



Editorial

La enfermedad producida por el virus chikungunya. ¿Qué esperar luego del estadio agudo?



Chikungunya virus (CHIKV): what can be expected after the acute phase?

Vianna J. Khoury^{a,*} y Pablo R. Camilo^b

^a Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, FCS-Reumatología/Clinica Unión Médica del Norte/Hospital Regional Universitario Presidente Estrella Ureña, Santiago, República Dominicana

^b Clínica Corominas, Santiago, República Dominicana

El virus chikungunya (CHIKV) se identificó por primera vez en 1952 en Tanzania, cuando se pudo aislar en humanos y en mosquitos *Aedes* durante una epidemia compatible con dengue¹. Está clasificado como un arbovirus de la familia *Togaviridae*, género *Alfavirus*, grupo en el que también se incluyen otros virus como Ross River, O'nyong-nyong, Barmah Forest y Mayaro, los cuales se han asociado al desarrollo de artritis en humanos. Se considera endémico de grandes áreas de África, Medio Oriente, India y sureste de Asia². A pesar de que la ecología de esos agentes es diferente, morfológica y antigénicamente están muy relacionados, además de que las enfermedades que causan son prácticamente indistinguibles³.

El término chikungunya es derivado del vocablo Makonde que en su lengua significa «aquel que se encorva» o «se dobla por el dolor»⁴. Esta enfermedad es una zoonosis transmitida por el mosquito de la especie *Aedes* (*Aedes albopictus* y *Aedes aegypti*)⁵. Es importante destacar que el mosquito *Aedes* es vector de varios arbovirus, incluyendo el dengue (flavivirus). En países donde ambos vectores *Aedes* están presentes y donde la capacidad diagnóstica puede estar limitada, sería difícil distinguir entre una infección por CHIKV y dengue, particularmente en niños, debido a que los síntomas y signos se superponen⁶. Estudios comparativos han mostrado que características tales como mialgias, artralgias y rash, están particularmente asociadas a CHIKV, mientras que la trombocitopenia está más relacionada con el dengue^{7,8}.

Es importante señalar que la mutación A226V permitió al virus adaptarse mejor al *Aedes albopictus*, el único vector competente, presente en la isla Reunión, lo cual también explica su inusual virulencia en el último brote de 2005⁹. Se estima que la infección por CHIKV genera anticuerpos que protegerán a las personas de por vida¹⁰.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, más del 85% de los pacientes presentaron los síntomas típicos de la infección por CHIKV como son: fiebre alta de inicio súbito > 38,9 °C, escalofríos, cefalea, fotofobia y un rash petequial o maculopapular pruriginoso. La mayoría de las personas infectadas se quejan de dolor articular

severo que es a menudo incapacitante y edema de las extremidades; se ha descrito en algunos casos la presencia de linfadenopatía inguinal dolorosa¹¹⁻¹³; manifestaciones oculares, más comúnmente uveítis anterior¹⁴ y gastrointestinales (diarrea y vómitos). Se ha evidenciado que el 5-28% de los pacientes infectados son asintomáticos¹⁵.

La fase aguda típicamente abarca desde unos pocos días a un par de semanas, aunque las artralgias y/o mialgias pueden persistir por semanas a meses o incluso años¹⁶. Algunos pacientes desarrollan un auténtico síndrome artrítico crónico¹⁷, la afectación es usualmente simétrica, poliarticular, y de carácter migratorio, afectando predominantemente pequeñas articulaciones de las manos, muñecas, tobillos y pies. Las grandes articulaciones son afectadas con menor frecuencia. Puede observarse inflamación periarticular, dolor, enrojecimiento y limitación a los movimientos¹⁸. La poliartritis persistente ocurre en un 30-40% de los pacientes afectados por el alfavirus y se ha propuesto que sea causada por mediadores proinflamatorios tales como IL-6¹⁹. El daño articular fluctúa a través del tiempo, aunque siempre afecta las mismas partes del cuerpo, mayormente las extremidades (manos, tobillos e interfalángicas)¹⁵.

El porcentaje de afectados va disminuyendo, persistiendo al menos un 10-20% de los pacientes con dolores articulares recurrentes al año de la infección aguda y hasta un 12% a los 3-5 años²⁰. La tasa de mortalidad es baja (0,4%), aunque es mayor en infantes menores de un año de edad (2,8%) y se incrementa en las personas que van envejeciendo con enfermedades concurrentes (desórdenes cardiovasculares, neurológicos y respiratorios)²¹.

Por otra parte, se han reportado pacientes con artritis reumatoide post-CHIKV (RA)-like²², posiblemente debido a que estos pacientes presentan el rasgo genético HLA-DRB1, que favorece al desarrollo de la artritis reumatoide y la infección desencadena la aparición de la misma. En algunos estudios se ha reportado la presencia de artritis erosiva progresiva. Sin embargo, en contraste a lo que es conocido en artritis reumatoide, los niveles de factor reumatoide y anticuerpos antipeptido citrulinado cíclico no estaban elevados²³.

El 9 de diciembre de 2013, la Organización Panamericana de la Salud emitió por primera vez la alerta regional sobre la transmisión

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: viannakhoury@yahoo.com (V.J. Khoury).

autóctona del CHIKV en la Región de las Américas. Esta alerta se difundió después de que las autoridades sanitarias de Saint Martin (territorio francés en el Caribe) confirmaran por laboratorio 2 casos autóctonos el 6 de diciembre de 2013²⁴.

Al 4 de diciembre del 2015 se habían reportado a la Organización Panamericana de la Salud 1.724.759 casos sospechosos, 59.932 casos confirmados y 271 muertes relacionadas con la enfermedad, diseminada a 44 países/territorios en América y Caribe, incluyendo EE. UU. y Brasil²⁵. Las cifras reales son mucho mayores, dado que la mayoría de los casos no se reportan. En República Dominicana se estima que más del 60% de la población fue afectada, de un total de alrededor de 10 millones de habitantes.

La fase de mayor transmisión del CHIKV puede ser exponencial y progresar en poco tiempo (de 3 a 6 meses), como pudo observarse en la República Dominicana.

Cuando se revisan documentos sobre epidemias de CHIKV, la alta tasa de ataque constituye la principal preocupación. Dicha tasa se estima entre el 30-68% de la población y en períodos cortos. En la República Dominicana se predijo que la actividad de esta epidemia sería alta, por tratarse de un país tropical, densamente poblado, con alta movilidad poblacional y la presencia del vector responsable de la transmisión de este virus²⁶.

El diagnóstico de la infección se fundamenta en la presencia de criterios clínicos, epidemiológicos y de laboratorios; aunque cabe señalar que no existen hallazgos de laboratorios patognomónicos para la infección. Se ha podido observar trombocitopenia, leucopenia, alteración de las pruebas de función hepática, velocidad de sedimentación y proteína C reactiva elevadas. Varias pruebas diagnósticas han sido desarrolladas hasta el momento para detectar la infección por CHIKV tanto en el estadio agudo como tardío de la enfermedad. La mayoría de los estudios epidemiológicos descritos están basados en ELISA IgM e IgG, demostrando la importancia de este tipo de ensayo^{27,28}.

No existe tratamiento específico para CHIKV ni una vacuna actualmente disponible. La enfermedad es usualmente autolimitada y se resuelve con el tiempo. Está indicado reposo durante el cuadro agudo de los síntomas articulares. Las personas infectadas deben evitar exponerse al mosquito (permanecer en sus casas y/o bajo mosquito durante los primeros días de la enfermedad) así evitar contribuir al ciclo de trasmisión de la misma²⁹.

La principal preocupación en los próximos años podría ser el que surjan mayores epidemias en regiones afectadas recientemente, tales como América, Europa y Oceanía^{30,31}. Esas regiones comprenden países con poblaciones vírgenes y vectores *Aedes* bien establecidos, aunado al hecho de que algunas tienen una infraestructura de salud pública y de diagnóstico relativamente pobre³².

Aún no es posible estimar si el CHIKV será endémico en la República Dominicana. Antes debe observarse el comportamiento de la epidemia en los próximos años e implementar sistemas de vigilancia biológica. A más de un año del brote agudo, los pacientes continúan presentando manifestaciones musculoesqueléticas de intensidad variable, que pueden ser fácilmente confundidas con el diagnóstico de artritis reumatoide y espondiloartritis.

El CHIKV se ha incorporado al grupo de enfermedades infecciosas que se comparten con Haití, un país junto al cual la República Dominicana continuará realizando esfuerzos para su control y eliminación, como se viene haciendo con la malaria, el cólera y la filariasis linfática³³.

Agradecimientos

Dra. Zahira Quiñones, Departamento de investigación de la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, Santiago, República Dominicana.

Bibliografía

- Mason PJ, Haddow AJ. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53; an additional note on Chikungunya virus isolations and serum antibodies. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1957;51:238-40.
- Blackburn NK, Besselaar TG, Gibson G. Antigenic relationship between Chikungunya virus strains and O'nyong nyong virus using monoclonal antibodies. *Res Virol.* 1995;146:69-73.
- Tesh RB. Arthritides caused by mosquito-borne virus. *Ann Rev Med.* 1982;33:31-40.
- Suranjith L, Seneviratne SL, Gurugama P, Perera J. International Society of Travel Medicine, 1195-1982. *J Travel Med.* 2007;14:320-5.
- Lo Presti A, Lai A, Cella E, Zehender G, Ciccozzi M. Chikungunya virus, epidemiology, clinics and phylogenesis: A review. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine.* 2014;9:25-32. journal homepage:www.elsevier.com/locate/apjtm. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/vectors>.
- Chipwaza B, Mugasa JP, Selemani M, Amuri M, Mosha F, Ngatunga SD, et al. Dengue and Chikungunya fever among viral diseases in outpatient febrile children in Kilosa district Hospital, Tanzania. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8:e3335.
- Lee VJ, Chow A, Zheng X, Carrasco LR, Cook AR, Lye DC, et al. Simple clinical and laboratory predictors of Chikungunya versus dengue infections in adults. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6:e1786.
- Mohd Zim MA, Sam IC, Omar SF, Chan YF, AbuBakar S, Kamarulzaman A. Chikungunya infection in Malaysia: Comparison with dengue infection in adults and predictors of persistent arthralgia. *J Clin Virol.* 2013;56:141-5.
- Schuffenecker I, Itemam I, Michault A, Murri S, Frangeul L, Vaney MC, et al. Genome microevolution of Chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. *PLoS Med.* 2006;3:e263.
- Moya J, Pimentel R, Puello J. Chikungunya: un reto para los servicios de salud de la República Dominicana. *Rev Panam Salud Publica.* 2014;36:331-5.
- Yazdani R, Kaushik VV. Chikungunya fever. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1214-5.
- Borgherini G, Poubreau P, Staikowsky F, Lory M, le Moullec N, Becquart JP, et al. Outbreak of chikungunya on Reunion Island: Early clinical and laboratory features in 157 adult patients. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1401-7.
- Lakshmi V, Neeraja M, Subbalaxmi MV, Parida MM, Dash PK, Santhosh SR, et al. Clinical features and molecular diagnosis of Chikungunya fever from South India. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1436-42.
- Mahendradas P, Avadhani K, Shetty R. Chikungunya and the eye: A review. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2013;3:35.
- 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.
- Gasque P, Couderc T, Lecuit M, Roques P, Ng LFP. Chikungunya virus pathogenesis and immunity. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2015;15.
- Cabié A, Ledrans M, Abel S. Chikungunya Virus Infections. *N Engl J Med.* 2015;373:93-5.
- Suranjith L, Seneviratne SL, Gurugama P, Perera J. International Society of Travel Medicine, 1195-1982. *J Travel Med.* 2007;14:320-5.
- Chen W, Foo S-S, Rulli NE, Taylor A, Sheng K-Ch, Herrero LJ, et al. Arthritogenic alphaviral infection perturbs osteoblast function and triggers pathologic bone loss. *PNAS.* 2014;111. Disponible en: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1318859111.
- Mathew J, Goyal V, George E, Thekkemuriyil DV, Jayakumar B, Chopra A, et al. Rheumatic-musculoskeletal pain and disorders in a naïve group of individual 15 months following a Chikungunya viral epidemic in south India: A population based observational study. *Int J Clin Pract.* 2011;65:1306-12.
- Simon F, Parola P, Grandadam M, Fourcade S, Oliver M, Brouqui P, et al. Chikungunya infection: An emerging rheumatism among travelers returned from Indian Ocean Islands. Report of 47 cases. *Medicine (Baltimore).* 2007;86:123-37.
- Chopra A, Anuradha V, Lagoo-Joshi V, Kunjir V, Salvi S, Saluja M, et al. Chikungunya virus aches and pains: An emerging challenge. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2921-30.
- Manimunda SP, Vijayachari P, Uppoor R, Sugunan AP, Singh SS, Rai SK, et al. Clinical progression of chikungunya fever during acute and chronic arthritic stages and the changes in joint morphology as revealed by imaging. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2010;104:392-9.
- Leparc-Goffart I, Nougairé de A, Cassadou S, Prat C, de Lamballerie X. Chikungunya in the Americas. *Lancet.* 2014;383:514.
- www.paho.org.
- Institut de Veille Sanitaire. Situation épidémiologique du chikungunya dans les Antilles. Saint Maurice, France: INVS; 2014 [acceso 18 Ago 2014]. Disponible en: <http://www.invs.sante.fr/fr/Publications-et-outils/Pointsepidemiologiques/Tous-les-numeros/Antilles-Guyane/2014/Situation-epidemiologique-du-chikungunya-dans-les-Antilles>.
- Kowalzik S, Xuan NV, Weissbrich B, Scheiner B, Schied T, Drosten C, et al. Characterisation of a chikungunya virus from a German patient returning from Mauritius and development of a serological test. *Med Microbiol Immunol.* 2008;197:381-6.
- Chua CL, Chan YF, Sam IC. Characterisation of mouse monoclonal antibodies targeting linear epitopes on Chikungunya virus E2 glycoprotein. *J Virol Methods.* 2014;195:126-33.
- Chikungunya Fever Fact Sheet-CDC Division of Vector Borne Infectious Diseases.[Online] [acceso 2006]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/chikungunya/chickfact.htm>.

30. Horcada ML, Díaz-Calderón C, Garrido L. Chikungunya fever. Rheumatic manifestations of an emerging disease in Europe. *Reumatol Clin.* 2015;11:161–4.
31. Patricia Richi Alberti, Martina Steiner, Óscar Illera Martín, Patricia Alcocer Amores, Tatiana Cobo Ibáñez, Santiago Muñoz Fernández. Imported chikungunya fever in Madrid. *Reumatol Clin.* (in press).
32. Sam IC, Kümmerer BM, Chan YF, Roques P, Drosten C, AbuBakar S. Updates on chikungunya epidemiology, clinical disease, and diagnostics. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2015;15:223–30.
33. Pimentel R, Skewes-Ramm, Moya J. Chikungunya en la República Dominicana: lecciones aprendidas en los primeros seis meses. *Rev Panam Salud Pública.* 2014;36:336–41.