



VIRUS CHIKUNGUNYA: ¿QUÉ SABEMOS DE ESTA ARBOVIROSIS? (*)

CHIKUNGUNYA VIRUS: WHAT DO WE KNOW ABOUT THIS ARBOVIRUS INFECTION?

Ochoa-Díaz Margarita María¹
De León-Benito Revollo Yéssika²
Rodríguez-Quintero Gerson²
Gómez-Camargo Doris Esther³

Correspondencia: mochoad@unicartagena.edu.co

Recibido para evaluación: julio - 25 - 2014. Aceptado para publicación: Octubre - 5 - 2014.

RESUMEN

Introducción: para Colombia el virus Chikungunya (CHIKV) se constituye en un potencial problema de salud pública, debido a que en el país tanto en ámbitos rurales como urbanos es endémica la presencia del mosquito *A. Aegypti*, vector de la infección, el mismo del virus del dengue.

Objetivo: realizar revisión temática referente al CHIKV y al síndrome febril que ocasiona.

Metodología: revisión bibliográfica descriptiva, con búsqueda en las bases de datos: PubMed, Scopus, ScienceDirect, OvidSP y Medline; incluyendo artículos de revisión, reportes de casos y estudios experimentales.

Resultados: se encontraron 107 artículos, de los cuales se utilizaron 78 documentos a conveniencia: revisiones, informes de investigación, reportes de casos, boletines e informes epidemiológicos.

Conclusiones: el CHIKV es un *Alphavirus* con un solo serotipo identificado, una de las 29 especies pertenecientes al género *Alphavirus* de la familia *Togaviridae*. Posee dos ciclos de transmisión, uno selvático o enzoótico y otro urbano o epizootico. El período de incubación varía entre uno y doce días. Fiebre alta, rash cutáneo y severo dolor osteoarticular, son las características clínicas que cursan en seis días, con baja letalidad y difícil diferenciar de otras enfermedades tropicales, incluidas malaria y dengue. En la mayoría de los casos se adquiere inmunidad permanente. El tratamiento es sintomático y no existe vacuna disponible. Las autoridades sanitarias deben fortalecer los programas de control vectorial, para hacer frente a esta enfermedad. **Rev.cienc. biomed. 2014;5(2):317-328.**

PALABRAS CLAVE

Virus Chikungunya; Infección por virus Chikungunya; Alphavirus; Infecciones por Alphavirus.

(*) Producto del Grupo de Investigación UNIMOL. Doctorado en Medicina Tropical. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

1 Médica. Msc. Grupo de Investigación UNIMOL. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

2 Estudiante. Grupo de Investigación UNIMOL. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

3 Bacterióloga. Msc. Ph.D Líder Grupo de Investigación UNIMOL. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

SUMMARY

Introduction: for Colombia the arrival of the Chikungunya virus (CHIKV) constitutes a potential problem of public health due to in the country as much in rural as urban areas, the presence of the *A. Aegypti* mosquito, vector of the infection, the same of the dengue virus, is endemic.

Objective: To carry out a thematic review referent to the CHIKV and to the febrile syndrome that it causes.

Methods: Descriptive bibliographic review, with search in the databases: PubMed, Scopus, ScienceDirect, OvidSP and Medline; including review articles, case reports and clinical trials.

Results: 107 articles were found, from which 78 documents were used for convenience between review, research reports, case reports, bulletins and epidemiological reports.

Conclusions: The CHIKV is an Alphavirus with an only serotype described. It is one of the 29 species belong to the Alphavirus genus of the *Togaviridae* family and has two cycles of transmission: Sylvatic or enzootic and urban or epizootic. The incubation period varies between one and twelve days. High fever, cutaneous rash and severe osteoarticular pain are the clinical characteristics that appear in six days, with low lethality and that are difficult to differentiate of other tropical diseases, including Malaria and Dengue. In the majority of the cases, a permanent immunity is acquired. The treatment of the disease is symptomatic and available vaccine does not exist. The sanitary authorities must strengthen the programs of vector control to confront this tropical disease. **Rev.cienc.biomed. 2014;5(2):317-328.**

KEYWORDS

Chikungunya virus; Chikungunya virus infection; Alphavirus; Alphavirus infections

INTRODUCCIÓN

El virus Chikungunya (CHIKV) fue descrito por primera vez en humanos en el continente africano, al sudeste de Tanzania (Provincia Tanganyika) entre 1952 y 1953, durante una epidemia febril ocurrida en el distrito de Newala. El vocablo Chikungunya es una palabra Swahili que proviene del idioma nativo Kimakonde que significa "*aquel que se encorva*", por la postura inclinada que adoptan las personas que la padecen, debido a la severidad del dolor articular (1-3).

Para Colombia la llegada de esta arbovirosis constituye un potencial problema de salud pública, debido a la endemidad del vector que la transmite. El objetivo de la revisión fue identificar el conocimiento acumulado acerca de la entidad, con énfasis en el potencial patogénico y en las consideraciones clínicas.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio: revisión descriptiva, en la cual se incluyeron libros, artículos de estudios experimentales, revisiones sistemáticas, revisiones de tema, meta-análisis, reportes de casos, reportes oficiales.

Tipo de participantes: documentos publicados sobre el CHIKV, en los cuales se hiciera énfasis en la epidemiología, cuadro clínico, fisiopatología, biología molecular, diagnóstico y tratamiento.

Estrategia de búsqueda bibliográfica: se realizó búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, Scopus, ScienceDirect, EBS-COhost, OvidSP, Medline y Scielo, involucrando todas las publicaciones hasta julio del 2014. Los lenguajes considerados fueron exclusivamente inglés y español.

Términos claves: se estableció la búsqueda con las palabras claves: *Chikungunya*, *Chikungunya virus*, *Chikungunya virus infection*, *Alphavirus*, *Alphavirus infection*, *Chikungunya fever*, *epidemiology*.

Métodos de revisión: se estudiaron inicialmente los títulos, luego los resúmenes y finalmente los textos completos, de los documentos identificados en las bases de datos. Se escogieron aquellos sobre CHIKV, donde se hiciese énfasis en la epidemiología de los brotes, la fisiopatología, los mecanismos de transmisión, el vector, taxonomía del virus y sus mutaciones. Se revisaron los estudios de forma independiente.

RESULTADOS

Se encontraron 107 documentos entre libros y artículos publicados en diferentes revistas, de los cuales 78 documentos completos fueron escogidos a conveniencia para extracción de la información relevante y ajustada a los objetivos planteados.

El CHIKV se aisló por primera vez del suero de un paciente febril durante un brote que ocurrió en la meseta Makonde en la provincia sureña de Tanganyika de 1952 a 1953 (2). Posterior al primer reporte confirmado, se registraron brotes de CHIKV entre 1960 y 1990 en países en África Central y Meridional. En 1958 Hammon y cols. aislaron DENV y CHIKV, como agentes causales de una epidemia febril con 3000 pacientes hospitalizados y 300 muertes (4). Se han registrado brotes en Uganda: 1958, 1971 y 1985; República Democrática del Congo: 1960 y 1999; Sudeste Asiático entre 1960 y 2003; Tailandia en 1958; India en 1963, 1973 y 2006; Calcuta en 1964; Vietnam en 1965; Malasia en 1965, 1998 y 2006; Sri Lanka en 1969, entre otros (5-8).

El primer caso de enfermedad febril asociado a manifestaciones hemorrágicas se observó en julio de 1963 en Calcuta. Estudios virológicos señalaron inicialmente que la epidemia se debía al virus del dengue y luego al CHIKV (6,7).

Desde el año 2004 comenzó la globalización progresiva de la enfermedad, al identificarse epidemias en Kenia en el 2004, Unión de las Comoras en el 2005, Madagascar en el 2006 e Italia en el mismo año (8-12). En Europa existen reportes desde el año 2006 (13,14). En septiembre del 2007 se informaron 166 casos importados en Italia (12) y en septiembre de 2010 se reportó un caso autóctono de CHIKV en el sureste de Francia (15).

La Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud en su informe correspondiente a la Semana epidemiológica número 40, señalaron que en el continente americano se han presentado 737.084 casos autóctonos sospechosos, 10.637 autóctonos confirmados

y 1.415 importados de Chikungunya (5). En Colombia el Instituto Nacional de Salud (INS) en su Boletín epidemiológico No. 13 reportó que 5.785 casos habían sido notificados al sistema de vigilancia, de los cuales 119 fueron confirmados por laboratorio y 5.429 por valoración clínica. La región Caribe es la que mayor número de casos ha presentado, 5.426 confirmados por clínica, de los cuales 2.361 corresponden a la ciudad de Cartagena y 1.466 al municipio de San Juan Nepomuceno (Departamento de Bolívar), primero y segundo lugar de frecuencia en el país.

Hasta octubre del 2014, en Colombia se han registrado tres muertes asociadas a CHIKV, todas procedentes del Departamento de Bolívar, no obstante los casos se encuentran en estudio, debido a importantes comorbilidades que los pacientes presentaban al momento de presentar la arbovirosis (5,16).

Existe sensible diferencia entre los casos autóctonos e importados en los países de América y en el Caribe no latino. La figuras N°1 y N° 2 presentan la distribución teniendo en cuenta la relación entre muertes y casos.



Figura N° 1. Relación muerte/casos (5).

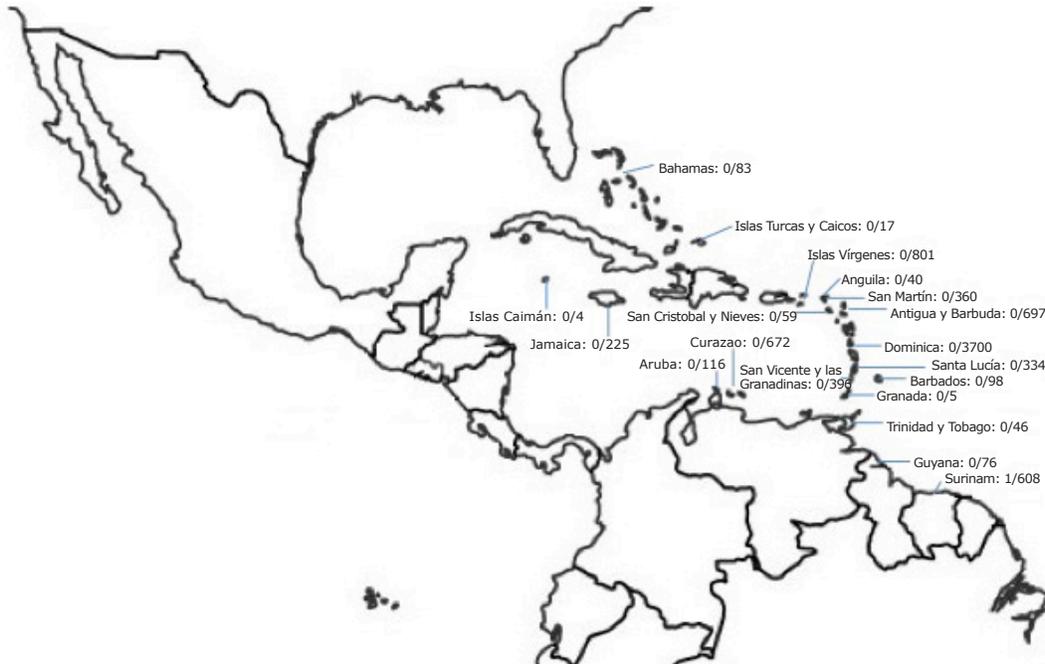


Figura N° 2. Relación muertes/casos (5).

VIRUS CHIKUNGUNYA, UN ALPHAVIRUS

Es una de las 29 especies pertenecientes al género *Alphavirus* de la familia *Togaviridae*, miembro del complejo antigénico viral Semliki Forest (Eurasia) que hace parte del grupo de los llamados *Alphavirus* del viejo mundo, en el que se encuentran virus ubicados en África, Asia, Sur América y la región de Oceanía.

Tienen en común causar fiebre, rash y poliartralgia aguda en humanos. Son conocidos también como arbovirus (virus transmitidos por artrópodos) y hacen parte de ellos: el virus de O'nyong-nyong (ONNV), el virus Mayaro (MAYV) y el virus del Río Negro (RNV) entre otros, responsables de patologías en humanos, animales domésticos y de vida salvaje (11,17-23).

Por ser miembro del género *Alphavirus*, el CHIKV es un virus pequeño (60-70 nm de diámetro aproximadamente), esférico, con envoltura lipídica y cápsula icosaédrica, es del tipo ARN monocatenario positivo ((+) ssRNA), es decir es un virus que contiene ácido ribonucleico de cadena sencilla de sentido positivo y no se replica usando ADN intermedio (22,24). Posee ARN genómico de

11.805 nucleótidos de largo, excluyendo el nucleótido de cobertura del extremo 5', un sitio I-poly(A) y la cola poly(A) 3'. Esto comprende dos largos marcos de lectura que codifican las poliproteínas no estructurales (2474 aminoácidos) y estructurales (1244 aminoácidos). La composición de bases calculada es: 30% A, 25% C, 25% G y 20% T. Es sensible a la desecación y a temperaturas >58°C. El virus más cercanamente relacionado con el CHIKV es O'nyong-nyong, seguido de Ross River, Semliki Forest y Barmah Forest (25).

CHIKV es conocido por su amplia distribución geográfica. Es transmitido por mosquitos del género *Culex*, *Mansonia* y *Aedes* (principalmente *Aedes aegypti* y *Aedes Albopictus*) (26,27). Está descrito un ciclo selvático que involucra primates y mosquitos del género *Aedes*. En el continente Asiático se asoció principalmente con mosquitos *Aedes aegypti* en un ciclo humano-mosquito-humano. No obstante, se ha documentado la transmisión vertical (28-30), por trasplante de órganos (31,32) y por transfusión sanguínea (33).

La unión virus - receptor se da a través de las glicoproteínas E1 y E2. Los *Alphavirus* son llevados al interior de la célula por endocito-

sis dependiente de clatrina. Bernard y colaboradores (34), con la cepa LR-OPY1 (Isla la Réunion), describieron que la endocitosis del virus era mediada por Eps15 y no dependía esencialmente de la clatrina. En el endosoma, el virus presenta cambios conformacionales (debido a su bajo pH) expresando el péptido de fusión E1 (localizado en el extremo de la molécula E1, dominio II cerca del aminoácido 226), el cual permite que el núcleo cápside sea liberado al citoplasma de la célula del hospedero a través de la formación de un poro de fusión. Ya en el citoplasma la núcleo cápside se desmonta, exponiendo el ARN viral para la traducción, tanto en las células del hospedero como del vector (18,35).

La proteína no estructural (nsP) 1234 es traducida a partir del ARN viral. Durante la replicación, cuando la concentración de nsP1234 en la célula es suficiente para apoyar una reacción biomolecular eficiente esta continúa procesándose hacia las proteínas maduras (nsP1, nsP2, nsP3, nsP4). Estas

proteínas son responsables de la replicación y la formación de una hebra complementaria (ARN(-)). La síntesis de la hebra negativa predomina en la infección temprana, y la de la hebra positiva (sintetizada a partir de la complementaria), así como la del ARN subgenómico (26S) ocurren exclusivamente en la etapa tardía.

El ARN subgenómico sirve como mRNA para la síntesis de las proteínas estructurales virales (proteína de cápside, E2, E3, 6k, E1). De estas, la proteína de cápside (C) se ensambla a la nucleocápside (conformada por 240 copias de C) de la nueva partícula viral; pE2, 6K y E1 se insertan en la membrana del retículo endoplasmático transitando hasta la membrana plasmática del huésped, mientras el dominio citoplasmático de E2 es envuelto por la bicapa lipídica (enrejado icosaédrico de 240 copias E1/E2 organizadas en 80 trímeros) en la superficie celular y finalmente es liberada por gemación la nueva partícula viral con su envoltura (36,37) (Figura N° 3).

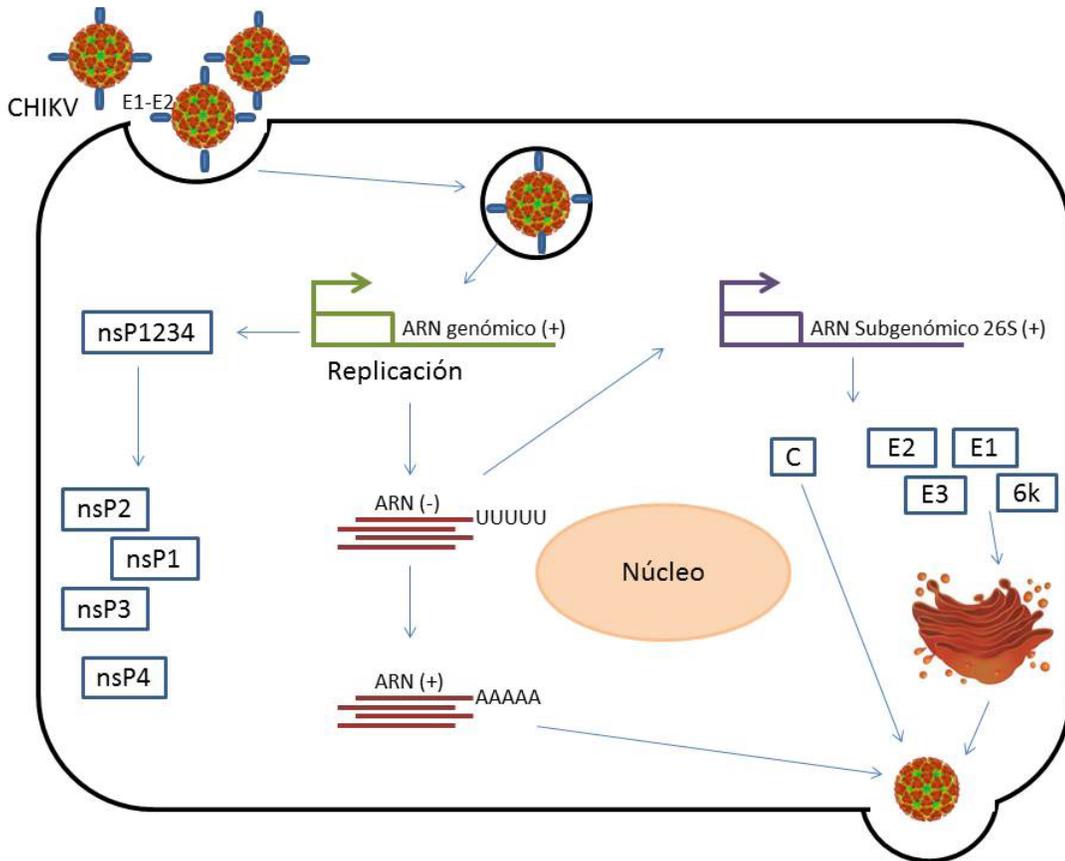


Figura N° 3. Ciclo de vida de *Alphavirus* (39).

TRANSMISIÓN Y VECTORES

Dos ciclos de transmisión han sido bien documentados para el CHIKV: uno selvático o enzoótico y otro urbano o epizoótico.

El ciclo selvático tiene una periodicidad de circulación con intervalos aproximados de 5-10 años (23). En este intervienen como vectores varias especies de mosquitos selváticos primatófilos del tipo *Aedes* (*A. furcifer-taylori*, *A. luteocephalus*, *A. dalzieli*), y como reservorio/huésped amplificador algunos primates no humanos. Se ha sugerido la circulación del virus en roedores, ganado, ardillas, quirópteros, garrapatas (*Alectorobius sonrai*) y aves, siendo estas especies reservorios del virus en períodos no epidémicos y dando existencia a ciclos silvestres secundarios (38).

Los ciclos de transmisión endémico/epidémicos fueron establecidos desde 1950 cuando el virus se introdujo en Asia (40). Una mutación en el gen de la glicoproteína E1 (sustitución de una alanina en la posición 226 por valina - A226V), incrementó dramáticamente la infectividad de algunas cepas hacia un vector urbano alternativo, el *A. albopictus*; ocasionando un brote en la isla La Réunion, la cual carece del vector típico (41). Adicionalmente se ha demostrado que la tasa de diseminación de CHIKV A226V es *dos* veces mayor que CHIKV sin la mutación, esto resulta en una mayor carga viral (42) y diseminación del virus a órganos secundarios del mosquito (41). Por lo tanto, el ciclo de transmisión urbana solo cuenta con el *A. Aegypti* (Asia) y/o *A. Albopictus* (África y Europa), vectores antropofílicos, los cuales son bastante eficientes en la transmisión del virus, que tiene ciclo humano-mosquito-humano (35).

El período de incubación del CHIKV no ha sido determinado con certeza, sin embargo se estima que varía entre uno y doce días con un promedio de tres, seguido de un período prodrómico, solamente el 5% de los casos cursan sin síntomas clínicos (43,44).

CONSIDERACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO

El síndrome producido por la infección con CHIKV es en algunos casos difícil de diferen-

ciar del dengue o malaria, cuando circulan simultáneamente en zonas endémicas las tres patologías y no se cuenta con profesionales de salud capacitados para distinguir las diferencias entre ellas.

El CHIKV produce grandes epidemias cuando llega a poblaciones susceptibles que cuentan con sus vectores antropofílicos. Durante los primeros reportes se documentó con signos y síntomas de aparición abrupta; con malestar, fiebre alta, cefalea, artralgias y erupción cutánea (1). Desde entonces, se han producido numerosos brotes de CHIKV, que han ayudado a caracterizar mejor los síntomas de la enfermedad. Las tres principales características clínicas de la infección aguda por el virus son:

[A] fiebre alta, mayor a 38.5°C, lo cual se presenta del 85 al 100% de los casos. Es de aparición súbita y sin respuesta a terapia antipirética. La fiebre es autolimitada a pocos días.

[B] Poliartralgias asociadas a mialgias. De compromiso simétrico, de pequeñas articulaciones, principalmente codos, dedos, muslos, pantorrillas y tobillos. Están presentes en casi el 100% de los casos y se instalan poco tiempo después del inicio de la fiebre. El dolor producido por los síntomas articulares es severo al tacto y al movimiento, y es la principal causa de discapacidad en los pacientes. Adicionalmente se presenta, cefalea intensa, escalofríos, temblores, náuseas o vómitos, que pueden persistir de cuatro a diez días (26,27,45-48).

[C] Rash cutáneo. Las erupciones máculo-populares, que ocupan más del 10% de la superficie corporal, se ubican especialmente en las extremidades y son característicamente pruriginosas.

Otros como los cambios edematosos y/o las hemorragias gingivales son más frecuentes en niños (49). Los dolores músculo articulares suelen tener un curso de cinco a siete días, aunque algunos pacientes presentan una fase crónica caracterizada por artritis, cuya duración puede ser de meses o incluso años en pocos casos, alterando la calidad de vida de los pacientes (50), asociado proba-

blemente a la respuesta inmunológica frente al virus (altos niveles de interleucina-6 y GM-CSF) (51,52).

Se han reportado casos aislados de pacientes con sintomatología neurológica y complicaciones cardíacas (53,54). Sin embargo, durante las epidemias 2005/2008 se documentaron como complicaciones: parálisis flácida con compromiso de pares craneales y el síndrome de Guillan-Barré (55,56).

En niños se han observado: encefalitis, convulsiones febriles, síndrome meníngeo y encefalopatía aguda (49). La muerte causada por infecciones CHIKV parece ser poco común, aunque en algunos brotes no hayan muertes atribuibles a la patología, un estudio en Port Blair indicó que hubo incremento significativo en el número esperado de muertes durante algunos meses del 2006, coincidiendo con la epidemia en este lugar (57). La Tabla N° 1 presenta recomendaciones que se deben tener presentes ante la consulta del paciente febril (58).

El tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad es crucial para la elección de las herramientas diagnósticas, las cuales buscan evaluar competencia viral, capacidad de infección y transmisión del virus.

El CHIKV puede ser detectado y aislado mediante el cultivo de células de mosquito C6/36, células de mamífero (células Vero) o

en células de ratón, resultados que pueden tomar una semana. La sensibilidad es alta, si las muestras se obtienen durante la fase de viremia (carga viral alta de 3.3×10^9 copias/mL, con poca respuesta inmunológica). Es el método de elección para detectar cepas de CHIKV, especialmente en estudios epidemiológico o de caracterización molecular (40).

La Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Reversa (RT-PCR) y RT-PCR en tiempo real (RT-qPCR) son métodos de elección para el diagnóstico a partir de muestras de suero o sangre en la fase aguda de la infección (primera semana de inicio de síntomas). Son los métodos más sensibles para detectar y cuantificar mRNA viral. Se dispone hoy de la técnica convencional, así como del RT-PCR con sondas TaqMan para detectar el gen que codifica E1 o nsP1. También el ensayo con RT-qPCR cuyo blanco es nsp2, recientemente descrito (40).

Los resultados con RT-PCR pueden estar disponibles en tres o cuatro horas, con menor tasa de contaminación, mayor sensibilidad y especificidad. Los inconvenientes asociados a esta metodología, son la inactivación del virus por inadecuado transporte y almacenamiento, así como los costos económicos (39,52,59,60). Cuando existe presencia de manifestaciones meníngeas o encefálicas, se puede realizar el estudio en líquido cefalorraquídeo.

**TABLA N°1.
RECOMENDACIÓN PARA CLASIFICACIÓN CLÍNICA**

CASO SOSPECHOSO	Fiebre >38.5°C. Artralgia grave o artritis aguda. Rash. Síntomas que no se explican por otras condiciones médicas. Residencia en municipio en donde no se han confirmado casos de CHIKV por laboratorio.
CASO CONFIRMADO POR CLÍNICA	Caso sospechoso. Residencia en municipio con declaración de situación de brote.
CASO CONFIRMADO POR LABORATORIO	Caso sospechoso. Prueba positiva para CHIKV <ul style="list-style-type: none"> - Aislamiento viral. - RT-PCR. - IgM CHIKV. - IgG CHIKV que aumenta cuatro veces los títulos en seguimiento de quince días

La evaluación de la respuesta inmune específica frente a CHIKV se realiza mediante métodos serológicos como ELISA, Inmunofluorescencia Indirecta (IFI), Inhibición de Hemaglutinación (IH) y Microneutralización (MNT). Los estudios IFI y ELISA son rápidos, sensibles y pueden diferenciar entre IgG e IgM. Los anticuerpos IgM son detectables de dos a cinco días después de la infección y pueden persistir hasta tres meses. Los anticuerpos IgG, pueden ser detectados en muestras de pacientes convalecientes, desde los diez días y persistir por años. Se puede confirmar el diagnóstico en la fase convaleciente, en pacientes cuyas pruebas en fase aguda fueron negativas o no estuvieron disponibles. La determinación de IgG, puede ser útil en el estudio de viajeros que retornan de zonas endémicas; sin embargo, en la evaluaciones durante brotes en áreas donde circulan más de un alfavirus, la reactividad cruzada debe ser un hecho a tomar en consideración (40, 52).

Las infecciones con CHIKV pueden ser diagnosticadas tardíamente o de manera equivocada, cuando se presentan simultáneamente otras arbovirosis como el dengue. Las similitudes de sus manifestaciones clínicas, la transmisión por el mismo vector y la distribución geográfica compartida, hacen necesarias nuevas herramientas paraclínicas que permitan el adecuado diagnóstico diferencial. La fiebre es el síntoma más común para las infecciones, también el rash cutáneo, no obstante la artritis y la artralgia, son especialmente notorias en la infección por CHIKV (61).

Se suele encontrar marcada linfopenia y leucopenia, elevación de las enzimas hepáticas (ASAT), anemia, elevación de la creatinina e hipocalcemia (32). Considerar dos días de fiebre, erupción cutánea y conteo de glóbulos blancos inferior a 5000 células/mm³, orientadoras para CHIKV; sin embargo, la tríada podría llevar a sobre diagnóstico y exclusión de otros síndromes febriles infecciosos, por lo cual deben ser vistos con cautela (61).

Tal como sucede con el dengue, el tratamiento de la fiebre Chikungunya es sintomático. Antipiréticos como acetaminofén, abundante líquido y antiinflamatorios no esteroideos (AINES), ibuprofeno, naproxeno, etc., para

el dolor articular, se debe tener presente que los AINES están contraindicados en presencia de dengue.

Ya que los altos niveles de viremia son factor de mal pronóstico y favorecen la transmisión, el uso de algunos antivirales han mostrado buena respuesta. La ribavirina, 200mg cada 12 horas, administrada en pacientes con artralgiyas y artritis por al menos dos semanas después del inicio del episodio febril, al parecer ofrece buena respuesta en cuanto a las manifestaciones crónicas en tejidos blandos y articulaciones (62). La combinación interferón- α 2b y ribavirina han mostrado tener efecto sinérgico en CHIKV; sin embargo, debido a que el último aumenta la respuesta inmune (y es claro el origen inmunológico de las complicaciones crónicas por CHIKV), se considera que su uso debe ser cuidadoso (35,63).

La cloroquina causa inhibición in vitro de la replicación del CHIKV, aunque no existe evidencia clara acerca de una mejoría clínica (64). Brighton y colaboradores han informado efecto antiinflamatorio en pacientes en fase crónica que no responden a los AINES, no obstante el mecanismo de acción es desconocido (35,65). El arbidol que fue inicialmente desarrollado para infecciones virales respiratorias, ha mostrado ser efectivo contra CHIKV al interferir en los estadios tempranos de la infección (64). Otras herramientas farmacológicas están siendo estudiadas (inhibidores de la furina, trigocherrinas, Bindarit), y aunque los antivirales no son drogas de elección, el desarrollo de blancos terapéuticos apunta a la síntesis de inmunoglobulinas o moléculas que consigan interferir en algunas etapas de la cascada inflamatoria que estimula el contacto de CHIKV con el hospedero.

Es conocido que posterior a la infección con CHIKV, se adquiere inmunidad frente a nuevos episodios e incluso inmunidad cruzada contra otras alfavirus (66). Actualmente no se cuenta con vacuna aprobada contra CHIKV. En 1972 White et al, publicaron un estudio comparativo de vacunas preparadas con CHIKV inactivado por formalina (67). Inmunoglobulinas policlonales han mostrado ser efectivas en fase aguda, pero no pare-

cen ser prácticas debido a la corta etapa de viremia de la enfermedad (68). En el 2009 se publicó un estudio con vacuna de virus inactivados a partir de una cepa de la India implicada en la epidemia del 2006; se inmunizaron con posterior aumento de la respuesta humoral y celular (69). En el 2012 la Armada de los Estados Unidos desarrolló vacuna de virus atenuado (CHIKV181/25), la cual mostró buen perfil inmunogénico pero producía artritis leve el 8% de los vacunados (70). Wang desarrolló vacunas para alfavirus quiméricos, usando distintos virus y genes de proteínas estructurales del CHIKV, induciendo anticuerpos neutralizadores (71). Se han diseñado vacunas por ingeniería genética tipo DNA, contra las proteínas de la cápside E1 y E2 (72).

Mientras no se disponga de tratamiento específico efectivo y de vacuna segura, las medidas contra el vector son útiles y eficientes; uso de repelentes, control de formas larvianas y adultas del mosquito.

La vigilancia epidemiológica permite la identificación temprana y el diagnóstico oportuno de los casos autóctonos e importados. Las autoridades y los entes gubernamentales de

salud pública, deben capacitar a los trabajadores de la salud e informar a la población en general, en medidas preventivas y en el oportuno reporte de pacientes sospechosos de presentar la infección. Es fundamental delimitar las zonas de riesgo de epidemia.

CONCLUSIONES

El CHIKV es un *Alphavirus* con un solo serotipo, que utiliza el mismo vector del virus del dengue, de eficiente transmisibilidad y causante de una arbovirosis de baja letalidad, caracterizada por fiebre alta, poliartalgias y rash intensamente pruriginoso en tronco y extremidades. La etapa aguda suele ser de seis días, pudiendo evolucionar a fase subaguda o crónica. Usualmente genera inmunidad permanente. En la actualidad en Colombia se informan casos autóctonos, provenientes la mayoría de la costa Caribe colombiana.

CONFLICTOS DE INTERESES: ninguno que declarar.

FINANCIACIÓN: recursos propios del grupo de investigación UNIMOL. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lumsden WHR. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika territory, in 1952-1953 II. General description and epidemiology. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1955;49(1):33-57.
2. Robinson MC. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. I. Clinical features. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1955;49(1):28-32.
3. Enserink M. Massive Outbreak Draws Fresh Attention to Little-Known Virus. *Science.* 2006;311(5764):1085.
4. Hammon WM. History of mosquito-borne haemorrhagic fever. *Bulletin of the World Health Organization.* 1966;35(1):35-37.
5. Organización Panamericana de la Salud OMS. Número de casos reportados de chikungunya en países o territorios de las Américas 2013-2014. 2014 26/09/2014.
6. Sarkar JK. Virological studies of haemorrhagic fever in Calcutta. *Bul World Health Organ.* 1966;35(1):59.
7. Aikat BK, Konar NR, Banerjee G. Haemorrhagic Fever in Calcutta Area. *Indian J. Med Res.* 1964;52:660-675.
8. Seron K, Njuguna C, Kalani R, Ofula V, Onyango C, Konongoi LS, et al. Seroprevalence of Chikungunya virus (CHIKV) infection on Lamu Island, Kenya, October 2004. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78(2):333-337.
9. Kariuki M, Nderitu L, Ledermann JP, Ndirangu A, Logue CH, Kelly CH, et al. Tracking epidemic Chikungunya virus into the Indian Ocean from East Africa. *J Gen Virol.* 2008;89(Pt 11):2754-2760.
10. Beltrame A, Angheben A, Bisoffi Z, Monteiro G, Marocco S, Calleri G, et al. Imported Chikungunya Infection, Italy. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(8):1264-1266.
11. Schwartz O, Albert ML. Biology and pathogenesis of chikungunya virus. *Nature Reviews Microbiology.* 2010;8(7):491-500.
12. Angelini R, Finarelli AC, Angelini P, Po C, Petropulacos K, Macini P, et al. An outbreak of chikungunya fever in the province of Ravenna, Italy. *Eurosurveillance.* 2007;12(9):E0709061.

13. Cordel H, Quatresous I, Paquet C, Couturier E. Imported cases of chikungunya in metropolitan France, April 2005. *Eurosurveillance*. 2006;11(4):E0604203.
14. Krastinova E, Quatresous I, Tarantola A. Imported cases of chikungunya in metropolitan France: update to June 2006. *Eurosurveillance*. 2006;11(8):E0608241.
15. Grandadam M, Caro V, Plumet S, Thiberge JM, Souares Y, Failloux AB, et al. Chikungunya virus, southeastern France. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(5):910-913.
16. SIVIGILA. Chikungunya Boletín Epidemiológico, evento prioritario. Boletín diario No.13. Boletín. Colombia: Instituto Nacional de Salud, prioritario E;2014 29/09/2014.
17. Powers AM, Brault AC, Tesh RB, Weaver SC. Re-emergence of Chikungunya and O'nyong-nyong viruses: evidence for distinct geographical lineages and distant evolutionary relationships. *Journal Gen Virol*. 2000;81(Pt 2):471-479.
18. Solignat M, Gay B, Higgs S, Briant L, Devaux C. Replication cycle of chikungunya: a re-emerging arbovirus. *Virology*. 2009;393(2):183-197.
19. Porterfield J. Antigenic characteristics and classification of the Togaviridae. En Schlesinger, R (Ed), *The Togaviruses*. New York: Academic Press. 1980:13-46.
20. King AMQ, Adams MJ, Lefkowitz EJ, Carstens EB. *Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses : Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*: Elsevier; 2012.
21. Calisher CH, Karabatsos, N. Arbovirus serogroups: definition and geographic distribution. En: Monath TP, editor. *The Arboviruses: Epidemiology and Ecology*. I. Boca Raton, FL: CRC Press; 1998. p. 19-57.
22. Powers AM, Brault AC, Shirako Y, Strauss EG, Kang W, Strauss JH, et al. Evolutionary relationships and systematics of the alphaviruses. *J Virol*. 2001;75(21):10118-10131.
23. Weaver SC, Winegar R, Manger ID, Forrester NL. Alphaviruses: Population genetics and determinants of emergence. *Antiviral research*. 2012;94(3):242-257.
24. Strauss JH, Strauss EG. The alphaviruses: gene expression, replication, and evolution. *Microbiological reviews*. 1994;58(3):491-562.
25. Khan AH, Morita K, Parquet Md Mdel C, Hasebe F, Mathenge EG, Igarashi A. Complete nucleotide sequence of chikungunya virus and evidence for an internal polyadenylation site. *J Gen Virol*. 2002;83(Pt 12):3075-3084.
26. Razmy AM. Clinical features of chikungunya infection in Sri Lanka. *Asian Pac J Trop Dis*. 2014;4(2):131-134.
27. Borgherini G, Poubeau P, Staikowsky F, Lory M, Moullec NL, Becquart JP, et al. Outbreak of Chikungunya on Reunion Island: Early Clinical and Laboratory Features in 157 Adult Patients. *Clin Infect Dis*. 2007;44(11):1401-1407.
28. Touret Y, Randrianaivo H, Michault A, Schuffenecker I, Kauffmann E, Lenglet Y, et al. Early maternal-fetal transmission of the Chikungunya virus. *La Presse Médicale*. 2006;35(11, Part 1):1656-1658.
29. Robillard P-Y, Boumahni B, Gérardin P, Michault A, Fourmaintraux A, Schuffenecker I, et al. Transmission verticale materno-fœtale du virus chikungunya: Dix cas observés sur l'île de la Réunion chez 84 femmes enceintes. *La Presse Médicale*. 2006;35(5, Part 1):785-788.
30. Gerardin P, Barau G, Michault A, Bintner M, Randrianaivo H, Choker G, et al. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Reunion. *PLoS medicine*. 2008;5(3):e60.
31. Couderc T, Gangneux N, Chrétien F, Caro V, Le Luong T, Ducloux B, et al. Chikungunya Virus Infection of Corneal Grafts. *J Infect Dis*. 2012;206(6):851-859.
32. Staikowsky F, Talarmin F, Grivard P, Souab A, schffenecker I. Prospective study of chikungunya virus acute infection in the Island of La Reunion during the 2005-2006 outbreak. *PLoS ONE* 4(10): e7603 doi:10.1371/journal.pone0007603 19893613.
33. Paty MC. The expansion of vector-borne diseases and the implications for blood transfusion safety: The case of West Nile Virus, dengue and chikungunya. *Transfus Clin Biol*. 2013;20(2):165-173.
34. Bernard E, Solignat M, Gay B, Chazal N, Higgs S, Devaux C, et al. Endocytosis of chikungunya virus into mammalian cells: role of clathrin and early endosomal compartments. *PLoS One*. 2010;5(7):e11479.
35. Thiberville SD, Moyen N, Dupuis-Maguiraga L, Nougairede A, Gould EA, Roques P, et al. Chikungunya fever: epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral research*. 2013;99(3):345-370.
36. Jose J, Snyder JE, Kuhn RJ. A structural and functional perspective of alphavirus replication and assembly. *Future Microbiol*. 2009;4(7):837-856.
37. Leung JY, Ng MM, Chu JJ. Replication of alphaviruses: a review on the entry process of alphaviruses into cells. *Adv Virol*. 2011;2011:249640.
38. 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.
39. Thiboutot MM, Kannan S, Kawalekar OU, Shedlock DJ, Khan AS, Sarangan G, et al. Chikungunya: a potentially emerging epidemic? *PLoS neglected tropical diseases*. 2010;4(4):e623.
40. Caglioti C, Lalle E, Castilletti C, Carletti F, Capobianchi MR, Bordi L. Chikungunya virus infection: an overview. *New Microbiol*. 2013;36(3):211-227.

41. Tsetsarkin KA, Vanlandingham DL, McGee CE, Higgs S. A single mutation in Chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. *PLoS pathogens*. 2007;3(12):e201.
42. Vazeille M, Moutailler S, Coudrier D, Rousseaux C, Khun H, Huerre M, et al. Two Chikungunya isolates from the outbreak of La Reunion (Indian Ocean) exhibit different patterns of infection in the mosquito, *Aedes albopictus*. *PLoS One*. 2007;2(11):e1168.
43. Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, Mahalingam S, Heise MT. Chikungunya: a re-emerging virus. *Lancet*. 2012; 379(9816):662-671.
44. Das T, Jaffar-Bandjee MC, Hoarau JJ, Krejbich Trotot P, Denizot M, Lee-Pat-Yuen G, et al. Chikungunya fever: CNS infection and pathologies of a re-emerging arbovirus. *Prog Neurobiol*. 2010;91(2):121-129.
45. Sissoko D, Malvy D, Giry C, Delmas G, Paquet C, Gabrie P, et al. Outbreak of Chikungunya fever in Mayotte, Comoros archipelago, 2005–2006. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008;102(8):780-786.
46. Chang K, Hsieh H-C, Tsai J-J, Lin W-R, Lu P-L, Chen Y-H. Diagnosis and management of imported Chikungunya fever in Taiwan: a case report. *The Kaohsiung J Med Sci*. 2010;26(5):256-260.
47. Powers AM, Logue CH. Changing patterns of chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus. *J Gen Virol*. 2007;88(Pt 9):2363-2377.
48. Larrieu S, Poudroux N, Pistone T, Filleul L, Receveur M-C, Sissoko D, et al. Factors associated with persistence of arthralgia among chikungunya virus-infected travellers: Report of 42 French cases. *J Clin Virol*. 2010;47(1):85-88.
49. Haas H, Robin S, Ramful D, Houdon L, Minodier P, Gérardin P. Chikungunya virus infections in children. *Arch Pediatr*. 2009;16, Supplement 2(0):S72-S9.
50. Borgherini G, Poubeau P, Jossaume A, Gouix A, Cotte L, Michault A, et al. Persistent Arthralgia Associated with Chikungunya Virus: A Study of 88 Adult Patients on Reunion Island. *Clin Infect Dis*. 2008;47(4):469-475.
51. Mohd Zim MA, Sam IC, Omar SFS, 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(2):141-145.
52. Priya R, Khan M, Rao MK, Parida M. Cloning, expression and evaluation of diagnostic potential of recombinant capsid protein based IgM ELISA for chikungunya virus. *J Virol Methods*. 2014;203(0):15-22.
53. Simon F, Paule P, Oliver M. Chikungunya Virus-Induced Myopericarditis: Toward an Increase of Dilated Cardiomyopathy in Countries with Epidemics? *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78(2):212-213.
54. Chandak NH, Kashyap RS, Kabra D, Karandikar P, Saha SS, Morey SH, et al. Neurological complications of Chikungunya virus infection. *NeuroIndia*. 2009;57(2):177-180.
55. C Wa, Monredon, Md Jd, Amrani, Md Me, Roger. Guillain-barre syndrome complicating a Chikungunya virus infection. *Neurology*. 2007;69(22):2105-2107.
56. Singh SS, Manimunda SP, Sugunan AP, Sahina N, Vijayachari P. Four cases of acute flaccid paralysis associated with chikungunya virus infection. *Epidemiol Infect*. 2008;136(09):1277-1280.
57. Manimunda SP, Mavalankar D, Bandyopadhyay T, Sugunan AP. Chikungunya epidemic-related mortality. *Epidemiol Infect*. 2011;139(9):1410-1412.
58. Instituto Nacional de Salud MdSyPS. Lineamientos de Vigilancia en Salud Pública Entomológica y de Laboratorio en Transmisión Autóctona del Virus Chikungunya en Colombia FASE II. Colombia: Instituto Nacional de Salud; 2014.
59. Pfeffer M, Linssen B, Parker MD, Kinney RM. Specific Detection of Chikungunya Virus Using a RT-PCR/Nested PCR Combination. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*. 2002;49(1):49-52.
60. Hasebe F, Parquet MC, Pandey BD, Mathenge EGM, Morita K, Balasubramaniam V, et al. Combined detection and genotyping of Chikungunya virus by a specific reverse transcription-polymerase chain reaction. *J Med Virol*. 2002;67(3):370-374.
61. Kularatne SA, Gihan MC, Weerasinghe SC, Gunasena S. Concurrent outbreaks of Chikungunya and Dengue fever in Kandy, Sri Lanka, 2006-07: a comparative analysis of clinical and laboratory features. *Postgraduate medical journal*. 2009;85(1005):342-346.
62. Ravichandran R, Manian M. Ribavirin therapy for Chikungunya arthritis. *J Infect Dev Ctries*. 2008;2(2):140-142.
63. Briolant S, Garin D, Scaramozzino N, Jouan A, Crance JM. In vitro inhibition of Chikungunya and Semliki Forest viruses replication by antiviral compounds: synergistic effect of interferon-alpha and ribavirin combination. *Antiviral Res*. 2004;61(2):111-117.
64. Delogu I, de Lamballerie X. Chikungunya disease and chloroquine treatment. *Journal of Medical Virology*. 2011;83(6):1058-1059.
65. Brighton SW. Chloroquine phosphate treatment of chronic Chikungunya arthritis. An open pilot study. *SA Mediese Tydskrif Deel*. 1984;66(6):217-218.
66. Edelman R, Tacket CO, Wasserman SS, Bodison SA, Perry JG, Mangiafico JA. Phase II safety and immunogenicity study of live chikungunya virus vaccine TSI-GSD-218. *Am J Trop Med Hyg*. 2000;62(6):681-685.
67. White A, Berman S, Lowenthal JP. Comparative immunogenicities of Chikungunya vaccines propagated in monkey kidney monolayers and chick embryo suspension cultures. *Applied microbiology*. 1972;23(5):951-952.
68. Wang E, Volkova E, Adams AP, Forrester N, Xiao SY, Frolov I, et al. Chimeric alphavirus vaccine candidates for chikungunya. *Vaccine*. 2008;26(39):5030-5039.

69. Tiwari M, Parida M, Santhosh SR, Khan M, Dash PK, Rao PV. Assessment of immunogenic potential of Vero adapted formalin inactivated vaccine derived from novel ECSA genotype of Chikungunya virus. *Vaccine*. 2009;27(18):2513-2522.
70. Sharma A, Raviv Y, Puri A, Viard M, Blumenthal R, Maheshwari RK. Complete inactivation of Venezuelan equine encephalitis virus by 1,5-iodonaphthylazide. *Biochemical and biophysical research communications*. 2007;358(2):392-398.
71. Wang D, Suhrbier A, Penn-Nicholson A, Woraratanadharm J, Gardner J, Luo M, et al. A complex adenovirus vaccine against chikungunya virus provides complete protection against viraemia and arthritis. *Vaccine*. 2011;29(15):2803-2809.
72. Kumar M, Sudeep AB, Arankalle VA. Evaluation of recombinant E2 protein-based and whole-virus inactivated candidate vaccines against chikungunya virus. *Vaccine*. 2012;30(43):6142-6149.



**Universidad
de Cartagena**
Fundada en 1827

**REVISTA CIENCIAS
BIOMÉDICAS**

Es el órgano de información científica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena. Colombia.

Publique su trabajo en esta revista enviando su manuscrito a:
revistacienciasbiomedicas@unicartagena.edu.co
www.revistacienciasbiomedicas.com

Revista ciencias Biomédicas es una publicación independiente, imparcial, abierta, revisada por pares, de elevada visibilidad internacional, con circulación online e impresa. Publica artículos en todas las modalidades universalmente aceptadas en inglés y en español, de temas referentes con

todas las ciencias biomédicas, incluyendo ámbitos clínicos, epidemiológicos o de estudios básicos.

El sistema de gestión de manuscritos es rápido y justo.

Revista Ciencias Biomédicas está incluida en varias bases de datos latinoamericanas e internacionales.

Antes de enviar su manuscrito, revise las recomendaciones para los autores, presentes en:
www.revistacienciasbiomedicas.com
www.revistacienciasbiomedicas.com.co