viruses in areas in which they are not endemic. Since they can leave persistent symptoms and affect the quality of life of the patients, it is important that we be aware of them. Changes in ecosystems have favored the expansion of competent mosquitoes, making fears of local transmission in southern Europe a reality.

The objective of this review is to provide a clinical approach to the different arthritogenic tropical alphaviruses, especially those in which chronic rheumatic disease is more frequent.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

#### Introducción

Aunque los datos sobre la prevalencia de las enfermedades reumatológicas en regiones tropicales son escasos, parece que el número de casos de artritis reumatoide (AR), de espondiloartritis

y de enfermedades del tejido conectivo está en aumento a nivel mundial<sup>1</sup>.

Las enfermedades infecciosas son una causa importante de sintomatología osteoarticular. En la [tabla 1](#) se muestran los virus causantes de manifestaciones osteoarticulares y su distribución geográfica.

El parvovirus B19, el virus de la rubéola, el virus de la hepatitis A y ciertos arbovirus son causa frecuente de afectación articular, mientras que los virus respiratorios, los enterovirus, los virus de la

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [rogelio.lopezvelez@salud.madrid.org](mailto:rogelio.lopezvelez@salud.madrid.org) (R. López-Vélez).

**Tabla 1**  
Virus causantes de manifestaciones osteomioarticulares y su distribución geográfica

Virus	Distribución geográfica
Adenovirus	Mundial
Influenza	Mundial
Parainfluenza	Mundial
Hepatitis A, B, C	Mundial
Parvovirus B19	Mundial
CMV, VEB	Mundial
Varicela zóster	Mundial
HSV2	Mundial
Rubéola	Mundial
Parotiditis	Mundial
HIV	Mundial
HTLV-1	Mundial
Enterovirus	Mundial
Virus de la fiebre amarilla	África, América del Sur
Virus dengue	África, Asia, América Central-Caribe y Sur
Virus Chikungunya	África, Asia, América Central y Sur
Virus Barmah Forest	Australia
Virus Mayaro	América Sur
Virus O'nyong nyong	África
Virus Ross River	Australia
Virus Semliki Forest	África
Virus Sindbis	Europa Norte

familia herpes virus y el virus de la parotiditis son una causa rara de artritis. Cuadros de artralgiás son frecuentes en otras infecciones por flavivirus tropicales como el virus del dengue o el virus Zika. Durante la fase febril aguda por virus Zika hasta un 65% de los pacientes presentan artralgiás o artritis y ocasionalmente tumefacción de manos y tobillos. Estas se manifiestan solo durante un corto periodo de tiempo y generalmente de baja intensidad. Son varias las bacterias y hongos capaces de producir cuadros de artritis reactivas o incluso de cuadros graves y prolongados<sup>2</sup>.

Los alfavirus tropicales tienen especial tropismo por el tejido osteomuscular. Son arbovirus que pertenecen a la familia *Togaviridae*, y se clasifican en los asociados a meningoencefalitis del Nuevo Mundo y en los asociados a poliartrosis (tabla 2). Los reservorios de estos virus son por lo general animales silvestres y aunque el ser humano puede convertirse en reservorio, la transmisión es por mosquitos y la no vectorial de persona a persona es excepcional<sup>3</sup>.

La confluencia de varios factores en los últimos años ha permitido la diseminación de algunos virus tropicales que previamente estaban confinados a ciertas áreas geográficas específicas<sup>3</sup>. Quizás, los mayores determinantes hayan sido el crecimiento poblacional y el aumento de los desplazamientos internacionales, el intercambio comercial global y el cambio climático. Estamos frente a una globalización de las enfermedades tropicales, sobre todo aquellas transmitidas por mosquitos y como ejemplos paradigmáticos tenemos los virus del dengue, Chikungunya (CHIKV) y recientemente el virus Zika. Entre 2009 y noviembre de 2014, en la red española para

**Tabla 2**  
Vector, reservorio y su distribución geográfica de los *alphavirus*

Agente etiológico	-Vector -Reservorio silvestre	Distribución geográfica
Virus Barmah Forest (BFV)	-Aedes, Culex -Zorros	Australia y Nueva Zelanda
Virus Chikungunya (CHIKV)	-Aedes -Monos	África Oriental, Central (Gabón, Camerún, Angola) y del Sur, Europa del Sur, Asia Centro-meridional, Sudeste Asiático, América Central
Virus Mayaro (MAYV)	-Haemagogus -Monos	América Sur
Virus O'nyong nyong (ONNV)	-Anopheles -¿?	África Oriental
Virus Ross River (RRV)	-Aedes, Culex -Marsupiales	Oceanía
Virus Semliki Forest (SFV)	-Culex -Múltiples animales	África Central, Sur, Este
Virus Sindbis (SINV)	-Culex, Culiseta -Aves	África Oriental, África Sur, Europa, Australia

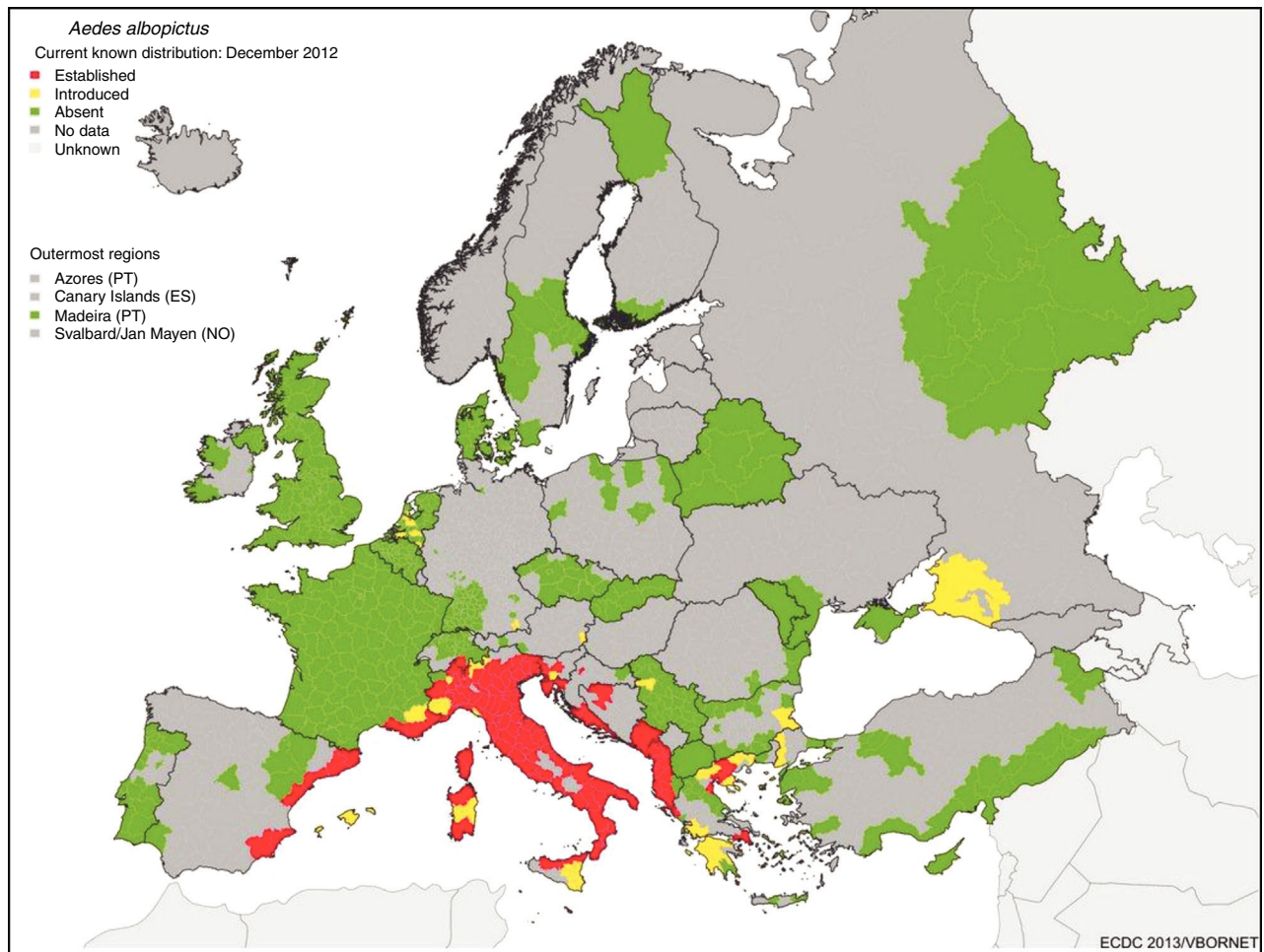
el estudio de las infecciones importadas por viajeros e inmigrantes se reportaron 136 casos de arbovirosis importadas y hasta julio de 2015 el número aumentó a 228 casos, siendo el virus del dengue la primera causa, seguido de CHIKV<sup>4</sup>.

El gran potencial de diseminación de estas enfermedades desde su nicho tropical a zonas templadas se debe a que hay vectores alternativos competentes ampliamente distribuidos por la geografía mundial. *Aedes albopictus* (*A. albopictus*) se detectó por primera vez en Europa (Albania) en 1979 y en España (San Cugat del Vallés) en 2004 y desde entonces se ha expandido por todo el sur de Europa. En la figura 1 se muestra el riesgo de transmisión por el establecimiento de *A. albopictus* en zonas templadas como en el sur de Europa.

Las manifestaciones clínicas causadas por estos agentes virales pueden confundirse con enfermedades reumatológicas clásicas por su curso prolongado, fluctuante e invalidante en algunos casos. El objetivo de esta revisión es la de una aproximación clínica a los distintos alfavirus tropicales artríticos, especialmente de aquellos en los que la patología reumática crónica es más frecuente.

### Fisiopatología

Después de la inoculación por la picadura del vector, el virus se disemina vía hematogena a través de los monocitos infectados hacia el bazo, el sistema linfático y el hígado. A diferencia de otros virus, infectan hueso, músculo esquelético, inserciones miotendinosas y cápsulas articulares. Recientemente se ha observado que el virus Ross River (RRV) es capaz de afectar a los osteoblastos ocasionando resorción ósea y que el virus Sindbis (SINV) es capaz de replicarse en el periostio y tendones de los huesos largos. En animales, se ha observado una diseminación al SNC (plexos coroideos, meninges, células ependimarias), pero se desconoce si infecta neuronas o endotelio cerebral. No infecta trofoblastos, lo que explica que la transmisión vertical sea solo durante el parto. Los tejidos diana infectados presentan una extensa infiltración de linfocitos, células NK, neutrófilos y macrófagos<sup>5</sup>. La patogenia de la enfermedad crónica se debe a la conjunción de una respuesta autoinmune a antígenos virales persistentes y a la presencia crónica del virus (o de sus productos) en las células diana, con la consecuente acumulación local de mediadores inflamatorios<sup>6</sup>. En el macrófago, el virus se replica y persiste, aun cuando la carga viral sea indetectable en sangre periférica. En macacos experimentalmente infectados por CHIKV se ha observado la presencia de antígenos virales y RNA viral en órganos linfoides y tejido sinovial meses después de la fase aguda de la infección<sup>7-9</sup>. En pacientes con síntomas crónicos, las biopsias musculares y de tejido sinovial han mostrado RNA viral y antígenos del RRV, CHIKV y SINV hasta 6 meses después de la infección aguda<sup>10,11</sup>. La presencia de citoquinas proinflamatorias se asocia a la presencia de artritis o miositis. La interacción de



**Figura 1.** Riesgo de transmisión y establecimiento del *A. albopictus* (mosquito tigre) en zonas templadas del sur de Europa. Gráfico obtenido del Centro Europeo de Control y Prevención de Enfermedades (ECDC).

péptidos de la cápside de los alfavirus con HLA-DR4 y HLA-DR1 puede causar artritis. En la enfermedad persistente por CHIKV se encuentran IL-6, MCP-1, MMP2, GM-CSF y MIG. En modelos animales el tratamiento con anticuerpos o inhibidores contra algunas de estas moléculas y medicamentos que acaban con los macrófagos disminuyeron la respuesta inflamatoria con evidencia de menor gravedad de las lesiones<sup>10</sup>.

Algunos pacientes previamente asintomáticos manifestarán al cabo de semanas o meses una enfermedad reumatológica crónica que cumplirá criterios de AR o espondilitis anquilosante<sup>12</sup>. Se ha demostrado que existen péptidos de la cápside de los alfavirus que tienen capacidad para interactuar con el HLA-DR4 y el HLA-DR1, de tal manera que el virus, junto con otros factores, sería un factor desencadenante de la AR<sup>13</sup>. Se han imputado varios factores asociados a la cronicidad, tales como ser mujer, la edad mayor o igual a 45 años, una escala numérica del dolor en la fase aguda mayor o igual a 7, la afectación simétrica al inicio de la enfermedad y la existencia de osteoartritis previa<sup>14,15</sup>. Todo esto reafirma a los alfavirus como auténticos inductores de enfermedad reumática.

## Virus Chikungunya

### Epidemiología

Etimológicamente la palabra «chikungunya» proviene del Makonde (dialecto hablado por un grupo étnico del sureste de Tanzania y norte de Mozambique) que significa «el hombre que camina

encorvado», por el aspecto que presentan los pacientes como consecuencia del dolor articular.

El CHIKV es un *alfavirus* transmitido por mosquitos del género *Aedes* (*A. albopictus*, *Aedes aegypti* [*A. aegypti*]). Los picos de actividad máxima de estos vectores son durante el día, especialmente en las primeras horas de la mañana y al atardecer.

Utilizando la secuenciación genética de la proteína de la envoltura E del virus, se han identificado tres linajes independientes de CHIKV, que surgieron en forma casi simultánea: linaje de Asia, linaje de África occidental (WA) y linaje de cepas africanas del este, centro y sur (ECSA)<sup>16</sup>. El genotipo viral que afectó a las islas del Océano Índico y la India (IOL) a partir del año 2004 es diferente a los ya existentes y según los análisis filogenéticos procede del linaje ECSA, que ha desplazado al linaje autóctono de Asia<sup>17</sup>.

Durante la epidemia de la Reunión se identificó la mutación E1 en el gen de la envoltura viral (sustitución de alanina por valina en la posición 226 de la glucoproteína de superficie del ECSA-CHIKV) que permitió que el virus se adaptara satisfactoriamente al *A. albopictus*, mejorando su infectividad, replicación y transmisión<sup>18</sup>. Asimismo, se ha documentado la transmisión transovárica<sup>19</sup>. Al ser el *A. albopictus* un mosquito que sobrevive en entornos urbanos y subtropicales, permitió que la transmisión humano-mosquito-humano se extendiera por el mundo. En la [tabla 3](#) se muestra la evolución mundial de la epidemiología y en la [tabla 4](#) los casos importados en Europa y España.

Otras formas de transmisión no vectorial documentadas son la vertical (50% en pacientes virémicas al parto) y por trasplante

**Tabla 3**  
Evolución de la epidemiología del CHIKV

Número de casos/años	Población afectada
1954-2004:1 millón 2005-2014:3-6 millones	-1952-3: se identifica el virus en distrito de Newala, Tanzania, luego en África del Este y Asia -2004 ECSA: Kenia -2005-6 ECSA: La Reunión (266.000 casos = 35% población), Mauricio e India (varios millones de casos) -2007 ECSA: Italia, Emilia Romagna (217 casos) -2010 ECSA: Francia, Costa Azul (2 casos) -2013 IOL: Caribe, San Martín y diseminación al continente (1.600.000 casos, con >250 muertes, hasta octubre 2015) -2014 ECSA: Brasil (desde Angola, transmitido por <i>A.aegypti</i> ) >1.300 casos -2014 IOL: Pacífico -2014 ECSA: Francia, Montpellier (12 casos)

ECSA: East-Central-South African; IOL: Indian Ocean «Asian» lineage.

**Tabla 4**  
Casos de CHIKV importados en Europa y España

Año	Número de casos	Lugar de origen
<i>Europa</i>		
2005-2006	783	Francia, importados de la Reunión e Islas Comoras
2009-2013	547	38% Asia 19% Islas del Índico (Comoras, Maldivas) 17% Sudeste Asia
2014-2015	1 450	81% Caribe 11% Resto de América 2% África 1% Asia
<i>España</i>		
2008-2014	264	51% República Dominicana 49% Resto de América (Venezuela, Haití)

corneal. La vía sanguínea no está documentada pero se considera como posible.

Una vez expuesto al CHIKV los individuos desarrollan inmunidad prolongada que los protege de la reinfección.

Antes del 2004 los estudios realizados sobre el CHIKV eran escasos, probablemente porque se le consideraba una enfermedad benigna y de poca trascendencia. Pero tras la epidemia en las Islas del Océano Índico (2004-2011), donde se reportó una tasa de ataque de hasta el 50%, se evidenciaron cuadros invalidantes graves y crónicos. A partir de ese año existe abundante literatura sobre la evolución de las manifestaciones reumatológicas de los pacientes afectados en epidemias pasadas donde se evalúa el pronóstico de la enfermedad<sup>20</sup>.

### Clínica

Se describen 3 fases clínicas: la fase aguda, desde la semana 0 hasta la semana 3; la fase posaguda, desde la semana 4 hasta la 12 y; la fase crónica, más allá de la 12 semana tras la aparición de los síntomas.

Entre el 5 y 18% de los pacientes jóvenes (<25 años) la infección puede presentarse de manera asintomática. El período de incubación es entre 3-7 días (rango 1-12).

Durante la fase aguda aparece un cuadro de fiebre alta (90-95%), poliartalgias (>80%) y otros síntomas como dolor generalizado, mialgias y exantema (36-64%)<sup>21</sup>. Este último es de tipo maculopapular distribuido en tronco y extremidades y se presenta a los 2-5 días del inicio de la fiebre. La afectación articular es de patrón simétrico, bilateral, de predominio distal y poliarticular (hasta 10 grupos articulares), siendo las más afectadas las interfalángicas, las articulaciones de las muñecas y tobillos. Las articulaciones axiales y proximales también pueden estar comprometidas e incluso con derrames articulares importantes en rodillas y hombros. El

cuadro es incapacitante y es frecuente que se acompañe de edema periarticular y tenosinovitis<sup>22</sup>. De todas las series estudiadas se ha observado que aproximadamente un 43% de la población adulta se recupera completamente en 3 semanas.

Durante la epidemia en la Isla La Reunión (2005-2006) se observaron cuadros atípicos agresivos neurológicos (encefalopatía, parálisis flácida, síndrome de Guillain-Barré), mucocutáneos, respiratorios, de fracaso renal y hepático. Aunque la mortalidad global fue baja, entre 0,01-0,1%, los casos graves se presentaron en pacientes con comorbilidades y mayores de 75 años. Además, se observó una tasa de transmisión vertical del 50% cuando la madre estaba en la fase de viremia (desde 4 días antes hasta 2 días después del parto) y se describieron casos de abortos espontáneos y complicaciones neonatales (afectación del SNC, hemorragias y miocarditis). La cesárea no fue eficaz de impedir la transmisión y no se demostró la transmisión por la lactancia<sup>23</sup>.

Los síntomas de la fase posaguda son similares a los de la fase aguda pero con menor intensidad. Se describen exacerbaciones del dolor (en las mismas articulaciones afectadas inicialmente o en otras no afectadas previamente), edema periarticular y sinovitis.

Los cuadros reumatológicos durante la fase crónica después de la infección por CHIKV pueden tener una evolución intermitente o persistente. La primera se caracteriza por la fluctuación entre periodos libres de enfermedad y reaparición de los síntomas y la segunda por síntomas continuos sin remisión<sup>21</sup>. En la [tabla 5](#) se muestran algunos estudios que en los últimos años han evaluado el compromiso reumatológico crónico causado por el CHIKV<sup>22,24</sup>. La localización de la afectación articular en la fase crónica suele ser la misma que en la fase aguda, de tipo simétrica y en menor proporción de tipo migratoria. La mitad (41-79%) de los pacientes relatan rigidez matutina (>30 min de duración)<sup>14</sup>, también se ha descrito edema de partes blandas, síndrome del túnel carpiano, neuropatía de fibras pequeñas y síndrome de Raynaud. La afectación periarticular comprende la tenosinovitis, tendinitis con riesgo de rotura de tendón, entesitis, bursitis, capsulitis y periostitis. Otros signos asociados son las mialgias, astenia, alteración de la calidad del sueño y problemas neuropsicológicos. La duración de los síntomas articulares puede ser de años y suele acompañarse de fatiga, cefalea o humor depresivo, con repercusión importante en la calidad de vida<sup>25,26</sup>.

Se estima que el 5% de los pacientes que llegan a la fase crónica sufrirán un verdadero reumatismo inflamatorio crónico similar a la AR (1/3 con anticuerpos antipéptido citrulinado) o la espondiloartritis (ocasionalmente HLA B27+) o poliartitis indiferenciada (poliartritis crónica sin criterios de artritis reumatoide ni de espondilitis).

### Diagnóstico

Se define como «caso típico» el paciente con clínica compatible (fiebre >38,5 °C y artralgia de inicio súbito), con antecedente

**Tabla 5**

Síntomas reumatológicos crónicos por CHIKV (10-36 meses tras el cuadro agudo)

Área geográfica (año)	La Reunión (2005-6)	La Reunión (2006-7)	India Karnataka (2008)	India Maharashtra (2006)	Singapur (2008)
N.º casos crónicos	56/88	116/133	94/203	59/315	14/97
Edad media (años)	60	58	41	48	36
Dolor articular (%)	100	100	94	100	100
Tumefacción/tenosinovitis (%)	16	NR	58	NR	NR
Dolor continuo (%)	55	68	NR	NR	100
AR-Like (%)	ND	10	36	100 ANE	0
Espondiloartropatía (%)	ND	32	IE	7 AI	0
Artritis/artralgia previa (%)	51	7	7	5	0

AI: artritis inflamatoria; ANE: artritis no específica; AR: artritis reumatoidea; IE: artritis inflamatoria y erosiva; ND: no detectado o prevalencia no evaluada; NR: no reportado.

\* Cumplieron criterios de la American College of Rheumatology (ACR) para AR.

epidemiológico (residente o visitante de áreas con transmisión local del CHIKV en los últimos 15 días) y con una prueba microbiológica diagnóstica positiva (PCR o serología). Se define como «caso grave» cuando el paciente presenta disfunción importante de al menos un órgano y que requiere hospitalización<sup>24,27</sup>.

Las pruebas diagnósticas a realizar dependen del tiempo de evolución que presente el paciente. La detección genómica por PRC es la más precoz. Los anticuerpos específicos IgM, se detectan desde el 5.º día de la infección y los IgG entre el 7.º-10.º día, cuyo pico máximo es a los 15 días. En los cuadros persistentes se ha llegado a detectar anticuerpos IgM hasta 6 meses después del cuadro agudo. Por tanto, se recomienda solicitar la PCR entre 0-5.º día, serología y PCR entre el 5-7.º día y solo serología a partir del 7.º día de la infección<sup>28</sup>. Se solicitarán otras pruebas microbiológicas durante la fase aguda cuando se sospechen otros agentes que puedan causar cuadros clínicos similares (sepsis, dengue, malaria, leptospirosis, etc.).

Otras pruebas de laboratorio ayudan al diagnóstico. Durante la fase aguda se puede observar leucopenia, linfopenia, leve trombocitopenia y elevación leve de aminotransferasas. Pero no suele ser necesario realizar más pruebas adicionales a no ser que el paciente tenga una enfermedad atípica o complicada. En la fase posaguda es apropiado realizar pruebas para descartar otras enfermedades que puedan causar afectación reumatológica como las enfermedades autoinmunes, gota, hepatitis crónica, disfunción tiroidea, etc. Si durante cualquiera de las fases de la enfermedad se detecta un derrame articular moderado-grave, se deberá valorar la punción articular para confirmar la naturaleza inflamatoria y excluir otras causas (gota, artritis séptica, etc.).

Las técnicas de imagen no se recomiendan durante la etapa aguda. Se pueden solicitar pruebas radiográficas si existe duda diagnóstica o enfermedad grave de más de 6 semanas de evolución. En la fase crónica está indicada la realización de radiografías de manos, muñecas y pies si la sintomatología es periférica, o bien de pelvis y columna dorso-lumbar si la sintomatología es axial. Se solicitará ecografía en caso de sospecha de rotura de tendón o compromiso de partes blandas<sup>27</sup>.

### Tratamiento y prevención

Durante la fase aguda el tratamiento es principalmente analgésico, teniendo en cuenta el empleo escalonado de los mismos. El analgésico de primera elección es el paracetamol, sin exceder los 4 g/día<sup>24</sup>. La adición de AAS o AINE puede estar recomendada. El AAS está contraindicado durante los primeros 14 días de la infección si no se ha excluido dengue como agente causal (riesgo de complicaciones hemorrágicas) o el paciente es menor de 12 años (riesgo de síndrome de Reye). El uso de glucocorticoides no se recomienda a no ser que existan complicaciones como neuritis o encefalopatía. El uso de opiáceos como la morfina debe reservarse solo para los pacientes graves. En pacientes de mayor edad y en niños puede ser necesario tratamiento de soporte.

**Tabla 6**

Tratamiento del reumatismo crónico poschikungunya

Tipo de presentación	Tratamiento recomendado
Artritis reumatoide después de CHIKV	-Primera línea: metotrexato -Segunda línea: otros FAME: leflunomida, sulfasalazina -Tercera línea: agentes biológicos
Espondiloartritis después de CHIKV	-Primera línea: AINE -Segunda línea: metotrexato o sulfasalazina si hay sinovitis periférica. Agentes biológicos si hay alguna contraindicación o efecto adverso de los AINE o FAME
Poliartritis indiferenciada después de CHIKV	-Primera línea: AINE -Segunda línea: glucocorticoides -Tercera línea: metotrexato o hidroxilcloroquina para disminuir la dosis glucocorticoides.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CHIKV: virus chikungunya; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad.

Fuente: Simon et al.<sup>27</sup>.

La fase subaguda se trata con AINE (cambiando de familia si no es efectivo tras 10 días de tratamiento). Los glucocorticoides sistémicos están indicados solo en cuadros poliarticulares y especialmente cuando se asocia a tenosinovitis, sinovitis activa, o en el caso de resistencia o contraindicación para usar AINE. La dosis de prednisona recomendada es de 10 mg/d durante 5 días con disminución progresiva en 10 días en casos de afectación moderada y de 0,5 mg/kg/d durante 5 días con disminución progresiva durante al menos 10 días (máximo 4 semanas) en casos graves y continuar con AINE para evitar el rebote de los síntomas. Las infiltraciones articulares están indicadas en aquellos pacientes con capsulitis o sinovitis que no respondan al tratamiento con AINE. Pueden prescribirse analgésicos generales o medicamentos para el tratamiento del dolor neuropático si estuviera presente (pregabalina, gabapentina) y se pueden usar opiáceos si el dolor es muy intenso. Se debe considerar también la fisioterapia complementaria y analgésica (presoterapia, crioterapia, ortesis, etc.) y el tratamiento de las enfermedades asociadas.

El tratamiento de la fase crónica es similar al de la fase subaguda. Se recomienda derivar al paciente a un especialista en reumatología para su valoración y tratamiento. La cloroquina no ha mostrado ser efectiva en las manifestaciones musculoesqueléticas crónicas aunque los estudios realizados tuvieron un tamaño muestral pequeño<sup>29</sup>. Durante la epidemia de La Reunión muchos pacientes fueron tratados con metotrexato y otros agentes modificadores de la enfermedad<sup>30</sup>. Ganu et al. reportaron los resultados de 16 pacientes tratados en los que solo 2 (12,5%) tuvieron una buena respuesta a la combinación de hidroxilcloroquina y sulfasalazina; 14 necesitaron la adición de MTX en dosis de 15-20 mg por semana en pulsos orales o inyectables, obteniéndose una buena respuesta en 10 de ellos (71,4%)<sup>31</sup>. En la tabla 6 se muestra el tratamiento del reumatismo crónico tras la infección por CHIKV propuesto por la Sociedad Francesa de Reumatología<sup>27</sup>.

La prevención, al no existir vacuna ni quimioprofilaxis medicamentosa, se basa en la utilización de medidas de barrera durante la estancia en áreas de alta transmisión con el fin de evitar la picadura del mosquito vector. Tales medidas incluyen vestir ropa que cubra las áreas más expuestas, el uso de repelentes de insectos y dormir bajo mosquiteras, preferiblemente impregnadas con insecticidas residuales. Durante la fase aguda (virémica) se debería considerar el aislamiento altruista del paciente allá donde existan vectores competentes.

## Virus Sindbis

### Epidemiología

La infección por este virus es frecuente en el Norte de Europa, principalmente en Finlandia (enfermedad de Pogosta). Las epidemias suelen presentarse cada 7 años, mayormente entre agosto y septiembre (en relación con la proliferación vectorial), con cientos o miles de casos reportados. La última de ellas ocurrió en 2002 con 597 casos<sup>32</sup>. Los vectores principales son especies ornitofílicas de *Culex* spp. y *Culiseta* spp, aunque también se ha aislado el virus en mosquitos *Aedes* spp. y en garrapatas. Dado que se han encontrado anticuerpos en aves como el urogallo, se plantea la hipótesis de que estos podrían actuar como reservorio.

### Clínica

La mayoría de las infecciones suelen ser asintomáticas. El periodo de incubación suele ser de 4 días (6-18 días). Los síntomas típicos incluyen exantema papular (96%), síntomas articulares (96%), fatiga (77%), mialgias (62%) y cefalea. La presencia de fiebre y síntomas respiratorios altos se ha descrito en un 36% de pacientes. El exantema suele durar unos 6 días y localizarse en extremidades y torso. Las articulaciones más afectadas son las rodillas, tobillos, manos, pies y muñecas<sup>33</sup>. Suele cursar con escasa repercusión a nivel analítico, sin evidencia de alteraciones en el hemograma ni en la coagulación. Los pacientes que manifiestan persistencia de síntomas (a los 6 meses de la infección) pueden cursar con edema articular, mialgias, tendinitis y niveles de IgM aún detectables en suero. Estudios recientes indican que hasta el 50% mantienen los síntomas articulares al año, y que a los 3 años el 25% de ellos aún tiene dolor articular y el 4% manifiesta artritis<sup>34</sup>.

### Diagnóstico

El diagnóstico de la infección se realiza con la detección de anticuerpos IgM e IgG específicos en la primera y segunda semana de la enfermedad respectivamente. Sin embargo solo se detectan en el 40% de pacientes<sup>34</sup>. La PCR no suele ser útil para el diagnóstico ya que debido al corto tiempo y bajo nivel de viremia suele ser negativa, aunque podría ser de utilidad para detectar el virus en mosquitos y en huéspedes potenciales<sup>32</sup>.

### Tratamiento y prevención

El tratamiento es sintomático. La prevención mediante el uso de medidas barrera. No hay vacuna disponible.

## Virus O'nyong nyong

### Epidemiología

«O'nyong nyong» significa en las lenguas nilóticas de Sudán y Uganda «debilidad de las articulaciones». Este virus fue aislado por primera vez en 1959 en Uganda desde entonces han ocurrido tres

grandes epidemias. La primera entre 1959-1962, en la que se vieron afectadas más de 2 millones de personas, y las dos últimas en 1996 y en 2002 respectivamente<sup>35</sup>. Este virus tiene orígenes genéticos similares al CHIKV y muchas infecciones por virus o'nyong nyong han sido atribuidas al CHIKV, sin embargo a diferencia de otros alfavirus es transmitido por mosquitos *Anopheles* (*Anopheles gambiae* y *Anopheles funestus*) que son también vectores de la malaria. No se ha llegado a identificar un reservorio animal y se cree que el ser humano es el único hospedador.

### Clínica

En la mitad de los casos la infección evoluciona de manera asintomática. El periodo de incubación suele ser de 8 días. La enfermedad se caracteriza por un cuadro de inicio súbito de fiebre, cefalea, poliartralgia simétrica o artritis, exantema papular o maculopapular generalizado (60-70%). Puede cursar con dolor faríngeo, dolor ocular, dolor torácico, malestar general, linfadenopatías con frecuencia en la zona cervical posterior y síndrome de ojo rojo en un 50% de pacientes<sup>36</sup>. Puede detectarse una leve neutropenia durante la fase aguda. La duración de las artralgiás suele ser de una semana pero se han reportado casos de hasta 90 días de duración. Las articulaciones más afectadas son rodillas (90%), tobillos (83%), hombros (75%), muñecas (75%) y dedos de la mano (63%). Los dolores suelen ser invalidantes, impidiendo la movilización hasta durante 28 días en algunos casos. No se han reportados casos mortales secundarios a esta infección.

### Diagnóstico

El virus puede ser amplificado por PCR desde el tercer día de la enfermedad. Se detectan anticuerpos específicos IgM, cuyo pico ocurre a los 21 días de iniciada la enfermedad y que persisten hasta un mes, y anticuerpos IgG que se elevan a partir de la tercera semana del inicio de los síntomas. La serología tiene reactividad cruzada con el CHIKV.

### Tratamiento y prevención

El tratamiento es solo sintomático, siendo de primera elección el paracetamol, asociado o no a AINE. El uso de repelentes y mosquiteras son las medidas habituales para evitar la picadura del mosquito. No hay vacuna disponible.

## Virus Ross River

### Epidemiología

El virus fue aislado por primera vez en 1963 en mosquitos colectados cerca del río Ross en Townsville al norte de Queensland, Australia. Este virus puede causar enfermedad tanto en humanos como en animales (caballos). Se transmite entre mamíferos marsupiales, siendo estos el reservorio. Los vectores principales son mosquitos *Aedes vigilax* (*A. vigilax*), *Aedes camptorhynchus* (*A. camptorhynchus*) y *C. annulirostris*, que se encuentran confinados en Australia y en la región Asia-Pacífico<sup>37</sup>. La incidencia de la infección por RRV es de 5.000-8.000 casos anuales, habiéndose declarado en junio 2015 un total de 7.552 casos (la mayor cifra desde 1996). El pico de transmisión es entre los meses de febrero y abril<sup>38</sup>. En Australia la enfermedad se presenta de forma endémica en el norte (Queensland) y de forma estacional o epidémica en el sur (New South Wales). También afecta otras regiones como Papua Nueva Guinea, Timor Este e Islas Salomón.

## Clínica

La enfermedad afecta principalmente a los adultos entre 20 y 60 años, siendo más susceptibles aquellos con enfermedad reumatológica previa. La infección es rara en niños y se presume que se debe a una diferencia en la respuesta inmune comparada con los adultos. El RRV es capaz de afectar las vías de funcionamiento de los osteoblastos causando un incremento de resorción ósea<sup>39</sup>.

El período de incubación es de unos 9 días (3-21 días). El cuadro clínico se inicia súbitamente con artralgias incapacitantes, acompañándose de exantema maculopapular (66%) en extremidades y tronco y que dura entre 5-10 días, síndrome constitucional (50%) y fiebre (33%). Analíticamente se observa una elevación de la VSG sin alteraciones relevantes en el hemograma. Los afectados pueden tener incapacidad para trabajar durante los primeros 2-3 meses. La fase aguda de la enfermedad se resuelve paulatinamente en los meses sucesivos pero son frecuentes remisiones y exacerbaciones de los síntomas (artralgia, entesitis, efusión articular, mialgia, fatiga) durante más de un año<sup>40-42</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico se puede realizar a través de la detección de anticuerpos específicos, pero tiene la desventaja de tener reacciones cruzadas con otros virus similares como dengue que circula en la misma zona. La respuesta IgM ocurre a los 7-10 días de la infección y el pico máximo es a las 2-3 semanas. Mediante técnicas de PCR se puede amplificar el virus durante los primeros 7 días de la enfermedad en la sangre o en el líquido sinovial<sup>37</sup>.

## Tratamiento y prevención

El tratamiento se realiza fundamentalmente con medidas de soporte y analgésicos (paracetamol y AINE). La efectividad del tratamiento fue evaluada en un estudio prospectivo con 255 pacientes y encontraron que el 36,4% sentía mayor alivio de los síntomas con AINE y solo un 16,4% mejoraban con paracetamol o aspirina. La terapia física (natación, hidroterapia o masajes) fue beneficiosa en un 10% de los pacientes mientras que en el 24% fue el único tratamiento que alivió los síntomas<sup>43</sup>. El uso de repelentes y mosquiteras son las medidas habituales para evitar la picadura del mosquito. No hay vacuna disponible.

## Virus Barmah Forest

### Epidemiología

Endémica en Australia (donde se aisló por primera vez en 1974, en Victoria) con una incidencia de 13,2 por 100 000 habitantes. Tiene carácter estacional con picos de transmisión de febrero a abril<sup>44,45</sup>. Los vectores principales son *A. vigilax*, *Aedes procax*, *A. camptorhynchus* y en zonas urbanas *Ae. notoscriptus* y *Culex annulirostris* (*C. annulirostris*). Dado que comparten el mismo vector y la misma distribución geográfica no es raro encontrar personas con infecciones mixtas por RRV y BFV. Aunque se han encontrado anticuerpos neutralizantes en muchos vertebrados (marsupiales, caballos, perros), la infección experimental en estos animales ocasiona un nivel muy bajo de viremia para que el vector pueda adquirir el virus<sup>46,47</sup>.

### Clínica

La mayoría de las infecciones son subclínicas o inaparentes. La infección puede ocurrir a cualquier edad pero la población que se ve más afectada es aquella entre 45-64 años.

La enfermedad tiene un periodo de incubación entre 5-21 días y suele iniciarse súbitamente con fiebre, artralgias incapacitantes y exantema maculopapular<sup>47</sup>. El último brote de BFV ocurrido en febrero del 2002 recoge los datos de 40 pacientes, en los cuales el 95% presentó artralgias, el 72,5% exantema, el 62,5% cefalea, el 52,5% mialgias, el 52,5% fiebre y el 42,5% escalofríos<sup>48</sup>. La poliartalgia es muy común y las articulaciones más afectadas son las rodillas, muñecas, tobillos y articulaciones de la mano. Se han descrito casos de derrame articular con hallazgo de monocitos. Usualmente hay una elevación leve de marcadores inflamatorios como la PCR o la VSG. No suelen encontrarse alteraciones en el hemograma. Hasta un 10% de casos se mantienen con artralgias durante un periodo de más de 6 meses<sup>49</sup>.

### Diagnóstico

Se realiza a través de la detección de anticuerpos IgM específicos o seroconversión de IgG. Hasta un 19% muestran reacciones cruzadas con otras viriasis. Mediante técnicas de PCR se puede detectar el material genético del virus durante los primeros días de la enfermedad<sup>44</sup>.

### Tratamiento y prevención

Solamente se usan medidas sintomáticas como AINE y paracetamol. El uso de repelentes y mosquiteras son las medidas habituales para evitar la picadura del mosquito. No hay vacuna disponible.

## Virus Mayaro

### Epidemiología

Aislado por primera vez en Trinidad en 1954, siendo una enfermedad típica de áreas rurales de Sudamérica, especialmente de la zona norte y de la cuenca del Amazonas<sup>50</sup>. El reservorio del virus se cree que son las aves, lagartos y algunos mamíferos como los monos. Transmitida por mosquitos de la familia *Culicidae*, principalmente por *Haemagogus janthinomys* con hábitos de alimentación diurnos. El vector habita bosques selváticos tropicales lluviosos cerca de los nichos de los monos y las hembras ponen los huevos en huecos de árboles, bambús rotos y recipientes artificiales como cauchos, latas. Estudios experimentales han demostrado que *A. aegypti*, *Aedes scapularis* y *Aedes albopictus* pueden ser infectados por el virus y ser transmitido de manera efectiva, por lo que potencialmente podría causar brotes urbanos<sup>51-52</sup>.

### Clínica

El periodo de incubación no está claramente descrito en la literatura, pero algunos autores refieren que es de 8 días. El cuadro clínico es de inicio súbito con aparición de fiebre (100%), artralgias (50-89%), mialgias (75%), cefalea (64-100%), edema articular (58%), exantema, que aparece al quinto día (32-49%) y dolor retroocular (44-63%). Otras manifestaciones menos frecuentes son prurito, mareos, anorexia, linfadenopatías, ictericia y vómitos<sup>50,53</sup>. El hemograma puede mostrar cambios como leucopenia y trombocitopenia pero de poca importancia. Las artralgias que afectan las muñecas, tobillos, codos rodillas y dedos, pueden permanecer hasta 12 meses e interfieren en la actividad diaria y el trabajo, e incluso se pueden observar derrame y rigidez articular<sup>50,54</sup>.

### Diagnóstico

Mediante pruebas serológicas específicas, IgM e IgG. La técnica de PCR es útil durante los primeros días de la enfermedad. Las

pruebas serológicas pueden tener reacciones cruzadas con otros alfavirus.

### Tratamiento y prevención

Solo sintomático con AINE y paracetamol. El uso de repelentes y mosquiteras son las medidas habituales para evitar la picadura del mosquito. No hay vacuna disponible.

### Conclusiones

- Los alfavirus asociados a poliartritis más importantes son los virus *Sindbis*, *Ross River*, *Mayaro*, *O'nyong nyong* y *Barmah Forest*, pero el prototipo indiscutible es *Chikungunya*.
- A diferencia de otros virus, infectan hueso, músculo esquelético, inserciones miotendinosas y cápsulas articulares.
- El período de incubación es corto, menor de 14 días. Durante la fase aguda (semanas 0-3) aparece fiebre, poliartralgias, mialgias y exantema. La mitad se recupera completamente en 3 semanas. Algunos pacientes entran en una fase crónica (>12.<sup>a</sup> semana) con síntomas osteoarticulares que pueden durar años. El 5% sufrirá un verdadero reumatismo inflamatorio crónico similar a la AR o la espondiloartritis o poliartritis indiferenciada.
- El diagnóstico se realiza mediante PCR durante la primera semana y posteriormente mediante serología.
- Se trata con paracetamol al que se pueden añadir AAS o AINE. Los glucocorticoides están indicados en cuadros poliarticulares, tenosinovitis, sinovitis activa, o si resistencia o contraindicación a los AINE. En la fase crónica se pueden emplear hidroxicloroquina, sulfasalacina, metotrexato y otros agentes modificadores de la enfermedad en distintas pautas.
- Se recomienda derivar al paciente a un especialista en reumatología para su valoración y tratamiento.

### Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Chopra A, Abdel-Nasser A. Epidemiology of rheumatic musculoskeletal disorders in the developing world. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22:583-604.
2. Mathew AJ, Ravindran V. Infections and arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;6:935-59.
3. Suhrbier A, Jaffar-Bandjee M-C, Gasque P. Arthritogenic alphaviruses—an overview. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:420-9.
4. Red de Investigación Colaborativa en Enfermedades Tropicales (RICET). Informe de Resultados de la Red Cooperativa de Infecciones Importadas por Viajeros e Inmigrantes +REDIVI. Reunión Científica de RICET enero 2015 [consultado 23 Feb 2017]. Disponible en: <http://www.ricet.es/media/13199/informe-de-resultados-plusredivi-2014.pdf>
5. Assunção-Miranda I, Cruz-Oliveira C, da Poian AT. Molecular mechanisms involved in the pathogenesis of alphavirus-induced arthritis. *BioMed Res Int*. 2013;2013:973516.

6. Hawman DV, Burrack KS, Morrison TE. Mechanisms underlying the pathogenesis of arthritogenic alphaviruses: Host immune responses and virus persistence. *Future Virology*. 2014;9:441-4.
7. Labadie K, Larcher T, Joubert C, Mannioui A, Delache B, Brochard P, et al. Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages. *J Clin Invest*. 2010;120:894-906.
8. Morrison TE, Whitmore AC, Shabman RS, Lidbury BA, Mahalingam S, Heise MT. Characterization of Ross River virus tropism and virus-induced inflammation in a mouse model of viral arthritis and myositis. *J Virol*. 2006;80:737-49.
9. Heise MT, Simpson DA, Johnston RE. Sindbis-group alphavirus replication in periosteum and endosteum of long bones in adult mice. *J Virol*. 2000;74:9294-9.
10. Chen W, Foo S-S, Rulli NE, Taylor A, Sheng K-C, Herrero LJ, et al. Arthritogenic alphaviral infection perturbs osteoblast function and triggers pathologic bone loss. *Proc Natl Acad Sci*. 2014;111:6040-5.
11. Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, Mahalingam S, Heise MT. Chikungunya: a re-emerging virus. *Lancet*. 2012;379:662-71.
12. Bouquillard E, Combe B. Rheumatoid arthritis after Chikungunya fever: a prospective follow-up study of 21 cases. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1505-6.
13. Hogeboom C. Peptide motif analysis predicts alphaviruses as triggers for rheumatoid arthritis. *Mol Immunol*. 2015;68:465-75.
14. Essackjee K, Goorah S, Ramchurn SK, Cheeneebash J, Walker-Bone K. Prevalence of and risk factors for chronic arthralgia and rheumatoid-like polyarthritis more than 2 years after infection with chikungunya virus. *Postgrad Med J*. 2013;89:440-7.
15. Win MK, Chow A, Dimatatac F, Go CJ, Leo YS. Chikungunya fever in Singapore: acute clinical and laboratory features, and factors associated with persistent arthralgia. *J Clin Virol*. 2010;49:111-4.
16. Pialoux G, Gaüzère B-A, Jauréguiberry S, Strobel M. Chikungunya, an epidemic arbovirosis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:319-27.
17. Parola P, de Lamballerie X, Jourdan J, Roveery C, Vaillant V, Minodier P, et al. Novel chikungunya virus variant in travelers returning from Indian Ocean islands. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1493-9.
18. Simon F, Javelle E, Oliver M, Leparac-Goffart I, Marimoutou C. Chikungunya virus infection. *Curr Infect Dis Rep*. 2011;13:218-28.
19. Higgs S. The 2005-2006 Chikungunya epidemic in the Indian Ocean. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2006;6:115-6.
20. Horcada ML, Díaz-Calderón C, Garrido L. Chikungunya fever. Rheumatic manifestations of an emerging disease in Europe. *Reumatol Clin*. 2015;11:161-4.
21. Dupuis-Maguiraga L, Noret M, Brun S, le Grand R, Gras G, Roques P. Chikungunya disease: infection-associated markers from the acute to the chronic phase of arbovirus-induced arthralgia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6:e1446.
22. Gérardin P, Fianu A, Michault A, Mussard C, Boussaïd K, Rollot O, et al. Predictors of Chikungunya rheumatism: a prognostic survey ancillary to the TELECHIK cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R9.
23. Dominguez M, Economopoulou A, Sissoko D, Boisson V, Gaüzère BA, Pierre V, et al. Atypical forms of chikungunya in epidemic period, Reunion Island, France, 2005-2006. *BEH Thématique*. 2008, 38-39-40:349-54. Disponible en: [http://invs.santepubliquefrance.fr//beh/2008/38\\_39\\_40/beh\\_38\\_39\\_40\\_2008.pdf](http://invs.santepubliquefrance.fr//beh/2008/38_39_40/beh_38_39_40_2008.pdf)
24. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. Guidelines on Clinical Management of Chikungunya Fever. World health Organization; 2008 [consultado 23 Feb 2017]. Disponible en: [http://www.wpro.who.int/mvptopics/ntd/Clinical\\_Mgmt\\_Chikungunya\\_WHO\\_SEARO.pdf](http://www.wpro.who.int/mvptopics/ntd/Clinical_Mgmt_Chikungunya_WHO_SEARO.pdf)
25. Chaathanya IK, Muruganandam N, Raghuraj U, Sugunan AP, Rajesh R, Anwesh M, et al. Chronic inflammatory arthritis with persisting bony erosions in patients following chikungunya infection. *Indian J Med Res*. 2014;140:142-5.
26. Couturier E, Guillemin F, Mura M, Léon L, Virion J-M, Letort M-J, et al. Impaired quality of life after chikungunya virus infection: a 2-year follow-up study. *Rheumatol (Oxford)*. 2012;51:1315-22.
27. Simon F, Javelle E, Cabie A, Bouquillard E, Troisgros O, Gentile G, et al. French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). November 2014. *Médecine Mal Infect*. 2015;45:243-63.
28. Gómez Bareiro VM, Rodríguez Gonzales H. Guidelines for the clinical management of the disease produced by the chikungunya virus. *Rev Salud Pública Parag*. 2015;5:40-61.
29. Chopra A, Saluja M, Venugopalan A. Effectiveness of chloroquine and inflammatory cytokine response in patients with early persistent musculoskeletal pain and arthritis following chikungunya virus infection. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2014;66:319-26.
30. Hoarau J-J, Jaffar Bandjee M-C, Krejbich Trotot P, Das T, Li-Pat-Yuen G, Dassa B, et al. Persistent chronic inflammation and infection by Chikungunya arthritogenic alphavirus in spite of a robust host immune response. *J Immunol (Baltimore)*. 2010;184:5914-27.
31. Ganu MA, Ganu AS. Post-chikungunya chronic arthritis—our experience with DMARDs over two year follow up. *J Assoc Physicians India*. 2011;59:83-6.
32. Manni T, Kurkela S, Vaheri A, Vapalahti O. Diagnostics of Pogosta disease: antigenic properties and evaluation of Sindbis virus IgM and IgG enzyme immunoassays. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2008;8:303-11.
33. Laine M, Luukkainen R, Toivanen A. Sindbis viruses and other alphaviruses as cause of human arthritic disease. *J Intern Med*. 2004;256:457-71.
34. Kurkela S, Manni T, Myllynen J, Vaheri A, Vapalahti O. Clinical and laboratory manifestations of Sindbis virus infection: prospective study, Finland, 2002-2003. *J Infect Dis*. 2005;191:1820-9.
35. Rwigyema EB, Lutwama JJ, Sempala SD, Kiwanuka N, Kamugisha J, Okware S, et al. Emergence of epidemic O'nyong-nyong fever in southwestern Uganda, after an absence of 35 years. *Emerg Infect Dis*. 1997;3:77.



36. Kiwanuka N, Sanders EJ, Rwaguma EB, Kawamata J, Ssengooba FP, Najjemba R, et al. O'nyong-nyong fever in south-central Uganda, 1996-1997: clinical features and validation of a clinical case definition for surveillance purposes. *Clin Infect Dis.* 1999;29:1243–50.
37. Dhama K, Kapoor S, Pawaiya RVS, Chakraborty S, Tiwari R, Verma AK. Ross River Virus (RRV) infection in horses and humans: a review. *Pak J Biol Sci.* 2014;17:768–79.
38. Reusken C, Cleton N, Medonça Melo M, Visser C, GeurtsvanKessel C, Bloembergen P, et al. Ross River virus disease in two Dutch travellers returning from Australia, February to April 2015. *Euro Surveill Bull.* 2015;20, pii:21200.
39. Chen W, Foo S-S, Li RW, Smith PN, Mahalingam S. Osteoblasts from osteoarthritis patients show enhanced susceptibility to Ross River virus infection associated with delayed type I interferon responses. *Virology.* 2014;11:189.
40. Tupanceska D, Zaid A, Rulli N, Thomas S, Lidbury B, Matthaai KI. Ross River Virus: An arthritogenic alphavirus of significant importance in the Asia Pacific. *Emerg Infect Dis Southeast Asia.* 2007;494:111.
41. Mylonas AD, Brown AM, Carthew TL, McGrath B, Purdie DM, Pandeya N, et al. Natural history of Ross River virus-induced epidemic polyarthritis. *Med J Aust.* 2002;177:356–60.
42. Harley D, Bossingham D, Purdie DM, Pandeya N, Sleight AC. Ross River virus disease in tropical Queensland: evolution of rheumatic manifestations in an inception cohort followed for six months. *Med J Aust.* 2002;177:352–5.
43. Condon RJ, Rouse IL. Acute symptoms and sequelae of Ross River virus infection in South-Western Australia: a follow-up study. *Clin Diagn Virol.* 1995;3:273–84.
44. Cashman P, Hueston L, Durrheim D, Massey P, Doggett S, Russell RC. Barmah Forest virus serology: implications for diagnosis and public health action. *Commun Dis Intell Q Rep.* 2008;32:263–6.
45. Ehlkes L, Eastwood K, Webb C, Durrheim D. Surveillance should be strengthened to improve epidemiological understandings of mosquito-borne Barmah Forest virus infection. *West Pac Surveill Response.* 2012;3:63–8.
46. Boyd AM, Hall RA, Gemmell RT, Kay BH. Experimental infection of Australian brushtail possums, *Trichosurus vulpecula* (Phalangeridae: Marsupialia), with Ross River and Barmah Forest viruses by use of a natural mosquito vector system. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;65:777–82.
47. Phillips DA, Murray JR, Aaskov JG, Wiemers MA. Clinical and subclinical Barmah Forest virus infection in Queensland. *Med J Aust.* 1990;152:463–6.
48. Passmore J, O'Grady KA, Moran R, Wishart E. An outbreak of Barmah Forest virus disease in Victoria. *Commun Dis Intell Q Rep.* 2002;26:600–4.
49. Flexman JP, Smith DW, Mackenzie JS, Fraser JR, Bass SP, Hueston L, et al. A comparison of the diseases caused by Ross River virus and Barmah Forest virus. *Med J Aust.* 1998;169:159–63.
50. Tesh RB, Watts DM, Russell KL, Damodaran C, Calampa C, Cabezas C, et al. Mayaro virus disease: an emerging mosquito-borne zoonosis in tropical South America. *Clin Infect Dis.* 1999;28:67–73.
51. Muñoz M, Navarro JC. Mayaro: a re-emerging Arbovirus in Venezuela and Latin America. *Bioméd Rev Inst Nac Salud.* 2012;32:286–302.
52. Sant'Ana AL, Lozovei AL. Influence of the lunar cycle on the trapping of *Aedes scapularis* (Diptera, Culicidae) in the Atlantic forest of Paraná. *Iheringia Sér Zool.* 2001;90:175–82.
53. Azevedo RSS, Silva EVP, Carvalho VL, Rodrigues SG, Nunes-Neto JP, Monteiro H, et al. Mayaro fever virus, Brazilian Amazon. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:1830–2.
54. Halsey ES, Siles C, Guevara C, Vilcarromero S, Jhonston EJ, Ramal C, et al. Mayaro virus infection, Amazon Basin region, Peru, 2010-2013. *Emerg Infect Dis.* 2013;19:1839–42.