

Chikungunya: La arbovirosis que recorre la geografía nacional

Heberto Reyes Romero¹, Pedro Navarro Rojas², María Antonia de la Parte Pérez³, Aisha Pérez Aguilar⁴, Arlen Pérez Aguilar⁴, Azalia Guillen Figueroa⁴, Edna Velásquez Salgado⁵, Heberto Reyes Barrios⁶

Universidad Central de Venezuela. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina Luis Razetti (Cátedras de Pediatría Médica B, Medicina Tropical y Microbiología). Escuela de Enfermería (Cátedra de Microbiología). Hospital J.M. Vargas de Caracas: Servicio de Imagenología

RESUMEN

La fiebre chikungunya es la enfermedad cuyo agente etiológico es un virus transmitido por mosquitos. Se trata de una infección que produce un síndrome febril agudo, cefalea intensa y severos dolores articulares. Su presentación inicial es muy parecida al dengue y a otras virosis transmitidas por artrópodos. La mayoría de las personas que se infectan manifiestan síntomas por lo que la infección asintomática es rara. Lo frecuente es un comienzo con signos de la enfermedad de 3 a 7 días después de la inoculación del virus por el mosquito hembra. La primera descripción de la enfermedad se efectuó en Tanzania en 1952, durante un brote epidémico en el sur de ese país. La fiebre chikungunya llegó a las Américas por la isla San Martín, en diciembre del año 2013, extendiéndose rápidamente por el continente y el seis junio de 2014, se identificó el primer caso en Venezuela. Se describe el agente etiológico, sus vectores, patogenia y órganos blanco, así como la epidemiología, manifestaciones y formas clínicas en los diferentes grupos etarios y en la embarazada. También se revisan los factores predictivos de la fase crónica y un resumen de las citocinas, quimiocinas e interferones para mejor comprensión de los aspectos inmunes que participan en esta patología. Se finaliza con aspectos sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de esta arbovirosis, y se completa la revisión con un caso clínico típico de la consulta de la Cátedra de Medicina Tropical, que permite una visión integral de la enfermedad.

Palabras clave: Chikungunya, fiebre, CHIKV, *Aedes*, artropatías virales, citocinas, quimosinas, interferones.

SUMMARY

Chikungunya's fever is a disease whose etiologic agent is a virus transmitted by mosquitoes. It is an infection that produces an acute fever, severe headache and joint pain. Its initial presentation is very similar to dengue and other viral diseases transmitted by arthropods. Most people who become infected have symptoms so that asymptomatic infection is rare. Signs of the disease begin 3 to 7 days after virus inoculation by the female mosquito. The first description of the disease took place in Tanzania in 1952 during an outbreak in the south of the country. Chikungunya reached the Americas, by the San Martín island, in December 2013, spreading quickly across the continent and June 6, 2014, the first case in Venezuela was diagnosed. We are describing the etiologic agent, vectors involved, pathogenesis and organs involved. Also, epidemiology, clinical manifestations and forms in different age groups and in pregnant women. Predictors of chronic phase and a summary of cytokines, chemokines and interferons for better understanding of the immune aspects involved in this disease are also reviewed. We conclude with diagnosis, treatment and prevention, and the review is completed with a typical clinical case attended at the Tropical Medicine Department Consultation office, which permits a comprehensive view of the disease.

Key words: Chikungunya, fever, CHIKV, *Aedes*, viral arthropathy, cytokines, chemokines, interferons

¹ Heberto Reyes Romero. Profesor titular. Cátedra de Pediatría Médica B. Escuela de Medicina Luis Razetti. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela (UCV).

² Pedro Navarro Rojas. Profesor titular. Cátedra de Medicina Tropical. Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina. UCV

³ María Antonia de la Parte Pérez. Profesora titular. Cátedra de Microbiología. Escuela de Enfermería. Facultad de Medicina. UCV.

⁴ Aisha Pérez Aguilar, Arlen Pérez Aguilar y Azalia Guillen Figueroa. Estudiantes de 4º año de Medicina. Cátedra de Medicina Tropical. Escuela de Medicina Luis Razetti. Facultad de Medicina. UCV.

⁵ Edna Velásquez Salgado. Instructor. Cátedra de Microbiología. Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina. UCV.

⁶ Heberto Reyes Barrios. Jefe del Servicio de Imagenología. Hospital José M Vargas. Caracas.

Dirección: Cátedra de Medicina Tropical. Instituto Medicina Tropical "Félix Pifano" Universidad Central de Venezuela. Los Chaguaramos. Teléfonos: (0212) 6053636 Correo electrónico: mariantonia.delaparte@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La fiebre chikungunya es la enfermedad cuyo agente etiológico es un virus transmitido por mosquitos. Se trata de una infección que produce un síndrome febril agudo, cefalea intensa y severos dolores articulares. Su presentación inicial es muy parecida al dengue y a otras virosis transmitidas por artrópodos. La mayoría de las personas que se infectan manifiestan síntomas por lo que la infección asintomática es rara. Lo frecuente es un comienzo con signos de la enfermedad de 3 a 7 días después de la inoculación del virus por el mosquito hembra ⁽¹⁾.

La primera descripción de la enfermedad se efectuó en Tanzania en 1952, durante un brote epidémico en el sur de ese país ⁽²⁾. De acuerdo a Parlan y col. se notificaron más de 1 400 000 casos en el continente asiático en el año 2006 ⁽²⁾.

La fiebre chikungunya llegó a las Américas, por la isla San Martín, en diciembre del año 2013. Rápidamente fue extendiéndose por el continente y el seis junio de 2014, se identificó el primer caso en Venezuela ⁽³⁾. En República Dominicana se notificaron, desde enero de 2014 hasta inicios de 2015 medio millón de casos presuntivos de los cuales, 84 fueron confirmados por estudios bioanalíticos (OPS).

El comportamiento de la enfermedad de acuerdo a los registros de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) refieren que la erupción (una de las manifestaciones relevantes de la enfermedad) no produce prurito; sin embargo, en Venezuela la mayoría de las personas, se quejan de un *rash* sumamente pruriginoso ⁽²⁾.

En Venezuela se presenta un subregistro informativo del Ministerio de Salud, organización que informa de los casos probables de la enfermedad chikungunya en el país, totalizando hasta finales de 2015 dos mil pacientes, con 634 casos comprobados mediante pruebas de laboratorio ⁽⁴⁾. La Red de Sociedades Científicas Médicas de Venezuela estima que son más de 65 000 infectados y que la epidemia actual del chikungunya que afecta a Latinoamérica, incluyendo a Venezuela, pudiera llegar a tener una extensión mayor este año ⁽⁵⁾.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que la situación epidemiológica de la fiebre chikungunya en América (fiebre, cefalea, dolores articulares, etc.) es muy severa y puede prolongarse por años ⁽¹⁾. Algunos signos clínicos de esta enfermedad, al comienzo son similares a los del dengue, con el que se puede confundir, donde este sea frecuente (OMS).

De acuerdo a Chen y col., la infección

artrítogénica alphaviral, comienza con un estado febril y progresa con fuertes dolores en las articulaciones y síntomas reumatoides que son descritos como poliartritis ⁽⁶⁾. La artritis de origen viral y la artritis clásica son similares en relación al papel de las células mediadoras inmunes envueltas en su patogénesis ⁽⁶⁾. Recientes estudios *in vivo* e *in vitro* sugieren la evidencia que la pérdida de hueso es resultante de la reabsorción expresión de mediadores. Algunos estudios longitudinales han señalado daños severos y recuperación más lenta en artritis por Alphavirus en pacientes con condiciones artríticas pre-existentes ⁽⁶⁾.

Etiología

La fiebre chikungunya la ocasiona un virus ARN (CHIKV), perteneciente al grupo de los Arbovirus (virus transmitidos por artrópodos) siendo este un término epidemiológico. El CHIKV pertenece al género Alphavirus de la familia Togaviridae. El término *toga* significa *vestido o cubierto*, en relación con la envoltura que poseen sus miembros. El virus de la chikungunya (CHIKV) posee una sola hebra de ARN, su cápside tiene simetría cúbica y tiene una envoltura externa formada por lípidos. El tamaño del virus oscila entre de 80 y 120 nm de diámetro ⁽⁷⁾.

Los virus del río Ross, del bosque de Barmah, Sindbis, Mazaro, Chikungunya y de O'nyong-nyong, producen enfermedades severas. Los padecimientos de Ocheibo, Pongosta y Careha se deben al virus Sindbis ⁽⁸⁾.

Suhrbier y col. refieren que la fiebre chikungunya transmitida por un Alphavirus, ocasiona enfermedad reumática en el humano. Este virus causa afecciones endémicas y ocasionalmente, grandes epidemias. Entre los años 2004-2011 se notificaron entre 1,4 y 6,5 millones de casos en el planeta, distribuidos en 40 países. Esta enfermedad es autolimitada y se caracteriza por poliatralgias, poliartritis agudas o crónicas simétricas. Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre, mialgias y exantemas. La artropatía suele ser debilitante preferentemente en las últimas semanas o meses. En las últimas epidemias la enfermedad se ha asociado a casos severos y hasta mortales. El reumatismo crónico por Alphavirus probablemente sea producto de una respuesta inflamatoria estimulada por la persistencia del virus en los tejidos articulares ⁽⁹⁾.

Coffey y col. mencionan que el CHIKV es un Alphavirus que causa la fiebre chikungunya grave, debilitante con frecuentes artralgias crónicas. Desde el 2004 la enfermedad ha recorrido África, islas del océano Índico, Asia, Europa y las Américas; causando millones de infecciones

humanas ⁽¹⁰⁾.

Messaudi y col. se refieren al CHIKV como un Alphavirus re-emergente, que causa una enfermedad que ocasiona fiebre, mialgia, náuseas y eritema; el rango distinguido de la afección, es la grave y debilitante poliartralgia que puede persistir durante varios meses después de la ausencia viral. Existe el riesgo de que la chikungunya se extienda a varias áreas geográficas del mundo. Este incremento está en relación con los altos valores de viremia de los individuos infectados, así como la reciente adaptación del virus al mosquito *Aedes albopictus*. La reemergencia está igualmente asociada con nuevas implicaciones clínicas como la grave morbilidad y por primera vez los casos de mortalidad ⁽¹¹⁾.

Epidemiología

La enfermedad se transmite a las personas mediante la inoculación del CHIKV por mosquitos del género *Aedes*, tanto el *A. aegypti* como el *A. albopictus*. Los insectos obtienen el virus ingiriendo la sangre de un ser humano infectado. Los reservorios del virus pueden ser diferentes especies de animales domésticos y salvajes ⁽¹⁾.

El CHIKV llegó a América Latina hace menos de dos años (09-2014) y es evidente que el virus llegó para quedarse, según expresa Marcos Espinal (OPS).

Brotos

La enfermedad se inicia en África, Asia y en el subcontinente Índico. En África, las infecciones humanas han sido relativamente escasas durante varios años, pero en 1999-2000, hubo una epidemia en la República Democrática del Congo y en el 2007 otra en Gabón ⁽¹⁾.

En febrero de 2005 comenzó un brote importante en las islas del océano Índico, con el que se relacionaron numerosos casos importados a Europa sobre todo en el 2006 cuando la epidemia estaba en su apogeo en el océano Índico. En el 2006 y 2007 hubo una epidemia en la India por el que también fueron afectados otros países del Asia Suroriental. Desde el 2003, la India, Indonesia, las Maldivas, Myanmar y Tailandia han notificado cerca de 2 millones de casos. En el 2007 se notificó por primera vez la transmisión en Europa, en un brote localizado en el noreste de Italia en el que se registraron 197 casos. Se pudo confirmar que los brotes transmitidos por el *Aedes albopictus* son posibles en Europa.

En diciembre del 2013 se notificaron dos casos de la enfermedad de chikungunya, en la parte francesa de la isla caribeña San Martín. Desde entonces se ha confirmado la transmisión local

en el lado holandés de la isla. En Guadalupe, Anguila, Islas Vírgenes, Martinica, Dominica, San Bartolomé y Aruba se han registrados casos importados. En octubre del 2014 se habían registrado más de 778 000 casos sospechosos de fiebre chikungunya en las islas del Caribe y algunos países de América. Durante este período se han atribuido 152 muertes por esta enfermedad. En México y en Estados Unidos de América también se han registrado casos importados. El 21 de octubre de 2014, Francia confirmó 4 casos de una infección autóctona en Montpellier.

De acuerdo a Lo Presti y col. el CHIKV se replica en la piel, hígado, músculos, articulaciones, tejido linfoideo y cerebro siendo probable su diseminación por vía sanguínea. Estudios filogenéticos demostraron que las epidemias causadas en el océano Índico e India subcontinental fueron ocasionadas por dos cepas diferentes. Se considera la introducción de diferentes cepas en el este/centro y sur de África ⁽¹²⁾ y se considera que el virus chikungunya fue introducido en Asia desde África.

El CHIKV, desde el punto de vista filogenético se divide en tres diferentes genotipos, basados en su origen geográfico: el primero el genotipo West África aislado en Senegal y Nigeria; el segundo contiene cepas del este, centro y sur de África y el tercero contiene cepas de Asia y este se considera el agente causal de los brotes ocurridos en las islas de océano Índico e India subcontinental ⁽¹²⁾. Las epidemias de Asia no han sido asociadas necesariamente con epidemias en África.

El reservorio del CHIKV son primates y el período de incubación por lo regular es de 7 a 9 días. Los seres humanos son infecciosos para los mosquitos durante los primeros días después de la aparición de la enfermedad. Las personas infectadas pueden introducir el virus en zonas propicias ⁽⁸⁾. Rougeron V. y col. describen el CHIKV como un Alphavirus de la familia *Togaviridae* que causa incapacidad y artralgia crónica en la población humana. Desde su aislamiento en el 2005, ha sido responsable de brotes epidémicos esporádicos e infrecuentes. Sin embargo, desde esa fecha se han informado brotes de chikungunya relacionados con morbilidad crónica grave. La chikungunya está considerada como un problema relevante de salud pública tanto en países tropicales como en aquéllos de clima templado, donde la distribución del mosquito *Aedes* (vector) continúa expandiéndose ⁽¹³⁾.

Vectores

Tanto el *A. aegypti* como el *A. albopictus* se han visto implicados en grandes brotes de fiebre

chikungunya. El *A. aegypti* está confinado a las zonas tropicales y subtropicales. El *A. albopictus* se encuentra en zonas templadas e incluso zonas frías. En los últimos años el *A. albopictus* proveniente de Asia se ha introducido en África, Europa y las Américas. En comparación con el *A. aegypti*, el *A. albopictus* prospera en unas zonas más amplias y reservorios de agua que le sirven de criaderos, como neumáticos usados, cáscara de huevos, latas y otros recipientes accidentales. Esta diversidad de hábitat explica la abundancia de *A. albopictus* en zonas rurales y periurbanas. El *A. aegypti* está más estrechamente asociado a viviendas y espacios interiores en los que utiliza para poner sus huevos los floreros y otros recipientes con agua, además de los hábitats descritos para el *A. albopictus*.

En África se han encontrado otros mosquitos transmisores de la enfermedad entre ellos especies del grupo *A. furcifer/taylori* y *A. luteocephalus* (OMS). La fiebre chikungunya se ha detectado en 40 países de África, Asia, Europa y las Américas.

La enfermedad se adquiere por la inoculación de los mosquitos hembra infectados por el CHIKV. Estos mosquitos suelen alimentarse durante el período diurno, aunque su actividad máxima la efectúan al principio de la mañana y al final de la tarde. Ambas especies se alimentan durante su actividad al aire libre pero el *A. aegypti* también puede hacerlo en ambientes interiores.

Síntomas de la chikungunya en niños

El contagio en menores suele producirse con más frecuencia, debido a que en muchas zonas las siestas durante el día son habituales a estas edades o suelen pasar más tiempo jugando al aire libre, lo que hace que los niños sean un blanco más fácil para la inoculación por los mosquitos infectados. Igualmente el contagio puede producirse en niños de mujeres embarazadas y si la infección ocurre en fechas próximas al parto, la enfermedad pudiera aparecer en el recién nacido al quinto día de la vida.

Uno de los signos que se presenta de manera consistente en recién nacidos son las erupciones cutáneas que tienen aspecto de ampollas. También el niño muestra irritabilidad, hiporexia y conjuntivitis; otras manifestaciones asociadas son fiebre alta y dolor articular.

Aspectos de importancia (OMS y OPS)

- La fiebre chikungunya es transmitida por los mosquitos *A. aegypti* que también transmiten el dengue, la fiebre amarilla y el zika.
- El virus Chikungunya no se transmite de

persona a persona. El virus necesita un vector.

- El ciclo de transmisión se inicia cuando los mosquitos *Aedes* se alimentan de sangre de personas infectadas con el CHIKV en los días febriles que el virus está circulando en sangre. Luego de 10 días, el virus se multiplicará en las glándulas salivales del mosquito y estará listo para transmitir la enfermedad; cuando vuelva a alimentarse de la sangre de personas sanas, estas una vez infectadas, iniciarán los síntomas de la enfermedad después de 3 a 7 días de la inoculación del virus por el mosquito infectante.
- La transmisión es rápida debido posiblemente a tres factores: 1) Se trata de un nuevo virus para las Américas. 2) Toda la población es susceptible por no tener anticuerpos específicos. 3) La presencia del *A. aegypti* vector ampliamente distribuido en lugares con las condiciones de clima, temperatura y humedad características de los países tropicales ⁽¹⁴⁾.

Manifestaciones y formas clínicas

De acuerdo al testimonio de Depuis-Maquiraga y col. el CHIKV, tras la inoculación por el mosquito infectado, se replica y penetra directamente los capilares subcutáneos y se extiende por todo la economía. Los signos clínicos de la infección inicial no son enteramente específicos y pueden variar en cohortes - fiebre 100 %, artralgias 100 %, cefalea 70 %, mialgia 60 %, exantema 40 %, astenia-fatiga 70 % ⁽¹⁵⁾. Un número pequeño pero significativo de personas, entre el 5 % y el 18 %, presentan una forma asintomática de la infección ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. La forma asintomática es más frecuente en personas jóvenes, menores de 25 años ⁽¹⁸⁾.

Los síntomas de la fase aguda (infección inicial) desaparecen después de 2 semanas, sin embargo, la artralgia y la mialgia pueden persistir por semanas, meses y hasta años. Algunos pacientes desarrollan un síndrome de artritis crónica genuino ⁽¹⁹⁾. Las articulaciones comúnmente afectadas son las rodillas, tobillos y manos ⁽²⁰⁾.

La enfermedad se autolimita en la mayoría de los casos, aunque la persistencia de los síntomas articulares o complicaciones son mayores en menores de un año y en personas mayores con enfermedades subyacentes. La transmisión de la madre al feto durante el embarazo es posible y el virus pudiera producir lesiones neurológicas graves y hasta letales en el feto.

- La enfermedad no repite, luego de desarrollar los anticuerpos protectores y de acuerdo a evidencias disponibles, habrá inmunidad de

por vida.

- El riesgo de que se propague a otros países va a depender de varios factores pero fundamentalmente de la presencia del mosquito transmisor de la enfermedad. La posibilidad de que se extienda obliga a estar alerta y a disponer de medidas de vigilancia de la propagación del virus.
- Transmisión autóctona significa que la población de mosquitos que reside en un área determinada está infectada con el virus y comienza a transmitirlo a personas susceptibles que están en esa área.

Patogenia

Los *Alphavirus artritogénicos*, incluyendo los virus: Ross Rivers, Chikungunya, Sindbis, Mayaro, O'nyong-nyong y Bamah Forest; causan incapacidad y enfermedad articular prolongada. Los episodios de artritis viral y su amplia distribución constituyen un problema de salud pública importante. Los mecanismos moleculares envueltos en las artritis inducidas por *Alphavirus* son factores asociados a la presentación y persistencia de los síntomas, suficientemente conocidos.

A continuación exponemos algunos mecanismos: a) replicación viral en las células diana y tejidos, incluyendo macrófagos y miocitos; b) la respuesta inflamatoria inmune con activación e intensificación de la respuesta de macrófagos, células NK y linfocitos T así como el incremento de los niveles de mediadores inflamatorios y c) persistencia del virus.

Diseminación del virus y órganos diana

Una vez inoculado el CHIKV por el mosquito, el virus penetra los capilares subcutáneos y algunos virus infectan células susceptibles en la piel, como macrófagos, fibroblastos y células endoteliales. La replicación viral, y los antígenos virales son transportados por el sistema linfático. La sangre transporta viriones libres o son acarreados por los monocitos infectados a los órganos blanco: hígado, músculo, articulaciones y órganos linfoides remotos. En estos tejidos, la infección está asociada con una marcada infiltración de células mononucleares, incluyendo macrófagos, particularmente cuando la replicación viral ocurre. Los eventos patológicos asociados con la infección de los tejidos, ocurren con frecuencia de manera subclínica. En el hígado se produce apoptosis celular, en el tejido linfóide se manifiesta con adenopatías e infiltración de células mononucleares incluyendo macrófagos. La infiltración en músculos y articulaciones está

asociada a dolor de fuerte intensidad, con algunos de los enfermos presentando artritis. El síndrome de Guillain-Barre y la encefalitis son raros ⁽¹⁷⁾.

La primera fase de la infección por el CHIKV es típicamente viral aguda con una pequeña respuesta del IFN- α el cual es detectado el primer día de la infección y su concentración está correlacionada con la cantidad de virus y es significativamente más alto en pacientes ancianos. Hay infiltración de mononucleares en tejidos conectivo, peritendinoso, subcutáneo y muscular.

La respuesta a la prueba de radioinmunoensayo en plasma revela la replicación viral dinámica. Se presenta leucopenia con linfocitos y monocitos, confinados a los tejidos ^(21,22). Algunos factores solubles como INF- α , IL-6, MCP1/CCL-2, se encuentran como testigos de la respuesta inmune. Sin embargo, el CHIKV permanece en los órganos diana después de finalizada la viremia. Esto ha sido demostrado mediante la detección del ARN viral ⁽¹⁵⁾.

La fase aguda de la enfermedad es, como ya fue expuesto con anterioridad, la de una infección viral típica con la presencia del factor de necrosis tumoral ⁽²³⁻²⁵⁾. Este elemento es detectado el primer día de la infección y su concentración está correlacionada con la carga viral plasmática, la cual es relativamente alta en pacientes mayores ⁽²⁶⁾. Sin embargo, en el plasma las concentraciones de mediadores Th1 y Th2 se mantienen bajas. Hay autores ^(23,24,27) que encuentran en algunos pacientes cifras de IFN- γ e IL-12 altas, demostrables durante la fase aguda. Chow y col. determinaron que el INF- α fue producido 10 días antes de la desaparición del virus en el plasma ⁽²²⁾. La respuesta inicial del IFN puede ser de corta vida.

La carga viral está relacionada con las concentraciones de IFN- α , IL-1, RA, IL-6, MCP1/CCL-2, IP-10/CXCL-10 ⁽²³⁾. Ellos son de difícil detección en esta fase sin la sintomatología (artritis y mialgia) y son consecuencia de la carga viral y de los mediadores inflamatorios ^(25,27).

Wauguier y col. notifican altos niveles de mediadores proinflamatorios ⁽²⁶⁾, superiores a los que muestran otros autores ^(24,25,27). La enfermedad crónica demuestra la persistencia de los mediadores de la inflamación.

Meses después de la fase aguda de la infección; monocitos, células T, *natural killers* (NK), se mantienen presentes pero en reposo en la articulación inflamada, para luego hacerse activos. La infiltración de macrófagos en la articulación está asociada con inflamación local y la producción de citoquinas, quimioquinas y efectores proinflamatorios tales como MCP-1/CCL-2, IL-8,

IL-6, IFN- α y MMP2. La fagocitosis de cuerpos apoptóticos de células infectadas, probablemente contribuya con la persistencia viral. No obstante, el efecto del deterioro en la articulación pudiera ser consecuencia de la inflamación local o de la persistencia viral, sin embargo, estos hechos no están claros. Cuando ocurre artritis se acompaña de altas tasas de fibroblastos apoptóticos y destrucción del cartílago. La inflamación crónica probablemente juegue un papel importante en el daño y la presencia de marcadores inflamatorios en el plasma y células de la sangre ^(15,21).

Factores predictivos de la fase crónica

La respuesta inflamatoria de la fiebre chikungunya es hacia la eliminación del virus de la sangre y la recuperación clínica, aunque la enfermedad puede persistir en un subgrupo de pacientes que van a presentar variados niveles de mialgias y artralgias, mostrando en algunos casos un síndrome de artritis debilitante ⁽¹⁵⁾.

La proporción de pacientes con signos crónicos atribuibles a la enfermedad difiere entre los diferentes autores y va desde un 13 % de los pacientes infectados (3 meses después de la infección) presentaron artralgias ⁽²³⁾. Otro grupo (Romagna) el 70 %, tenían síntomas persistentes a los 6 meses y 32 % mostraba síntomas a los 12 meses después de la infección ⁽²⁴⁾. En el grupo estudiado por Mammunda y col. detectaron a los 11 meses posinfección síntomas atribuibles a la enfermedad ⁽²⁷⁾. En el grupo de Hoaram se detectaron síntomas, debido a la chikungunya, un año después de la etapa de la enfermedad ⁽²¹⁾.

Se ha considerado que pacientes con sintomatología crónica difieren considerablemente en las características de la infección aguda. Hoaran y col. ⁽²¹⁾ describen una gran carga viral en pacientes que luego padecen la enfermedad crónica. La edad parece ser otro factor que influye en la evolución hacia la cronicidad.

Hoaram y col. ⁽²¹⁾ sugieren una relación entre la forma crónica de la infección y el componente inflamatorio. Los pacientes con enfermedad crónica despliegan un fuerte componente inflamatorio durante la fase aguda; altas concentraciones potencialmente asociadas con altos niveles de TNF- α , IL-8, IL-6, IL-12. Contrariamente, el componente Th2 y las citoquinas IL-4 y IL-13 tienden a producirse en pequeñas cantidades en la fase aguda en pacientes que progresan hacia la fase crónica ⁽¹⁵⁾.

En el período de recuperación entre la fase aguda y crónica, se activan los mecanismos reguladores responsables para la resolución de la inflamación. Los mecanismos implicados son

especialmente los macrófagos con su habilidad para regular la inflamación. Chow y col. distinguen dos fases del período de convalecencia; uno cuatro días después de la inclusión y otro tardío 10 días después de la inclusión ⁽²²⁾. Hoaram y col. miden los niveles de citoquinas 15 días después de la inclusión, fase de la convalecencia ⁽²¹⁾. Chow y col. publicaron la regulación de citoquinas proinflamatorias y mecanismos reguladores. IL-2 R, IL-4, MIG/CXCL-9, MIP-1 α /CCI-3, factor de crecimiento del hepatocito (GHF), factor de crecimiento de fibroblastos básicos (bFGF), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y coraxinal CCL-11. Esto ocurre durante el período temprano de la convalecencia. Durante la fase tardía de este período crece el factor epidérmico (EGF) y RANTES/CCL-5. Hay pacientes que presentan una sobreproducción de IFN- γ e IL-2.

La fase de recuperación parece tener un papel importante en el establecimiento de la enfermedad crónica. En algunos pacientes se han detectado altos niveles del factor estimulante de colonias (GM-CSF). Este factor (GM-CSF) actúa como un mediador proinflamatorio en la artritis reumatoide ^(28,29) y en la activación de monocitos y macrófagos ⁽³⁰⁾. Durante la convalecencia muchos pacientes mantienen altos niveles de HGF, codaxin, CCL 11 relacionados con el síndrome de dolor crónico. Eotaxina (Th2) es una quimioquina y antagonista natural de CCR-2 ⁽³¹⁾. Se considera que el HGF inhibe la producción de MCP-1/CCL-2 en respuesta al TNF- α ⁽³²⁾. La concomitante sobreproducción de eotaxina y HGM probablemente refleje la inhibición de MCP-1/CCL-2. Esto es expresado durante la infección aguda ⁽³³⁻³⁵⁾. Este es el blanco del inhibidor Bindarit, un fármaco que activa la artralgia y mialgia consecuencia de la chikungunya en modelos animales ⁽³⁶⁾.

Según Chen y col. la fiebre chikungunya causa en el mundo procesos de poliartritis los cuales pueden persistir en pacientes durante meses después la infección. Estudios previos han demostrado que factores solubles proinflamatorios están asociados con la severidad de la infección por CHIKV. Además, está establecido que la quimioquina (C-Cmotif) ligada al CCL 2/MCP-1 es importante en el restablecimiento celular induciendo la reabsorción ósea. Los autores demuestran que el CHIKV replica en el hueso y ocasiona pérdida ósea por incremento del RANKL/OPG. La infección por CHIKV ocasiona infiltración y pérdida ósea que puede ser aminorada por el tratamiento con Bindarit que puede ser efectivo en el tratamiento de la pérdida ósea inducida por Alphavirus ⁽³⁷⁾. Se

dice que el Bindarit inhibe la síntesis proteica en monocitos ⁽³⁷⁾. Durante la recuperación, las concentraciones en el plasma de MCP-1/CCI-2 decrecen permaneciendo en el tiempo. El HGF puede presentarse simultáneamente con un bajo nivel de IL-6 en pacientes con recuperación total. Bajos niveles de HGF pueden detectarse con altas concentraciones de IL-6 en la fase crónica (sistémica o local) ^(21,25). El IL-6 está relacionado con los dolores articulares y en la artritis reumatoidea ^(40,41). Así como en la producción de enzimas destructoras de cartílago ^(42,43).

En adición la IL-6 en la Chikungunya crónica (>6 meses) está también asociada con otros marcadores inflamatorios sistémicos tales como: IFN α , el IFN inducible, las quimioquinas MIG/CXCL-9, TP-10 beta, IL-IRA, IL-6, CCL-2/MCP, CCL-3/MIP- α , CCL-4/MIP-1 β , IL-12 e IL-17.

La activación de Th1 ha sido observada en los tejidos articulares alterados, asociados con persistencia del virus en macrófagos. Estos aportes explican el papel de los macrófagos en la artralgia y artritis crónica, además sirven como el principal reservorio celular del virus en la artritis crónica por el CHIKV ⁽¹⁵⁾.

Algunos conceptos sobre citocinas ^(44,45)

Se trata de un grupo de proteínas y péptidos que actúan como reguladores humorales sistémicos a muy bajas concentraciones moderando la actividad de una amplio número de tipos celulares. Son producidas por cualquier tipo celular cuando son estimuladas convenientemente (desplazan especialmente macrófagos y linfocitos T) intervienen como mediadores de las respuestas inmunológicas e inflamatorias, como factores de crecimiento y diferenciación (sobre todo células hematopoyéticas) y participan en la apoptosis, reparación tisular y fibrosis celular.

Su síntesis es temporalmente breve y transitoria derivada de un procedimiento de activación celular y su producción cesa al desaparecer el estímulo activador. Si bien pueden ejecutar su efecto a distancia, por lo general activan su forma local mediante un mecanismo autocrino (sobre la misma célula), paracrino (células vecinas), yuxtacrino (sobre células vecinas pero interactuando intracelularmente) o rectocrino (sobre la misma célula o sobre células vecinas, pero a través de formas solubles sobre ciertos receptores de membrana capaces de convertir una señal extracelular en intracelular).

Existen 2 tipos de células mayormente involucradas en la producción de citosinas; los macrófagos y los linfocitos. Las citosinas pueden

dividirse en función de su origen, estímulo y efectos biológicos.

Se consideran cinco grupos de citoxinas:

- Interleucinas
- Factores de necrosis tumoral
- Factores estimuladores de colonias
- Interferones
- Quimioquinas

◦ **Interleucinas**

√ IL-1 – Proinflamatoria (IL-1, IL-16 e IL-IRA) Es producida por macrófagos

√ IL-2 – Promueve la proliferación de células T (L ThO, Lfh)

√ IL-3 – Estimula el crecimiento y diferenciación de las células hematopoyéticas

Las principales células productoras son los linfocitos T

√ IL-4 – Promueve la producción de células T, la activación, proliferación y diferenciación de Linfocitos B

Las principales células productoras son los linfocitos ThO activados y los mastocitos

√ IL-5 – Activación, proliferación y diferenciación de linfocitos B

Principal factor regulador de la eosinofilia. Las principales células productoras son los linfocitos Th2 y mastocitos

√ IL-6 – Principal regulador de la respuesta inmunológica y de las reacciones de la fase aguda

√ IL-7 – Estimula el desarrollo de linfocitos pre B y pre T. Aumenta la producción de células NK (actividad anti-tumoral)

Las principales células productoras de estas interleucinas son las células de timo, médula ósea y queratinocitos

√ IL-8 – Moviliza y activa los neutrófilos estimulando la fagocitosis. Es también angiogénico

Las principales células productoras son los monocitos

√ IL-9 – Es un mitógeno, induciendo la producción de Linfocitos T. Ha sido implicado en el desarrollo de tumores de células T

√ IL-10 – Tiene efecto antiinflamatorio.

Inhibe la expresión IFN e IL-2 por parte de los linfocitos Th1, la síntesis de IL-1, IL-6 y TNF α por parte de los macrófagos.

Los principales productores son los Linfocitos Th2.

√ IL-11 – Efectos antiinflamatorios, disminuye la síntesis de IL-1 y TNF α

Por parte de los macrófagos induce la producción de las proteínas en la fase aguda por las células hepáticas. Actúa sobre el desarrollo de las células hematopoyéticas

Las principales células productoras son las de la médula ósea y las mesenquimales

- √ IL-12 – Induce la síntesis de IFN e inhibe la producción de IL-4, IL-5 y IL-10 por los Th2. Activa las células NK

Las principales células productoras son los linfocitos B

- √ IL-13 – Estimula e incrementa la producción de enzimas por los linfocitos Th2 e inhibe las citosinas proinflamatorias sintetizadas por linfocitos Th2 y macrófagos y factores quimiotácticos secretados por monocitos y linfocitos B. Induce la expresión CD23 en linfocitos B, eosinófilos y macrófagos. Esta citocina se ha relacionada con una amplia gama de enfermedades como las alergias y diversas hemopatías

Las células productoras son los linfocitos Th2 y mastocitos

- √ IL-14 – Factores de crecimiento, de elevado peso molecular. Activación de células NK
- √ IL-15 – Actividad biológica similar a la IL-2, pero actuando en células diana distintas
- √ IL-16 – Es proinflamatoria. Aumenta la expresión de receptores para el IL-2 en linfocitos B y T, células NK, macrófagos y monocitos

Las células productoras son los linfocitos T activados

- √ IL-17 – Aumenta la expresión de moléculas ICAM-1 en la membrana de fibroblastos y estimula la secreción de IL-6
- √ IL-8 y G-CSF por parte de células epiteliales, endoteliales y fibroblastos

Las células productoras son entre otras los linfocitos Th activados

- √ IL-18 – Acción similar a la IL-12 con la que actúa sinérgicamente. Es la mejor inductora de la producción de INF

Las principales células productoras son los macrófagos activados

o **Factores de necrosis tumoral**

Se consideran:

El TNF- α con efecto antitumoral y actúa como mediador en el shock séptico. Activa los macrófagos. Es producido por macrófagos, monocitos y linfocitos T. Interviene en la inflamación y la destrucción articular secundaria a la artritis reumatoide. El TNF es una hormona glucopeptídica formada por 185 aminoácidos.

Sinónimos

- Caquectina
- Caquenzima
- TNF
- FNT

o **Linfotoxina**, Factor de necrosis tumoral B

o citotóxico es una linfocina citoquina. Es una glicoproteína compuesta por 171 aminoácidos, producida por los linfocitos T y en menor medida por linfocitos CD8.

o **TNF-B** tiene actividad citotóxica sobre algunos tipos de tumores.

o **Factores Estimulantes de Colonias**

- GM-CSF – Estimula la formación de granulocitos, monocitos y eosinófilos. Interviene en la formación de eritrocitos

Las células productoras son el Th1, Th2 y macrófagos

El GM-CSF – Interviene en la hematopoyesis e induce la formación de colonias de granulocitos

- MCSF – Interviene en la hematopoyesis y de colonias de monocitos

Son producidas por células endoteliales y fibroblastos

- TPO Trombopoyetinas – Estimulan la autorregulación y la expansión de las células primordiales hematopoyéticas. Estimulan de manera selectiva la megaeritropoyesis para aumentar la producción del número de plaquetas. Actúan de manera sinérgica con otros factores del crecimiento en especial: IL-6 y IL-11

- EPO (eritropoyectina) – Estimula la proliferación y maduración de progenitoras eritroides para aumentar los eritrocitos ⁽⁴²⁾

Parámetros biológicos en pacientes con chikungunya (Dupuis-Maguiraga y col.)

- Fase Aguda

Carga viral cerca de la inclusión*. Concentración en el plasma de la proteína C reactiva. Citoquinas circulantes. 10 meses después de la inclusión* declinan con la edad

- Fase de Recuperación

Circulan CM-CSF, 2 a 3 meses post inclusión*. Circulación de cotaxina y HGF2 a 3 meses pos inclusión*. Circulación de IL-6, 2 a 3 meses pos inclusión*

- Fase Crónica

Circulando IL-12. P-40 pos fase aguda. Circulación de MGM/CXCL-9 y IP-10/CXCL-10, 6 meses pos inclusión*. CHIKV IgG específico, 6 meses pos inclusión*. Circulación citoquinas 6 a 12 meses pos inclusión*. IFN α , mARNm PBMC. 12 meses pos inclusión*

- Tejido articular

Retención de CHIKV en la articulación > 12 meses

Inflamación articular > 12 meses

- √* Inclusión: Primera presentación del paciente durante la fase aguda de la enfermedad

Interferones ⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾

Los interferones son elaborados naturalmente por el sistema inmunitario de los primates como respuesta a agentes patógenos, tales como virus y células cancerígenas. Los interferones son glicoproteínas del tipo de las citosinas. Reciben su nombre debido a su capacidad de interferir en la replicación de los virus en las células hospedadoras. Se unen a receptores de la superficie de las células infectadas activando diferentes vías de señalización en las que participan diversas proteínas antivirales (como la PKR), para impedir la replicación de una gran variedad de virus ARN y ADN. Cumplen además otras funciones; activan células inmunes, como los macrófagos y las células NK, incrementando el reconocimiento de células cancerígenas o infecciones facilitando la presentación de antígenos a los linfocitos T para finalmente incrementar la capacidad de las células sanas para resistir a nuevas infecciones víricas. Ciertos síntomas como el dolor muscular y la fiebre están relacionados con la producción de interferones durante la infección.

El descubrimiento de estas moléculas proviene de la observación de que los individuos infectados por un virus son resistentes a un segundo tipo de virus.

En el organismo se producen tres tipos de interferones:

- Tipo uno (1), está compuesto de 14 isoformas del interferón alfa, e isoformas individuales beta, omega, épsilon y kappa.
- Tipo dos (2), interferón gamma
- Tipo tres (3), lambda, con 3 isoformas diferentes

Existen hongos en la naturaleza que favorecen de forma natural la producción de interferón gamma en el cuerpo humano. En la mayoría de los casos la producción de interferón es inducida por otras citosinas, por ejemplo: IL-1, IL-2, TNF y CST, que son sintetizadas en respuesta a la aparición de virus en el organismo. Su metabolismo y excreción se produce en el hígado.

De acuerdo a Kawsansky y Kipps los factores estimulantes de colonias (las células hematopoyéticas) surgieron en 1950 cuando se demostró que las células del bazo y la médula ósea tenían una función importante en el restablecimiento del tejido hematopoyético en animales irradiados⁽⁴²⁾.

Till y Mecullseh demostraron que las células hematopoyéticas individuales podían formar colonias hematopoyéticas en el bazo de ratones irradiados. Su trabajo estableció el concepto de células primordiales hematopoyéticas distintas, que pueden identificarse de manera experimental, aunque en retrospectiva, es decir la presencia de

una colonia esplénica clonal de distintas y múltiples linajes que a 11 días después del implante se alejó y expandió una célula aislada en varios linajes celulares. Este concepto se ha complicado en la actualidad para incluir células humanas normales.

Los interferones alfa y beta son producidas por varios tipos de células: las células T, células B, macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y fibroblastos y son importantes componentes de la respuesta antiviral. Este mutan a los macrófagos ya a las células NK y son activados contra los tumores.

Interferón gamma – Actúa sobre un receptor distinto a los interferones (alfa y beta) este se denomina IFN tipo II. Actúa en la activación de macrófagos, células NK, LT 8 y LAK. Induce la expresión celular de CMH tipo I y tipo II e intensifica la secreción de mediadores de inflamación en muchos tipos celulares. Además incrementa la expresión para la IL-2 y actúa sinérgicamente con TNF-alfa como antitumoral. Las principales células productoras son entre otras, los linfocitos T activados y células NK.

Quimiocinas^(48,49)

Las quimiocinas – Son proteínas de pequeño tamaño mediadores de la inflamación por inducir la quimiotaxis y activación celular de muchos tipos celulares. Actúan a nivel de receptores pertenecientes a la súper familia de receptores que se unen a la proteína. Generalmente no inducen a la producción de otras citosinas no generan fiebre ni son reactantes de fase aguda. Se dividen en cuatro familias:

- √ Quimiocinas o CXV, está formada por 2 subgrupos. El I de ellas es quimioatrayente y activador de los neutrófilos, el II quimioatrayente y activador de muchos tipos celulares monocitos, linfocitos T y B, células dendríticas, células NK y eosinófilos. Muchas tipos de células del organismo son productoras de estas quimiocinas.
- √ Quimiocinas o CC, forman parte de esta familia el MIP que actúa sobre macrófagos. RANTES (sobre linfocitos T) y Eotaxin (sobre L Th2 y eosinófilos). Son quimiotácticos y modulan la apoptosis.
- √ Quimiocinas o C, formada por Linfotactina y el SMC. Activan e inducen la quimiotaxis de los Linfocitos T y células NK.
- √ Quimiocinas o CX3C o CXXXC, familia formada por un solo miembro, la Fractalquina o Neurotactina. Es la única quimiocina de membrana está implicada en la adherencia y quimiotaxis de monocitos y linfocitos T. Las principales células portadoras de esta quimiocina son las células endoteliales.

Cuadro Clínico de la fiebre Chikungunya

Los síntomas son parecidos inicialmente a los del dengue. La enfermedad empieza con fiebre elevada a veces superior a los 40 °C que persiste aproximadamente por tres días. Al proceso febril le sigue un eritema y luego dolores articulares y mialgias que pueden persistir o reaparecer varios meses después de la primera crisis. Se presentan linfadenopatías.

La enfermedad es autolimitada en la mayoría de los casos presentando una letalidad de 0,4 % en menores de un año. Aumenta en personas mayores con enfermedades concomitantes. La incubación de la enfermedad dura de 4 a 7 días. La transmisión directa en humanos no se ha demostrado. La transmisión intrauterina de la madre al feto pudiera ocurrir y el CHIKV provocar lesiones en el feto.

Entre el 10 % y 12 % de las personas que desarrollan la fase aguda de la enfermedad pueden quedar con secuelas articulares, entre ellas, artritis crónica ⁽⁴⁹⁾.

Caso clínico

Se incluye un caso perteneciente a la epidemia de chikungunya para ilustrar el diagnóstico presuntivo de la enfermedad.

Paciente femenina de 52 años de edad procedente de Cartanal, Valles del Tuy, estado Miranda; consultó a Endemias Rurales de la Cátedra de Medicina Tropical por artralgias generalizadas, inflamación, dolor en las articulaciones de los pies, manos, muñecas, rodillas y cadera. Refería que 6 días antes había presentado fiebre aguda de 39-40 °C, durante 4 días, con postración y dificultad para levantarse de la cama y ponerse de pie por los dolores. Hacía 3 días presentó exantema máculopapular morbiliforme en tórax, brazos y cuello. La sintomatología se acompañó de cefalea intensa, náuseas, vómitos, hiporexia e insomnio.

Examen físico: regulares condiciones generales, temperatura de 37,3° C. PA: 130-90 mmHg. PAM: 100 mmHg, piel bien hidratada y tez blanca, dificultad para deambular, rubicundez en cara y cuello. Dolores articulares generalizados y artritis en muñecas, cadera izquierda, ambas rodillas, articulaciones interfalángicas de manos y pies, y en tobillo derecho. Abdomen redondo, no doloroso. Corazón y pulmones sin anormalidades descamación en la piel del cuello. Bioanalítica: Hemoglobina: 12 g/dL; Htc: 37%; Leucocitos: 4 000/mL. Aminotransferasas séricas TGP (ALT) 139 UI/L y TGO (AST) 189 UI/L. Plaquetas 110 000/mm³. Factor reumatoideo negativo. Se envió muestra de sangre al Instituto de Higiene

Rafael Rangel para determinación serológica de chikungunya y dengue.

De acuerdo a la clínica y a la epidemiología (varios familiares con chikungunya y otras personas de su vecindario); refirió inoculaciones de mosquitos días antes del inicio de la sintomatología. Diagnóstico de chikungunya. Recibió tratamiento con diclofenac potásico: 15 días después seguía con artritis se le administró Diprosan® 1 mL (dipropionato de betametasona, equivalente a 5 mg de betametasona) con mejoría del síndrome poliarticular.

Diagnóstico

Como en todas las enfermedades tropicales, relacionar la clínica del paciente con la epidemiología permite la presunción diagnóstica de la enfermedad, particularmente en las epidemias en expansión tal como ocurrió en Venezuela con su primera experiencia sanitaria con esta arbovirosis en el año 2014. Para confirmación etiológica existen pruebas serológicas por medio de la técnica de inmuno-adsorción enzimática (ELISA), para confirmar la presencia de anticuerpos IgM e IgG contra el CHIKV. Las mayores concentraciones de IgM se registran entre 3 y 5 semanas después del inicio de los síntomas y persisten unos 2 meses ⁽¹⁾.

Las muestras recogidas durante la primera semana tras la aparición de los síntomas deben analizarse con métodos serológicos y virológicos (RT-PCR). El virus puede aislarse de la sangre en los primeros días de la infección. Existen diferentes métodos de la reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa (RT-PCR) pero su sensibilidad es variable. Algunos son idóneos para el diagnóstico clínico ⁽¹⁾.

Los productos de RT-PCR de las muestras clínicas también pueden utilizarse en la genotipificación del virus permitiendo comparar muestras de virus de diferente procedencia geográfica (OMS).

Tratamiento

No existe ningún antivírico específico para tratar la fiebre de chikungunya. El tratamiento consiste específicamente en aliviar los síntomas, entre ellos el dolor articular, con analgésicos antipiréticos. No hay comercializada ninguna vacuna contra el virus de la chikungunya (OMS). En oportunidades los esteroides sistémicos contribuyen en aliviar la sintomatología inflamatoria articular.

Prevención (OMS) ⁽¹⁾

La proximidad de las viviendas a los lugares de la vía de los mosquitos vectores es un importante

factor de riesgo. La prevención y control se basa en gran medida en la reducción del número de depósitos de aguas naturales y artificiales que servirán de criaderos a los mosquitos.

Para ello es necesario movilizar a las comunidades afectadas. Durante los brotes de pueden aplicar insecticidas; también se pueden emplear insecticidas para tratar el agua de los depósitos a fin de matar a las larvas inmaduras.

Como protección durante los brotes o epidemias se recomienda llevar ropa que reduzca al mínimo la exposición de la piel a los vectores. También se pueden aplicar repelentes a la piel o a la ropa. Para quienes duermen durante el día, las mosquiteras proporcionan una buena protección.

Las personas que viajan a zonas de riesgo deben adoptar previsiones básicas, como el uso de repelentes, pantalones largos y camisas manga larga o la instalación de mosquiteros y mallas en puertas y ventanas de la vivienda.

La notificación de los casos a los organismos de salud es de importancia y en algunos países la notificación es obligatoria.

Investigación de los contactos y de la fuente de infección. Buscar los casos no notificados o no diagnosticados en el lugar de residencia del enfermo durante las dos semanas anteriores a la aparición del cuadro; estudios serológicos de todos los miembros de la familia.

La educación para la salud que debe incluir a las autoridades sanitarias oficiales a las instituciones educativas, comunidades organizadas y a los medios de comunicación con informaciones oportunas y bien orientadas hacia la prevención y evitando alarmar innecesariamente.

REFERENCIAS

1. Organización mundial de la salud (OMS) nota descriptiva N° 327. Octubre 2014.
2. PIALOUX G, GAUZÉRE B, JAURÉGUIBERRY S, STROBEL M. Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:319-327.
3. Ministerio de la Salud. Boletín informativo. 2014. Coraun Venezuela.
4. Ministerio de salud. Venezuela. Boletín informativo. 2015. Venezuela.
5. Red de Sociedades Científicas. Venezuela. Boletín informativo 2015.
6. Chen W, Foo S, Sims N, Herrero L, Walsh N, Mahalingam S. Arthritogenic alphaviruses: New insights into arthritis and bone pathology. *Trends Microbiol.* 2015;23:35.
7. Reyes H, Navarro P. Infecciones virales. En enfermedades infecciosas virales. 1999. Ed. Pag.11-22. Caracas.
8. Organización Panamericana de la Salud. Enfermedad vírica chikungunya. El control de las enfermedades transmisibles 2011. David Heymann editor. Décimo novena edición. Pags 218-220. Washington DC.
9. Suhrbier A, Jaffar-Bandjee M, Gasque P. Arthritogenic alphaviruses an overview. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:420-429.
10. Coffey L, Failloux A, Weaver S. Chikungunya Virus-Vector Interactions. *Viruses.* 2014;6:4628-4663.
11. Messaoudi I, Vomaske J, Totonchy T, Kreklywich C, Habertur K, Springgay L, et al. Chikungunya virus infection results in higher and persistent viral replication in aged rhesus macaques due to defects in anti-viral immunity. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 7: e2343. doi: 10.1371/journal.pntd.0002343
12. Lo Presti A, Lai A, Cella E, Zehender G, Ciccozzi M. Chikungunya virus, epidemiology, clinics and phylogenesis: A review. *Asian Pac J Trop Med.* 2014;7:925-932.
13. Rougeron V, Sam I, Caron M, Nkoghe D, Leroy E, Roques P. Chikungunya, a paradigm of neglected tropical disease that emerged to be a new health global risk. *J Clin Virol.* 2015;64:144-152.
14. Assunção-Miranda I, Cruz-Oliveira C, Da Poian A, Molecular Mechanisms Involved in the Pathogenesis of Alphavirus-Induced Arthritis. *BioMed Res Int.* 2013.
15. 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. doi:10.1371/journal.pntd.0001446
16. Gérardin P, Guernier V, Perrau J, Fianu A, Le Roux K, Grivard P, et al. Estimating Chikungunya prevalence in La Réunion Island outbreak by serosurveys: Two methods for two critical times of the epidemic. *BMC Infect Dis.* 2008;8:99. doi:10.1186/1471-2334-8-99
17. Moro M, Gagliotti C, Silvi G, Angelini R, Sambri V, Rezza G, et al. Chikungunya Virus in North-Eastern Italy: A Seroprevalence Survey. *Am J Trop Med.* 2010;82:508-511.
18. Sissoko D, Moendandze A, Malvy D, Giry C, Ezzedine K, Solet J, et al. Seroprevalence and Risk Factors of Chikungunya Virus Infection in Mayotte, Indian Ocean, 2005-2006: A Population-Based Survey. *PLoS ONE* 2008; <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0003066>
19. Borgherini G, Poubeau P, Jossaume A, Goux 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;47:469-475.
20. Parola P, de Lamballiere X, Jourdan J, Rovey C, Vaillant V, Minodier P, et al. Novel chikungunya virus variant in travelers returning from Indian Ocean islands. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:1493-1499.
21. Hoarau J, Jaffar Bandjee M, 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.* 2010;184:5914-5927.
22. Chow A, Her Z, Ong E, Chen J, Dimatatac F, Kwek D, et al. Persistent Arthralgia Induced by Chikungunya Virus Infection is Associated with Interleukin-6 and Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor. *J Infect Dis.* 2011;203:149-157.
23. Kelvin A, Banner D, Silvi G, Moro M, Spataro N, Gaibani P, et al. Inflammatory cytokine expression is associated with chikungunya virus resolution and symptom severity. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5:e1279. doi: 10.1371/journal.pntd.0001279.
24. Borgherini G, Poubeau P, Staikowsky F, Lory M, Le Moullec N, Becquart J, et al. Outbreak of chikungunya on Reunion Island: Early clinical and laboratory features in 157 adult patients *Clin Infect Dis.* 2007;44:1401-1407.
25. Chaaitanya I, Muruganandam N, Sundaram S, Kawalekar

- O, Sugunan A, Manimunda S, et al. Role of proinflammatory cytokines and chemokines in chronic arthropathy in CHIKV infection. *Viral Immunol.* 2011;21:265-275.
26. Wauquier N, Becquart P, Nkoghe D, Padilla C, Ndjoyi-Mbiguino A, Leroy E. The acute phase of Chikungunya virus infection in humans is associated with strong innate immunity and T CD8 cell activation. *J Infect Dis.* 2011;204:113-126.
27. Manimundaa S, Vijayacharia P, Uppoorb R, Sugunan A, Singh S, Rai S, 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.* 2011;101:392-399.
28. Boyd T, Bennett S, Mori T, Governatori N, Runfeldt M, Norden M, et al. GM-CSF upregulated in rheumatoid arthritis reverses cognitive impairment and amyloidosis in Alzheimer mice. *J Alzheimers Dis.* 2010;21:567-512.
29. Cornish A, Campbell I, McKenzie B. G-CSF and GM-CSF as therapeutic targets in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5:554-559.
30. Porcheray F, Viaud S, Rimaniol A, Léone C, Samah B, Dereuddre-Bosquet N, et al. Macrophage activation switching: An asset for the resolution of inflammation. *Clin Exp Immunol.* 2005;142:481-489.
31. Ogilvie P, Bardi G, Clark-Lewis I, Baggiolini M, Uguccioni M. Eotaxin is a natural antagonist for CCR2 and an agonist for CCR5. *Blood.* 2001;97:1920-1924.
32. Shintani Y, Aoki H, Nishihara M, Ohno S, Furusho A, Hiromatsu S, et al. Hepatocyte growth factor promotes an anti-inflammatory cytokine profile in human abdominal aortic aneurysm tissue. *Atherosclerosis.* 2011;216:307-312.
33. Gardner, Anraku I, Le T, Larcher T, Major L, Roques P, et al. Chikungunya virus arthritis in adult wild-type mice. *J Virol.* 2010;84:8021-8032.
34. 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.
35. Rulli N, Rolph M, Srikiatkachorn A, Anantapreecha S, Guglielmotti A, Mahalingam S. Protection from arthritis and myositis in a mouse model of acute chikungunya virus disease by bindarit, an inhibitor of monocyte chemotactic protein-1 synthesis. *J Infect Dis.* 2011;204:1026-1030.
36. Chen W, Foo S, Taylor A, Lulla A, Merits A, Hueston L, et al. Bindarit, an inhibitor of monocyte chemotactic protein synthesis, protects against bone loss induced by chikungunya virus infection. *J Virol.* 2015;89:581-593.
37. Sugiura T, Kawaguchi Y, Soejima M, Katsumata Y, Gono T, Baba S, et al. Increased HGF and c-Met in muscle tissues of polymyositis and dermatomyositis patients: Beneficial roles of HGF in muscle regeneration. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.).* 2010;136:387-399.
38. Chopra A, Anuradha V, Ghorpade R, Saluja M. Acute Chikungunya and persistent musculoskeletal pain following the 2006 Indian epidemic: A 2-year prospective rural community study. *Epidemiol Infect.* 2012;140:842-850.
39. Schaible H, von Banchet G, Boettger M, Brauer R, Gajda M, Richter F, et al. The role of proinflammatory cytokines in the generation and maintenance of joint pain. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1193:60-69.
40. Alonzi T, Fattori E, Lazzaro D, Costa P, Probert L, Kollias G, et al. Interleukin 6 is required for the development of collagen-induced arthritis. *J Exp Med.* 1998;187:461-468.
41. Klareskog L, Catrina A, Paget D. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2009;373:659-672.
42. Kaushansky K, Kipps T. Fármacos hematopoyéticos. En: *Las bases farmacológicas de la terapéutica.* Goodman y Gilman. 12 edición. 2011.p.1068-1105.
43. Álvaro del Castillo A. Citosinas Slideshare. 8 de febrero de 2013.
44. Suárez A, Tejada R, Mozo L, Gutiérrez C, Peña J. Citosinas y sus receptores. *Inmunología en línea* 07. 2011.
45. Vazquez-Contrera E. Interferones. *UNAN Bioquímica y biología molecular en línea; instituto de química.* México. 2003.
46. Biron C. Interferons α and β as Immune Regulators—A New Look. *Immunity.* 2001;14:661-664.
47. Samuel C. Antiviral Actions of Interferons. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:978-809.
48. Slideshare. Quimiocinas. 16 enero 2011.
49. Fernandez E, Lolis E. Structure, function, and inhibition of chemokines. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 2002;42:469-499.