

Chikungunya - La gran simuladora

Chikungunya - The great simulator

Enrique Gutiérrez Saravia¹ e Irene Rocío Benítez²

¹Hospital Militar Central. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

²Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Instituto de Previsión Social. Asunción, Paraguay.

³<https://orcid.org/0000-0002-7616-1551>

Conflictos de interés: No hubo.

Financiamiento: No hubo.

Artículo solicitado a los autores, *Recibido*: 8 de abril de 2024

Resumen

Este artículo se basa en una revisión bibliográfica acerca de la enfermedad denominada Chikungunya. Esta revisión de la bibliografía abarca aspectos importantes de la enfermedad como ser la descripción del agente etiológico, los linajes del virus, epidemiología de la afección, las manifestaciones clínicas en pediatría, en el recién nacido y los adultos, criterios diagnósticos, manejo y tratamiento, diagnóstico diferencial, vacunas y medicamentos, algunos aspectos relevantes en cuanto al control, las medidas de salud pública y experiencia de países que han tenido brotes. El mismo podría ser de utilidad para países que experimentan brotes o aumento de casos.

Palabras clave: Chikungunya; vector; diagnóstico; medicamentos; linajes; salud pública; vacunas.

Abstract

This article is based on a bibliographic review about the disease called Chikungunya. This review of the literature covers important aspects of the disease such as the description of the etiological agent, the lineages of the virus, the clinical manifestations in pediatrics, in the newborn and in adults, its epidemiology, diagnostic criteria, management and treatment, differential diagnosis, vaccines and some relevant aspects regarding control, public health measures and experience of countries that have had outbreaks. It could be useful for countries experiencing outbreaks or increases in cases.

Keywords: Chikungunya; vector; lineages; diagnosis; medications; public health; vaccines.

Introducción

Chikungunya constituye una de las mayores virosis emergentes del siglo XXI, causada por un *alphavirus* transmitido por mosquitos, que se manifiesta como un síndrome febril, con artralgias intensas, exantema y otros síntomas sistémicos¹. El riesgo de epidemias de Chikungunya a partir de casos importados resulta especialmente elevado en las Américas, dado que los vectores se hallan presentes y la población carente de inmunidad contra este virus, facilita su propagación. Entre 2013 y 2023, se notificaron más de 3,7 millones de casos en las Américas y el impacto económico se considera significativo².

Su origen es africano y de aparición rápida y extensa. Ha causado grandes brotes con altas tasas de ataque en África, Asia, Europa,

Américas e islas de los océanos Índico y Pacífico². La fiebre Chikungunya es una enfermedad autolimitada y su tasa de mortalidad es baja; sin embargo, las secuelas de la infección a largo plazo (meses, incluso años) sobre el sistema osteoarticular pueden llegar a ser incapacitantes³. En los niños, los adultos mayores y personas con condiciones de salud subyacentes, como comorbilidades previas, hay un mayor riesgo y puede ser fatal para los recién nacidos.

El Chikungunya también es “fácil de diagnosticar erróneamente” debido a que causa síntomas similares a otras enfermedades transmitidas por mosquitos como el Zika y el dengue⁴. Ya hay un avanzado tratamiento farmacológico y una vacuna disponible⁵. El presente trabajo tiene por objetivo suministrar una información actualizada sobre los aspectos etiológicos, clínicos, epidemiológicos, y de prevención y tratamiento, además de dar una mirada a los vectores y su control, brindar

Correspondencia a:

Irene Rocío Benítez Gómez

irenerocio@gmail.com

información sobre el aumento del número de casos de meningoencefalitis aguda atribuibles al Chikungunya en Paraguay, y ofrecer una revisión al desarrollo de vacunas y medicamentos.

Origen

La enfermedad se describió por primera vez durante un brote ocurrido en el sur de Tanzania en 1952⁶. “Chikungunya” es una voz del idioma Kimakonde que significa “doblar” (el hombre que se dobla), en alusión al aspecto encorvado de los pacientes al caminar, debido a los dolores articulares en la columna vertebral⁷. La enfermedad fue más activa en la Meseta de Makonde, que se encuentra en el extremo sureste del país, cerca de la frontera con Mozambique, a unos 700 m.s.n.m⁸. Es una región arenosa, porosa y prácticamente carente de agua. La población es densa, y la gente habitualmente almacena agua en sus casas, las cuales, en consecuencia, están infectadas de mosquitos. Las tierras bajas también fueron afectadas.

Los virus se aislaron en los humanos y en todos los grupos de mosquitos estudiados, *Anopheles* spp., *Aedes*

aegypti y *Culex fatigans*; también se aislaron en las chinches de las camas (*Cimex hemiptera*). La infección se diseminó y ha causado grandes brotes con altas tasas de ataque en casi todos los países. 24 países en Europa, en Asia 21, en África 33, en Oceanía y las islas del Pacífico 12, y en las Américas 47 países⁹.

Agente etiológico

El virus Chikungunya (CHIKV), es un virus envuelto, de 60-70 nm de diámetro, con un genoma ARN monocatenario. Familia: *Togaviridae*, Género: *Alphavirus*, Especie: *Chikungunya*. Grupo A de arbovirus.

En la Figura 1 se aprecia esquema del virión (A) y su genoma (B) con sus proteínas estructurales y no estructurales, que codifican diferentes componentes virales. Una vez que el virus ingresa al organismo, penetra las células dendríticas, los fibroblastos y los macrófagos de la dermis que los fagocitan (C). Enseguida se inicia una cascada de fenómenos de respuesta, tanto inflamatorias como clínicas. Aparecen los interferones α y β que conducen a un aumento y liberación de prostaglandinas y activación de nociceptores que llevan a las artralgias y las mialgias.

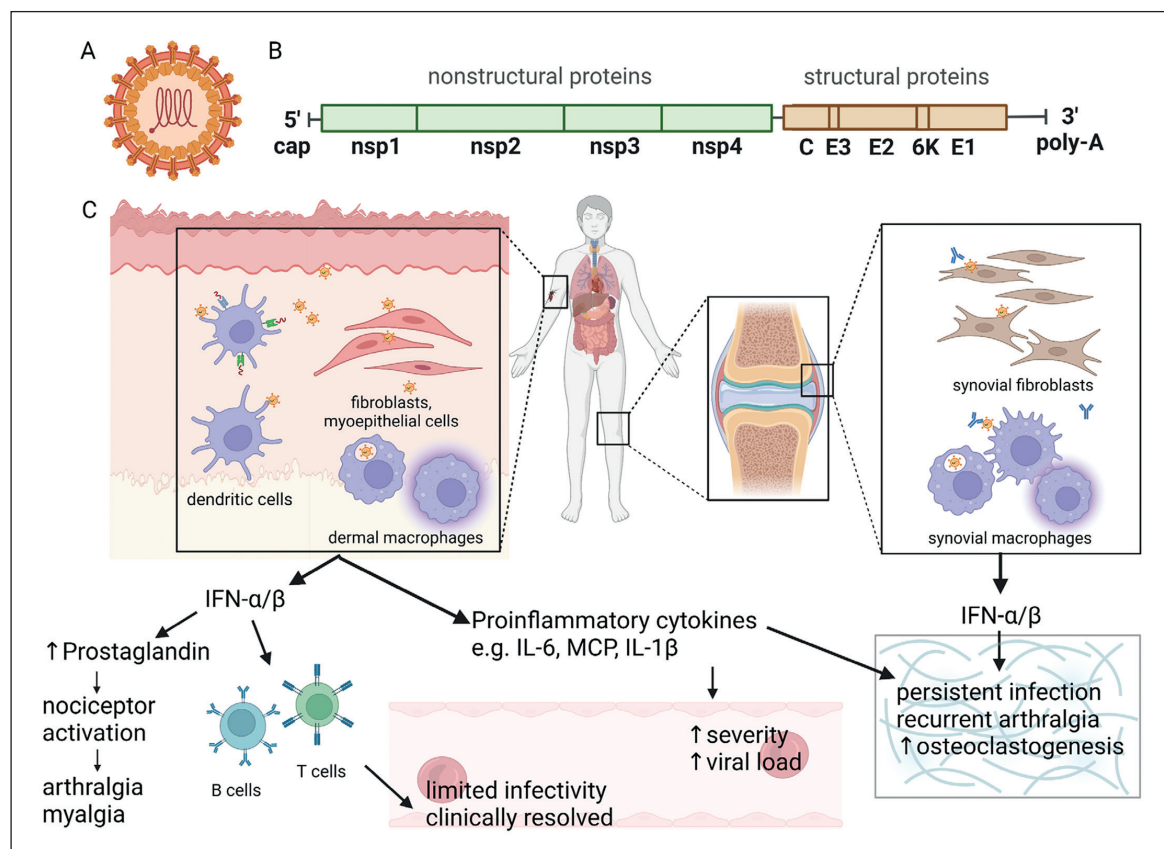


Figura 1. Diagrama del virus Chikungunya. **A)** estructura; **B)** genoma; **C)** patogénesis en las fases aguda y crónica (creada por Biorender, reproducción debidamente autorizada).

Por otro lado, se activan las células B y T, que finalmente limitan la infectividad y llevan a la resolución del cuadro clínico.

A nivel de las articulaciones (p.e. rodilla), hay una hiperplasia de la sinovial, el virus invade los fibroblastos y los macrófagos sinoviales, y de nuevo aparecen los interferones α y β . Además, ya se han liberado las citoquinas proinflamatorias como la IL-6, MCP (Proteínas quimio-atrayentes de monocitos) e IL-1 β , las cuales incrementan la intensidad y la carga viral por un lado, y por el otro, junto con los interferones α y β , llevan a la infección persistente, las artralgias recurrentes y a un aumento en la osteoclastogénesis, una extensa hiperplasia de la membrana sinovial y se presenta un fenómeno de angiogénesis, fenómenos todos, acompañados de dolor persistente en todas las articulaciones afectadas, por meses e incluso años.

Los linajes del virus

Chikungunya ha sido uno de más de una docena de agentes que los E.U.A. han investigado como arma biológica potencial. Estudios filogenéticos apoyan la teoría de que el virus es originario de África central/oriental (Tanzania) y posteriormente se propagó a Asia¹⁰.

Viajeros de la India a Europa introdujeron el virus a Francia e Italia y en el curso de los eventos surgió una mutación adquirida en la glicoproteína E que es importante para la fusión de la membrana y para el ensamblaje del virión. Esa mutación en el linaje ECSA adapta el virus a una transmisión eficiente por *Aedes albopictus*. La secuenciación genética de la proteína de la envoltura E, identificó 3 linajes independientes de CHIKV que surgieron en forma casi simultánea. Linaje de Asia (A), Linaje de África Occidental (WA), Linajes de Cepas africanas del Este, Centro y Sur (ECSA). Se ha descrito un cuarto linaje ECSA-divergente o Linaje del océano Índico (IOL) (Figura 2).

En el año 2023 se han reportado alrededor de 324.437 casos en las Américas, de los cuales 176.152 han sido confirmados. Se han reportado brotes en países como Paraguay, con 110.826 casos, Bolivia con 1.300 casos y Argentina con 1609 casos (Figura 3). En el año 2023 se incrementó en 40% (324.437 casos) con respecto a la misma semana en el 2022 (232.031 casos) y 125% comparado con el promedio de los últimos cuatro años (144.089 casos)¹.

Chikungunya en las Américas

En octubre de 2013 se documentó el primer caso de transmisión autóctona del CHIKV en el hemisferio

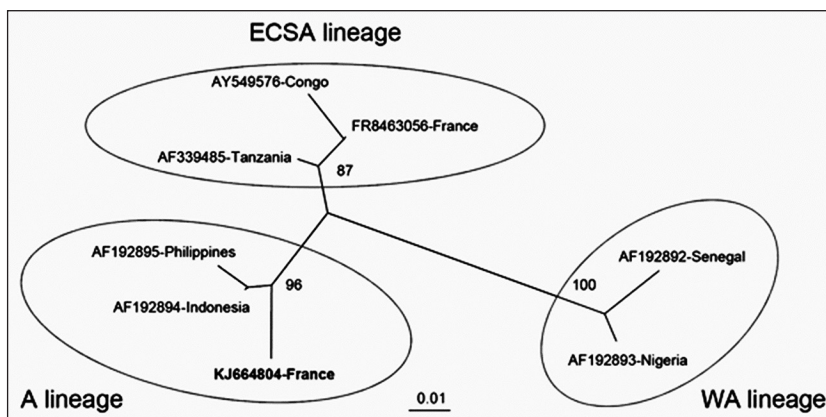


Figura 2. Linajes del virus (creada por Biorender, reproducción debidamente autorizada).



Figura 3. Países que registraron la mayor cantidad de brotes en las Américas durante el 2023.

occidental, en el mar Caribe, en el sector francés de la isla de Saint Martin, aproximadamente a 150 millas al este de Puerto Rico¹¹. Entre enero y mayo de 2014 más de 31.000 casos se documentaron en numerosas islas del Caribe, incluidas Puerto Rico y República Dominicana, y en febrero de 2014 el virus llegó a la Guyana Francesa¹². Su expansión a áreas continentales del Sur, Centro y Norte América era inevitable (Figura 4).

En cuanto a los óbitos y letalidad por Chikungunya en las Américas, desde el 2018 a la semana epidemiológica (SE) 30 del 2023 se han registrado 340 muertes en el año 2023, de las cuales 271 (80%) ocurrieron en Paraguay y 69 (20%) en Brasil, lo cual representa 0,244 y 0,032 óbitos por cada 100 casos para cada país, respectivamente (Figura 5)¹³⁻¹⁵.

Figura 4. Cantidad de casos de Chikungunya en las Américas, mostrando la tendencia de la incidencia. Fuente: Plataforma Información en Salud OPS/OMS.

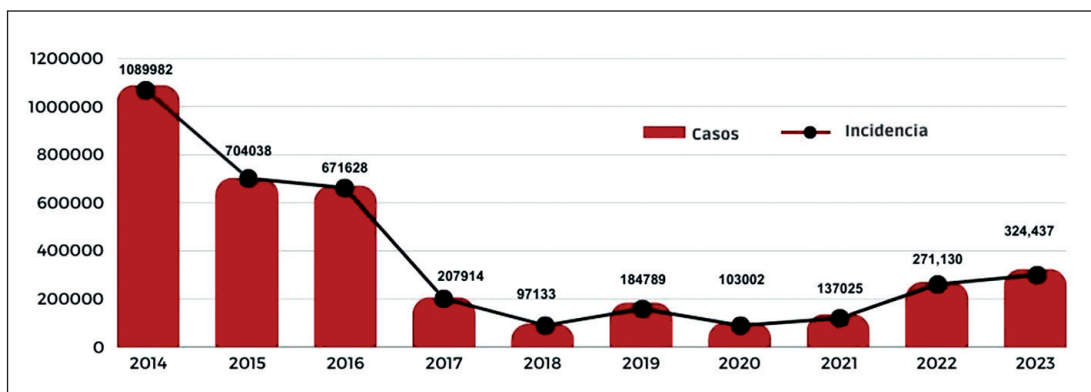
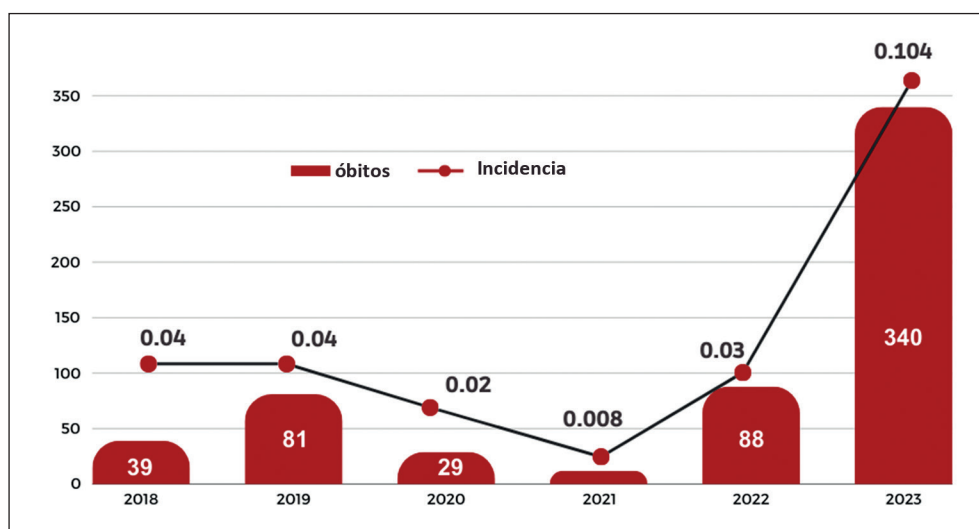


Figura 5. Óbitos y letalidad por Chikungunya en las Américas en los últimos 5 años (2018 a la SE 30 2023). Fuente: Plataforma Información en Salud OPS/OMS.



En cuanto al porcentaje de casos confirmados por laboratorio en las Américas y países más afectados por Chikungunya en la SE 30, el porcentaje de confirmación es de 55% en las Américas, y el porcentaje promedio de confirmación es de 41% en los últimos 5 años (2018-2023), con un rango de 3-59%¹⁶. Los países que han reportado mayor cantidad de casos son Paraguay y Brasil¹³⁻¹⁶.

Manifestaciones clínicas

Ver fotografías 1 a 5.

Neonatales

La suposición de la transmisión congénita de esta afección, se trazó por primera vez, poco después de la aparición de Chikungunya en la Isla Reunión¹³. La misma se expuso en recién nacidos de 2 a 4 días de edad, debido a que se encontró que la viremia se producía entre 3 y 5

días después de la infección. A partir de 2006, se informó transmisión congénita y perinatal de Chikungunya en Isla Reunión. Los recién nacidos tienen un riesgo aumentado de desarrollar formas graves de la enfermedad, por lo tanto, deben tener un seguimiento estricto y deben estar hospitalizados para mejor control. En los recién nacidos de madres con diagnóstico confirmado o sospecha de Chikungunya, en los 5 días previos o 3 días posteriores al parto, se debe realizar un seguimiento estrecho hasta el séptimo día de vida. El recién nacido puede iniciar uno o más de los siguientes signos y síntomas: fiebre, inapetencia, llanto inconsolable o posiciones antiálgicas que simulan tétanos por dolor, edema distal, diversas manifestaciones de la piel como ser acrocianosis, erupción maculopapular, vesículas o bullas, crisis convulsivas, meningoencefalitis y anomalías ecocardiográficas¹³. No existe contraindicación de recibir lactancia materna y tampoco de realizar una cesárea.



Fotografía 1. Arriba: Erupciones cutáneas causadas por la fiebre Chikungunya. Rash típico de la infección por el ChikV. Abajo: Erupción maculopapular, manchas petequiales y eritoderma de los brazos (A), piernas (B) y pies (C).



Fotografía 2. Estas fotografías fueron tomadas en los hospitales María Paniagua, de Nigua; Juan Pablo Pina, de San Cristóbal; y Plaza de la Salud y Robert Reid Cabral, de Santo Domingo. Además se acompañó a las autoridades del Ministerio de Salud durante las acciones realizadas en una jornada nacional contra la Chikungunya, para eliminar los criaderos de mosquitos que pueden transmitir la enfermedad. La OPS/OMS agradece a las personas que participaron y autorizaron el uso de su imagen para este foto reportaje con fines educativos, así como a las autoridades de República Dominicana y al personal de salud por su colaboración. www.paho.org/chikungunya.



Fotografía 3. Lesiones tipo ampollares en miembros inferiores de un recién nacido. Gentileza Dra. Diana Nunes y Marian Estigarribia. Paraguay.



Fotografía 4. Lesiones hiperpigmentadas de un recién nacido. Gentileza Dra. Diana Nunes y Marian Estigarribia. Paraguay.



Fotografía 5. Lesiones tipo exantema difuso predominio en cara de niña 3 años (foto autorizada).

Pediátricas

La enfermedad aguda generalmente se caracteriza por inicio súbito de fiebre alta y dolor articular intenso e inflamación. Otros signos y síntomas pueden incluir cefalea, mialgias, náuseas, vómitos, poliartritis, *rash* y conjuntivitis. La fase aguda dura entre 3 y 10 días. La fiebre generalmente dura entre unos días y una semana. Puede ser continua o intermitente. Los síntomas articulares generalmente son simétricos y ocurren con más frecuencia en manos y pies, pero también pueden afectar articulaciones más proximales.

El *rash* aparece generalmente entre 2 y 5 días después del inicio de la fiebre en aproximadamente la mitad de los pacientes. Es típicamente máculo-papular y afecta tronco y extremidades, aunque también puede afectar palmas, plantas y rostro; también puede presentarse como un eritema difuso que palidece con la presión. En los niños pequeños, las lesiones vesiculobullosas son las manifestaciones cutáneas más comunes. La enfermedad puede presentarse también con compromiso de diversos órganos y sistemas, que corresponden a las formas atípicas. No se observan hallazgos hematológicos patognomónicos significativos en las infecciones por Chikungunya¹³⁻¹⁵.

Adultos

Podemos definir la enfermedad en tres fases: aguda, subaguda y crónica. La fase aguda dura 3 a 14 días, y se inicia con la fiebre y las artralgias (hasta en 97% de los casos). La fase subaguda se prolonga por 3 a 12 semanas. Finalmente, la fase crónica es superior a 12 semanas, ($\pm$ 18 a 43% de los casos), con síntomas que se extienden de pocos meses a 2 años o más, y dolores musculares y articulares por el mismo tiempo hasta en 78%. Se reporta un rango de 5 a 80% de pacientes con artralgias prolongadas y cansancio por meses o años después del inicio de la enfermedad.

Luego de la picadura de un mosquito infectado con el CHIKV, sigue un período de incubación de 3 a 7 días (entre 1 y 12), iniciándose entonces una fiebre muy alta ($\geq 39^\circ\text{C}$) por 2-4 días en 90 a 96% de los casos, que coincide con la viremia de 5 a 7 días. A los 2 a 5 días después de la fiebre aparece un *rash* máculo-papular. Todo esto acompañado de múltiples artralgias/artritis (95-100% de los casos). El dolor y el movimiento de las articulaciones pequeñas de muñecas y pies tienden a ser los más afectados, pero también codos, rodillas y columna vertebral; esto último provoca que el paciente adquiera, por dolor al caminar, la posición clásica de "hombre que se encorva", muy característico del Chikungunya.

Los grupos de mayor riesgo son niños bajo 6 años de edad, adultos mayores de 75 años y personas con enfermedades crónicas de base, como diabetes mellitus o hipertensión arterial¹⁷. En algunos casos (mayoritariamente en niños) no se observan síntomas¹⁷. El CHIKV

raramente infecta al feto durante la gestación. El mayor riesgo de contagio se produce al parecer, durante el parto de la madre infectada, momento en que la tasa de transmisión materno infantil llega a ser de 49%¹⁷, y la tasa de mortalidad referida es de 4%^{18,19}.

Otros síntomas posibles

Hemorragias, miocarditis, estomatitis, fotofobia, úlceras orales, dolor retroorbitario, hiperpigmentación, vómito, dermatitis exfoliativa, diarrea, hepatitis, nefritis, síndrome meníngeo, pérdida del gusto, entre otros²⁰. La mayoría de los pacientes se recuperan completamente de la infección, que puede conferir inmunidad de por vida^{20,21}. Se han descrito complicaciones neurológicas, como el síndrome de Guillain-Barré o la meningoencefalitis.

Diagnóstico

La elección de la prueba de laboratorio debe realizarse de acuerdo a los días de evolución de la enfermedad en el paciente, en relación al inicio de síntomas y el origen de la muestra¹³. El diagnóstico virológico (molecular o por aislamiento viral) se deben realizar ≤ 5 días de inicio de los síntomas, mientras que el diagnóstico serológico se realiza a > 5 días de inicio de los síntomas. En la Figura 6 se presenta un algoritmo para diagnóstico de laboratorio.

Diagnóstico molecular

Durante la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad, la detección de la viremia se realiza hasta el día 5 de inicio de los síntomas. Siendo la RT-PCR la técnica de elección para el diagnóstico, a través de una muestra de suero, líquido cefalorraquídeo (LCR) o tejido²².

Aislamiento viral

El aislamiento viral no se utiliza para el diagnóstico de rutina y se recomienda para pruebas de investigación complementaria durante la vigilancia en salud pública.

Diagnóstico serológico

Los métodos serológicos ELISA para detección de inmunoglobulina M y G (IgM/IgG) son utilizados a partir del 6° día de inicio de síntomas²².

Diagnóstico diferencial

En la Tabla 1 se resumen las características clínicas para un diagnóstico diferencial de Chikungunya.

Manejo y Tratamiento

Para los fines prácticos de esquematizar el manejo clínico se presenta el siguiente algoritmo (Tabla 2).

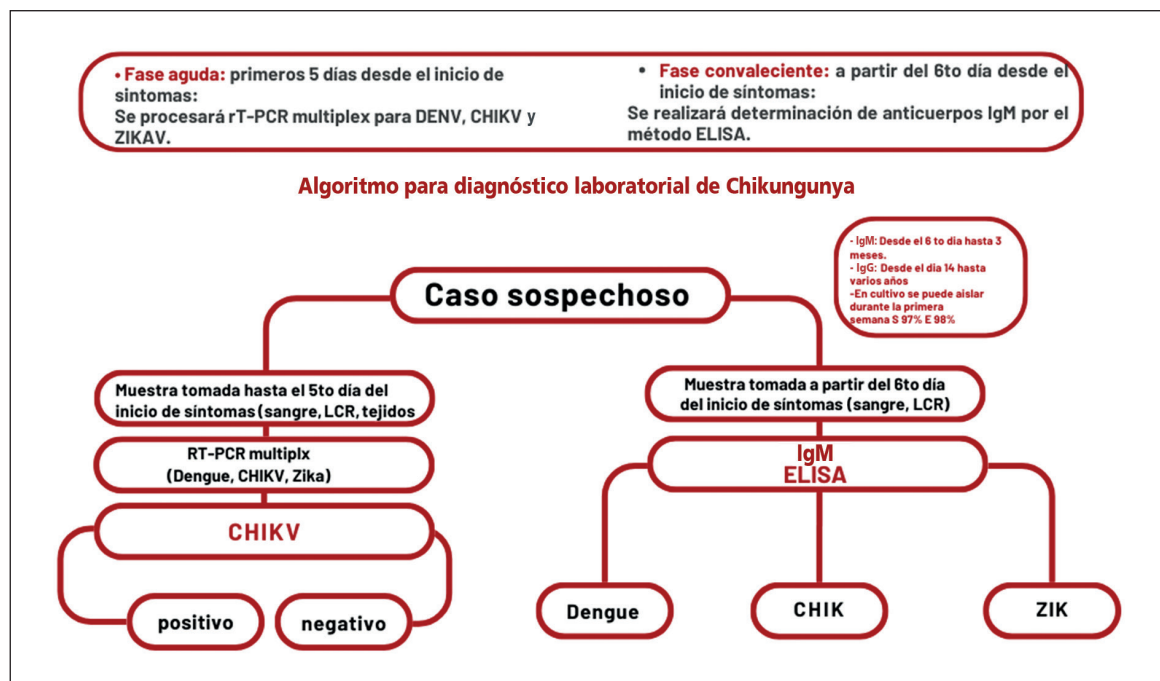


Figura 6. Algoritmo para diagnóstico de laboratorio de Chikungunya.

Tabla 1. Características clínicas para un diagnóstico diferencial de Chikungunya

Enfermedad	Características clínicas
Malaria	Meningoencefalitis, encefalopatía, convulsiones, síndrome de Guillain-Barré, síndrome cerebeloso, paresias, parálisis, neuropatía, mialgias y artralgias
Dengue (Puede haber coinfección)	Fiebre y dos o más de los siguientes signos o síntomas: dolor retro orbitario u ocular, cefalea, rash, mialgias, artralgias, leucopenia o manifestaciones hemorrágicas.
Infecciones por otros Alfavirus	Presentación clínica similar a Chikungunya; recurrir a antecedentes de viajes y áreas conocidas de Mayaro en las Américas
Fiebre reumática	Artritis en una o más articulaciones, generalmente grandes, debido a enfermedades infecciosas como las ocasionadas por <i>Chlamydia</i> sp, <i>Shigella</i> spp y <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . La fiebre reumática se presenta más comúnmente en niños como poliartritis migratoria que afecta sobre todo a articulaciones grandes. Considerar título de antistreptolisina O (ASLO) y antecedentes de faringodinia junto con los criterios de Jones para el diagnóstico de fiebre reumática
Artritis idiopática juvenil	Comienzo abrupto de fiebre y compromiso articular subsecuente en niños
Leptospirosis	Antecedente epidemiológico (en regiones con antecedentes de inundaciones recientes, o exposición laboral o recreacional de piel o mucosas a tierra húmeda, vegetación o agua contaminada con orina de animales infectados, particularmente roedores). Clínicamente presenta fiebre mayor de 7 días, sudoración, anemia hemolítica, ictericia, afección pulmonar con o sin hemoptisis, insuficiencia hepática y renal. Mialgias graves localizadas en los músculos de la pantorrilla y congestión conjuntival o hemorragia subconjuntival.
Artritis post infecciosa	(incluyendo fiebre reumática ya mencionada) Característicamente las artritis post infecciosas afectan una o más articulaciones, generalmente grandes. La fiebre reumática se presenta más comúnmente en niños como poliartritis migratoria que afecta sobre todo a articulaciones grandes.
Meningitis	Fiebre alta con rigidez de nuca o alteración del estado de conciencia. En todos los casos de meningoencefalitis durante un brote de fiebre Chikungunya, esta infección debe descartarse, especialmente en población pediátrica.
Otros virus	Rubéola, sarampión, parvovirus, adenovirus, enterovirus, Ross River, Barmah Forest, O'nyong-nyong, y Sindbis.

Tabla 2. Decisión clínica esquemática en Chikungunya según tipo de paciente

A: Paciente con enfermedad leve

B: Paciente con enfermedad leve con factores de riesgo

C: paciente con criterio de internación

D: Paciente con Chikungunya grave

E: Recién Nacido

A: Paciente con enfermedad leve: pacientes con síntomas de Chikungunya

Pertenecen a este grupo aquellos pacientes sin signos de alarma y sin criterios de hospitalización. El manejo es ambulatorio.

B: Paciente con enfermedad leve con factores de riesgo

Pertenecen a este grupo aquellos pacientes con comorbilidades como desnutrición, patologías oncohematológicas, inmunodeficiencias, cardiopatías, enfermedades renales crónicas, enfermedades pulmonares crónicas, enfermedades metabólicas. La conducta con estos pacientes es que deben ser hospitalizados.

C: Paciente con criterio de internación

Pertenecen a este grupo aquellos pacientes que tengan el triángulo de evaluación pediátrica alterado, y presenten síntomas como: dolor abdominal persistente, signos de extravasación, intolerancia a la vía oral, fiebre más de 5 días, disminución del estado de conciencia, sangrados. La conducta con estos pacientes es que deben ser hospitalizados.

D: Paciente con Chikungunya grave

Pertenecen a este grupo aquellos pacientes con signos y síntomas de escape importante del plasma, con signos y síntomas de *shock*, acumulación de fluidos, sangrados, daño orgánico grave, piel con lesiones extensas. La conducta es que estos pacientes deben ser hospitalizados en una Unidad de Cuidados Intensivos.

E: Recién Nacido

- **Escenario A:** Recién nacido asintomático: Hijo de madre considerada caso sospechoso o confirmado, 5 días previos o 3 días posteriores al parto o durante el parto.
- **Escenario B:** Recién nacido sintomático: Hijo de madre considerada caso sospechoso o confirmado 5 días previos o 3 días posteriores al parto o durante el parto. Recién nacido procedente del hogar, aunque la madre no sea considerada caso sospechoso o confirmado de infección por Chikungunya en el contexto epidemiológico de arbovirosis.

La conducta con recién nacidos será valorar el requerimiento de Unidad de Cuidados Intensivos según sus manifestaciones clínicas

Fuente: Guía de manejo clínico de Paraguay. Referencia: <https://www.mspbs.gov.py/dependencias/portal/adjunto/486f51-Chikungunya.pdf>

Tabla 3. Signos de alarma en Chikungunya

Fiebre persistente de más de 5 días	Extremidades frías
Dolor abdominal intenso y continuo	Disminución de la diuresis y escasa ingesta
Vómitos persistentes que no permiten hidratar al niño	Mareo postural y/o dolor torácico
Petequias, sangrados	Dolor incapacitante
Alteración del estado de conciencia	Cefalea y vómitos

Manejo de pacientes en estado crítico

Algunos autores refieren que los niños en general son asintomáticos, con una presentación diferente a los adultos y son pocos los que llegan a la fase crítica. Algunas de las complicaciones descritas en esta enfermedad son: encefalitis, hiperalgesias y solo un pequeño porcentaje de niños con compromiso hemodinámico parecido a la sepsis. En estudios prospectivos de Managua y Nicaragua detectaron un 58,7% de niños asintomáticos^{2,4,6-8,17,20}.

Complicaciones que se podrían describir en forma más detallada incluyen a las siguientes:

Neurológicas: alteración del estado de conciencia que no se deba al *shock*, convulsiones, irritabilidad persistente a pesar de control del dolor, cefalea con alteraciones neurológicas centrales.

Hematológicas: plaquetopenia con signos de sangrado activo, petequias, equimosis, púrpuras, sangrado de mucosas o de cavidades

Hepáticas: ictericia fuera del periodo normal en el neonato, además de elevación persistente de enzimas hepáticas, gamma GT, hiperbilirrubinemia persistente asociada o no a hepatomegalia, fallo hepático agudo^{2,4,6-8,17,20}.

Deben considerarse los signos de alarma evitando así llegar a casos graves^{2,4,6-8} (Tabla 3).

Vacunas

En relación a la prevención y tratamiento para la enfermedad, es necesario recalcar que para finales de 2023 había por lo menos 30 vacunas en procesos de investigación y desarrollo. Algunas en fases preclínicas como las de ARNm en fase I para este momento, y hay dudas en que su desarrollo continúe. Otras con vectores virales como ChAdOx1-CHIKV, (fase I). Y otras más que continúan avanzando con su desarrollo.

El 9 de noviembre de 2023, la FDA aprobó la primera vacuna contra el Chikungunya con el nombre comercial de IXCHIQ®, (VLA1553). La vacuna viva atenuada de dosis única de Valneva está indicada para la prevención de la enfermedad causada por el CHIKV en personas mayores de 18 años que tienen un mayor riesgo de exposición al CHIKV. Esta indicación está aprobada en forma acelerada basada en títulos de anticuerpos neutralizantes anti-CHIKV. En la Figura 7 se observa cómo el pico de anticuerpos neutralizantes ((Títulos Medios Geométricos-GMT) al día 29 está, muy por encima de los 3.000 GMT, y se mantienen elevados más allá de los 6 meses, tanto en el grupo de 18 a 64 años, como en mayores de 65 años. Todo esto en comparación con el placebo³⁻⁵.

La aprobación continuada de esta indicación está supeditada a la verificación del beneficio clínico en estudios confirmatorios. VLA1553 también está bajo

evaluación acelerada por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y se está llevando a cabo una revisión regulatoria estándar con Health Canadá. La reciente aprobación de la FDA de E.U.A. se basó en datos fundamentales finales de la Fase 3 en 4.115 adultos de 18 años o más, informados en marzo de 2022, que muestran una tasa de serorrespuesta de 98,9 % a los 28 días con una sola dosis de vacunación. Posteriormente, The Lancet publicó estos resultados en junio de 2023. Los resultados finales de consistencia de lotes se publicaron en mayo de 2022, los datos de persistencia de doce meses en diciembre de 2022 y los datos de adolescentes en noviembre de 2023. Se está considerando iniciar un protocolo con el uso de esta vacuna a partir de los 2 y hasta los 12 años, para desarrollarse en Cali, Colombia, en el CEIP.

Medicamentos

Hasta el momento no hay disponible ningún tratamiento farmacológico específico contra el CHIKV. Sin embargo, recientemente se ha informado de un medicamento promisorio que es muy interesante. El SBT-100 puede representar un tratamiento terapéutico que puede inhibir la replicación de varios virus, entre otros: Ebola, Zika, Encefalitis Equina Venezolana y Chikungunya²³.

Los vectores

Los mosquitos han habitado el planeta hace cerca de 200 millones de años. Llegaron mucho antes que el *Homo sapiens* y han matado más gente que todas las guerras juntas. Pareciera ser que su permanencia en la tierra, sirvió para regular el crecimiento maltusiano de la población. (Mateo P. EL TIEMPO, marzo 24, 2024). Las zoonosis son causa de 75% de las enfermedades infecciosas en el humano, y los mosquitos son los vectores más eficientes. (OPS, Panaftosa, #DMZ23),

Características

Las hembras de *Aedes*, palabra que en griego significa “el odioso”, son grandes y eficientes vectores dada la alta susceptibilidad al virus, su alimentación preferencial es con sangre humana, la cual necesitan para el desarrollo de sus huevos, alimentación diurna, picadura casi imperceptible y capacidad de picar varias personas en un corto periodo de tiempo. Las hembras se distinguen por sus antenas que, a diferencia de las de los machos, no tiene plumas (Figura. 8). Es diminuta –apenas mide 7 milímetros– pero ha puesto en serios problemas una buena parte de los países del continente latinoamericano y del mundo. Además, siempre las mismas, las hembras de estos mosquitos, son las transmisoras del virus del Nilo, del dengue, del Zika y del

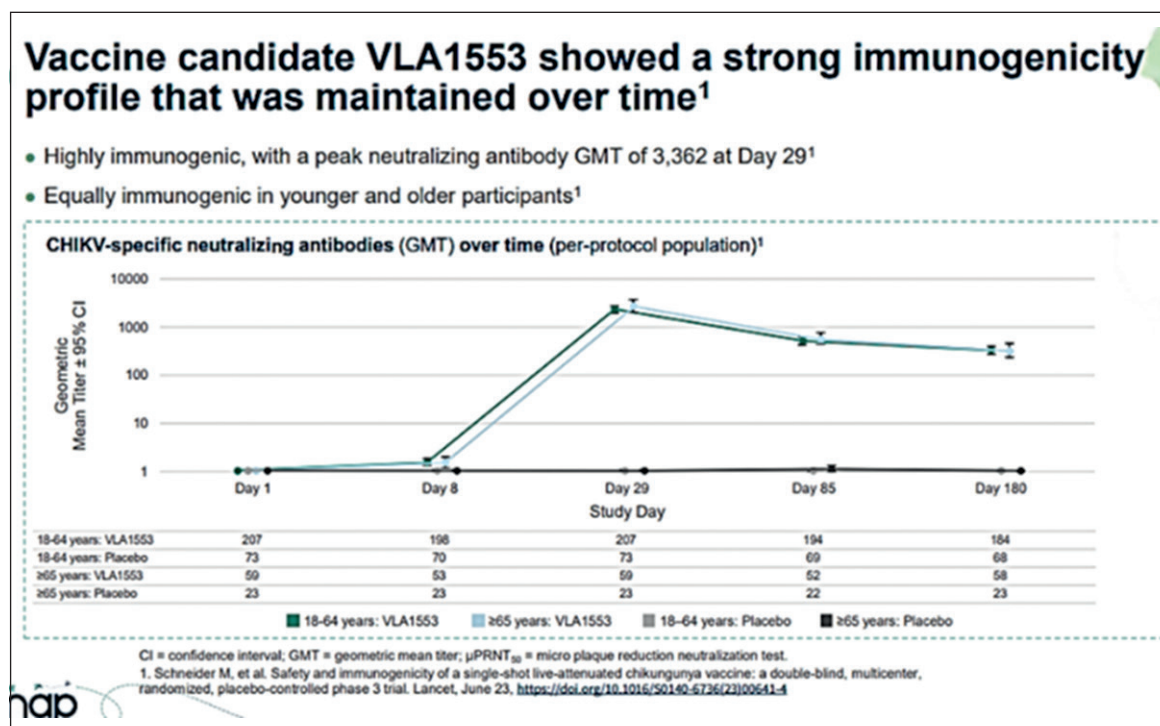


Figura 7. Gráfico donde se muestra pico de anticuerpos neutralizantes (GMT) al día 9 (creado por Biorender, reproducción debidamente autorizada). Vacuna VLA1553 candidata mostró un fuerte perfil inmunogénico que se mantiene en el tiempo

Chikungunya, y desde hace mucho tiempo de dedican a fastidiar a las personas.

Es muy fácil diferenciar un *A. aegypti* de un *A. albopictus*, o Tigre Asiático, llamado así por su agresividad, ya que pica todo lo que encuentra, humanos, animales salvajes o domésticos. El primero, tiene en el dorso del tórax una imagen en forma de lira. En cambio, el segundo tiene el tórax atravesado en el medio por una raya blanca (Figura 9). En general, estos mosquitos habitan predominantemente, a una altura con un rango de 0 a 1.800 m.s.n.m. La actividad de ellos disminuye por debajo de los 17 °C, pero se requieren temperaturas constantes por debajo de los 12 °C para que dicha actividad desaparezca.

También es importante diferenciar un *Aedes* hembra de uno macho. En la Figura 8 se muestran con claridad esas diferencias. Todas estas características pueden ser apreciadas a simple vista. El macho es más pequeño que la hembra y se alimenta de néctar y savia de las plantas. Las hembras se alimentan de sangre.

Estrategias de control

El control de vectores es un gran desafío, tanto en las enfermedades emergentes, como las que ya son viejas conocidas y no dejan de exponernos a nuevas amenazas.

Las medidas para el control de vectores incluyen entre otras, la eliminación de todos los posibles reservorios que puedan almacenar agua. Las larvas del vector se desarrollan en lugares donde existan grandes o pequeñas cantidades de agua estancada, sobre todo si se hallan en

lugares sombreados que son los sitios donde las hembras depositan sus huevos y que se convierten en criaderos de mosquitos *Aedes*²⁴. Además, el uso de insecticidas o mosquiteros, o la prevención de picaduras/transmisión, no son suficientes para prevenir brotes de forma sostenible.

Estrategias de control vectorial

A continuación, se destacan las más comunes estrategias para el control de los vectores^{26,27}.

- **Larvicidas:**
 - Químicos: metopreno, piriproxifeno, temefos [Resistencia a este químico} documentada en Cúcuta, Colombia].
 - Biológicos: larvicidas bacterianos que contienen *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* y otros.
- **Enemigos naturales específicos:**
 - Peces predadores.
 - Otros biológicos: *Wolbachia*.
- **Control ambiental:**
 - Drenar y/o destruir criaderos. Utilizar anjeos. Mosquiteros. Aire acondicionado.
 - Saneamiento básico y adecuación ambiental. Insecticidas de contacto, residuales.
- **Modificaciones genéticas:**
 - Mosquitos Genéticamente modificados (GM)²⁹. El enfoque genético de Oxitec funciona insertando en el insecto un gen letal auto-limitante (tTAV). El gen pasa a su descendencia de modo que cuando los machos

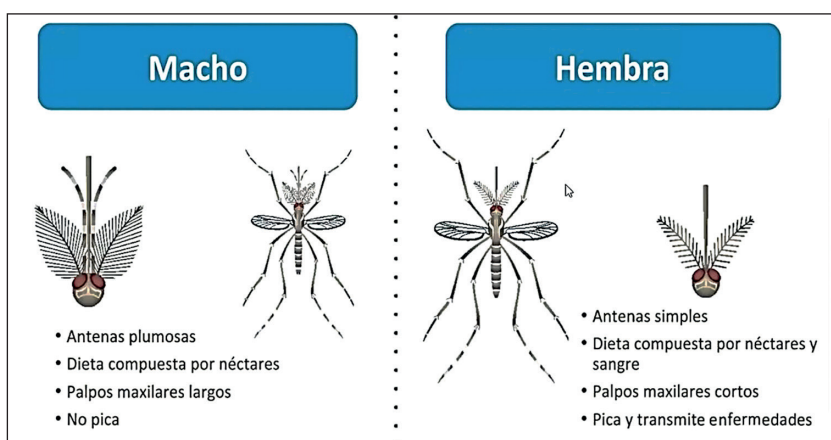


Figura 8. Esta imagen es un trabajo del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos y es de dominio público. En esta figura se esquematizan las diferencias entre un zancudo macho, de menor tamaño y con las antenas en forma de plumas y palpos maxilares largos, en comparación con un zancudo hembra, más grande y con sus antenas simples y palpos cortos. Todas estas características pueden observarse a simple vista, o mejor con ayuda de una pequeña lupa.

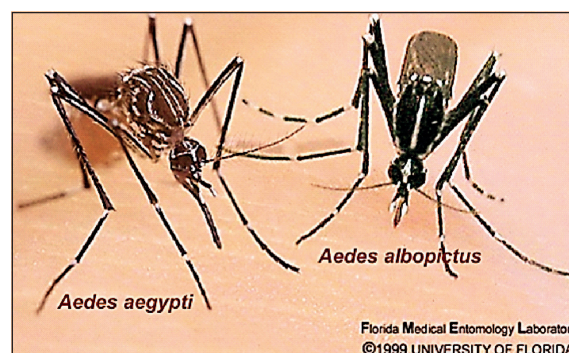


Figura 9. Diferencias entre un *A. aegypti* y un *A. albopictus* por sus imágenes diseñadas en el tórax (creado por Laboratorio de Entomología Médica de Florida, reproducción debidamente autorizada) citando la publicación, su fuente y fecha de publicación. Laboratorio de Entomología Médica de Florida 200 9th St SE, Vero Beach, FL. 32962 (772) 778-7200.

GM, que no pican ni diseminan la enfermedad, son liberados al medio ambiente, se aparean con las hembras salvajes transmisoras. Su descendencia hereda este gen modificado y muere antes de que pueda reproducirse. La población local de mosquitos salvajes disminuye por debajo de los niveles necesarios para transmitir la enfermedad.

- *Controles físicos:*
- Trampas AGO. (*Autocidal Gravid Ovitrap*). Están diseñadas para atraer y capturar el mosquito hembra de los *Aedes* que está listo para poner sus huevos.
- *Otros materiales:*
- Aceites y películas que se dispersan en capas delgadas sobre la superficie del agua y las larvas y pupas se ahogan. Aceites minerales y películas monomoleculares.

Protección personal

Los CDC de E.U.A. recomiendan el uso de productos que contengan ingredientes activos aprobados por la Agencia de Protección Ambiental (EPA, por sus siglas en inglés), para usar como repelente sobre la piel y la ropa.

Tener en cuenta que los mosquitos son atraídos por las aguas estancadas, el CO₂ exhalado, olores de perfumes, detergentes, sudoración, ácido láctico y vestidos.

Puesto que los colores oscuros absorben calor y los claros tienden a reflejar, los mosquitos son más atraídos por las personas con trajes oscuros.

La Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda el uso de DEET (N, N-diethyl-meta-toluamida o dietiltoluamida).

Según estudios, los productos que contienen:

- ~24% DEET fueron efectivos para un promedio de 5 horas.
- 20% de DEET fueron efectivos por 4 horas.
- ~6,5% DEET fueron efectivos por 2 horas.

Cuando se usan como está indicado, los productos que contienen entre 10% y 30% de DEET según la AAP, son seguros en niños y adultos, pero recomienda que los repelentes con DEET no deben ser usados en bebés de 2 meses.

Si se utiliza protector solar y repelente de mosquitos al mismo tiempo, aplicar primero el protector y después el repelente, de lo contrario el repelente no funcionará²⁹.

Efectos del cambio climático

Es probable que el calentamiento global, resulte beneficioso para los mosquitos que propagan las enfermedades, amplíe las áreas en riesgo y puede hacer que las vacunas contra el Chikungunya sean aún más

importantes. El cambio climático es un fenómeno que está alterando las poblaciones de mosquitos, que según Schnierle ya se están desplazando hacia el norte de Europa. “Hemos tenido brotes locales en Italia, España y Francia debido a viajeros que regresaban de países tropicales”²⁵.

En América del Norte se ha documentado la presencia de los *Aedes* desde la Florida hasta Boston y buena parte de la costa pacífica al sur de California. En el sur del continente americano, estos vectores se encuentran en todos los países, en regiones que estén por debajo de los 2.000 m.s.n.m. La temperatura también es importante.

Medidas de Salud Pública

Entre las estrategias instaladas por la OPS-OMS para el control de estas enfermedades se ha realizado un plan de fortalecimiento de la respuesta de prevención y control de arbovirosis en periodo epidémico y dentro del marco de Estrategias Integradas de Control Vectorial -ARBOVIRUS para los países con mayor cantidad de casos de arbovirosis.

Los ejes que abordan este plan son:

- Fortalecimiento de las capacidades en el manejo clínico de los pacientes: a través de redes de expertos clínicos, capacitación a través de las diferentes formas, tanto virtuales como semipresenciales y presenciales.
- Fortalecimiento de la vigilancia y análisis integrado de las arbovirosis.
- Fortalecimiento de las capacidades nacionales en el laboratorio para la vigilancia de las arbovirosis: a través del fortalecimiento de la capacidad técnica de los laboratorios con pruebas de detección.
- Fortalecimiento de manejo integrado de vectores a través del fortalecimiento de las capacidades técnicas de procesos de actualización continua en métodos de vigilancia y control de vectores.

Experiencia de Paraguay

El virus de Chikungunya se expandió rápidamente en Paraguay en el año 2023 demostrando presentaciones graves, atípicas y hasta mortales. En esta epidemia se han visualizado complicaciones muy graves como el *shock*, las meningoencefalitis y el síndrome de Guillain Barré, sobre todo en las edades extremas de la vida.

Paraguay ha experimentado su epidemia más grande de Chikungunya y una de las mayores registradas en Sudamérica. Estas epidemias son impredecibles y pueden ocurrir a raíz de una gran variedad de factores, incluyendo cambios climáticos y ambientales, el movimiento poblacional, el

crecimiento urbano desordenado, inclusive niveles de inmunidad de la población, entre otros.

El 60% de las muertes fueron causadas directamente por la infección, o indirectamente, principalmente por descompensación de comorbilidades previas. Los casos graves restantes reportaron como principales motivos de hospitalización los siguientes: insuficiencia respiratoria, descompensación cardiovascular, meningoencefalitis, hepatitis grave, trastornos neurológicos antes mencionados.

En cuanto a los casos graves en niños y RN lo llamativo fue el *shock* que aparecía entre el 3° y 5° día, y con fluidoterapia de hasta 40 mL/kg e inicio temprano de aminos inotrópicas se compensaba entre 48 a 72 h. Llamativamente, los pacientes presentaban movilización de enzimas cardíacas como marcador de afectación ventricular desde su ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

La irritabilidad fue una de las manifestaciones más confusas en los RN y lactantes menores, ya que no se podía definir entre el dolor o afectación del SNC; sin embargo, más de 70% desarrollaron convulsiones como presentación inicial o complicación posterior. En países que vivieron epidemias similares como Brasil, o la Isla Reunión, la letalidad reportada fue de dos veces inferior a la reportada en Paraguay. Esta diferencia puede deberse a diversos factores, como diferencias en la definición de caso, un subregistro de casos confirmados o una metodología de confirmación por laboratorio diferente de casos y fallecidos, ya que la disponibilidad y acceso de técnicas moleculares de diagnóstico en el 2023 son muy superiores a las que se tenían en años anteriores.

Crear consensos y protocolos entre países y compartir experiencias que apunten a reducir la mortalidad de esta

patología es, tal vez, una de las grandes lecciones aprendidas de la experiencia que ha vivido Paraguay.

Conclusiones

Esta enfermedad transmitida por mosquitos ha afectado a varios países de las Américas, y ha golpeado fuertemente a países como Paraguay. La misma simula a otras enfermedades por las manifestaciones clínicas que presenta como fiebre, dolores articulares, lesiones en piel, cefalea. En cuanto al tratamiento, lo más importante es poder clasificar correctamente al paciente y brindar la atención de acuerdo a su expresión clínica, prestando una especial atención a los neonatos.

Existen varias medidas de salud pública para combatir esta enfermedad que se vienen implementando hace tiempo y una de ellas es el advenimiento de la vacuna y un medicamento con acción antiviral que podrían ser muy prometedores sobre todo para los países en riesgo de epidemia.

Este artículo contiene datos importantes sobre esta enfermedad y lecciones aprendidas de países que han atravesado por esta epidemia.

Agradecimientos especiales: a Dr. Pier Cacciali por su gran colaboración en la revisión de este artículo y la Dra. Débora Nuñez terapeuta pediátrica del Hospital de Clínicas de Asunción, Paraguay, por su revisión y colaboración en el manejo del paciente grave, a la Dra. Diana Nunes y Marian Estigarribia, dermatólogos por las imágenes autorizadas.

Referencias bibliográficas

- 1.- Espinal M. Chikunguña: primera arbovirosis emergente en el siglo XXI en las Américas. *Rev Panam Salud Publica*, 2017; 41: e108. doi: 10.26633/RPSP.2017.108
- 2.- de Souza WM, Ribeiro GS, de Lima STS, de Jesus R, Moreira FRR, Whittaker C, et al. Chikungunya: a decade of burden in the Americas. *Lancet*, 2024; 30: 100673. doi: 10.1016/j.lana.2023.100673
- 3.- Bettis AA, L'Azou Jackson M, Yoon IK, Breugelmans JG, Goios A, Gubler DJ, Powers AM. The global epidemiology of Chikungunya from 1999 to 2020: A systematic literature review to inform the development and introduction of vaccines. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022; 16(1):e0010069. doi: 10.1371/journal.pntd.0010069.
- 4.- Palacios-Martínez D, Díaz-Alonso RA, Arce-Segurac LJ, Díaz-Verad E. Chikungunya, una enfermedad vírica emergente. Propuesta de un algoritmo de manejo clínico. *Medicina de Familia. SEMERGEN* 2015; 41(4): 221-225. doi: 10.1016/j.semerg.2014.08.008.
- 5.- Stephenson KE. Novel Chikungunya vaccine shows promise for durable protection. *Lancet Infect Dis*, 2022; 22(9): 1259-1261. doi:https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00317-6.
- 6.- Staples JE, Breiman RF, Powers AM. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(6): 942-8. doi:10.1086/605496.
- 7.- Amin R, Rahman M, Tarikul Islam Q. Chikungunya. *J Med* 2017; 18(2): 92-108. doi: 10.3329/jom.v18i2.33687.
- 8.- Restrepo Jaramillo BN. Infección por el virus del Chikungunya. *CES Med.*, 2014; 28 (2): 313-23. <http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v28n2/v28n2a16.pdf>
- 9.- Mourad O, Makhani L, Chen LH. Chikungunya: an emerging public health concern. *Curr Infect Dis Rep*. 2022; 24(12): 217-28. doi: 10.1007/s11908-022-00789-y
- 10.- de Bernardi Schneider A, Ochsenreiter R, Hostager R, Hofacker IL, Janies D, Wolfinger MT. Updated phylogeny of Chikungunya virus suggests lineage-specific RNA Architecture. *Viruses*, 2019; 11(9): 798. doi: 10.3390/v11090798.
- 11.- Leparc-Goffart I, Nougairède A, Cassadou S, Prat C, de Lamballerie X. Chikungunya in the Americas. *Lancet* 2014; 383 (9916): 514. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60185-9
- 12.- Gutierrez-Saravia, Gutierrez CE. Chikungunya virus in the Caribbean: a threat for all of the Americas. *J Pediatr Infect Dis Society*, 2015; 4(1): 1-3, doi:10.1093/jpids/piv002
- 13.- Benítez, I, Torales M, Peralta K, Domínguez Ch, Grau L, Sequera G, et al. Caracterización clínica y epidemiológica de la epidemia de Chikungunya en el Paraguay. *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas (Asunción)* 2023; 56(2): 18-26. Epub August 00, 2023.https://doi.org/10.18004/anales/2023.056.02.18
- 14.- Torales M, Beeson A, Grau L, Galeano M,

- Ojeda A, Martínez B, et al. Notes from the field: Chikungunya outbreak - Paraguay, 2022-2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023; 72(23): 636-8. doi: 10.15585/mmwr.mm7223a5.
- 15.- Silva de Lima ST, de Souza WM, Cavalcante JW, da Silva Candido D, Fumagalli MJ, Carrera JP, et al. Fatal outcome of Chikungunya virus infection in Brazil. *Clin Infect Dis* 202; 73 (7): e2436-43, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1038>
 - 16.- de Souza WM, Ribeiro GS, de Lima STS, de Jesus R, Moreira FRR, Whittaker C, Sallum MAM, et al Chikungunya: a decade of burden in the Americas. *The Lancet Regional Health Americas*, 2024; 30: 100673. doi:<https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100673>.
 - 17.- Ferreira FCPADM, da Silva ASV, Recht J, Guaraldo L, Lopes Moreira LE, Machado de Siqueira A, Gerardin P, et al. Vertical transmission of Chikungunya virus: A systematic review [corrección publicada en *PLoS One*. 2022;17(8):e0272761]. *PLoS One*. 2021;16(4):E0249166. Published 2021 Apr 23. doi: 10.1371/journal.pone.0249166.
 - 18.- Borgherini G, Poubeau P, Staykowski F, Lory M, Le Moullec N, Becquart JP, et al. Outbreak of Chikungunya on Reunion Island: early clinical and laboratory features in 157 adult patients. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (11): 1401-7. doi: 10.1086/517537.
 - 19.- Simon F, Parola P, Grandadam M, Fourcade S, Oliver M, Brouqui P, et al. Chikungunya infection: an emerging rheumatism among travelers returned from Indian Ocean islands. Report of 47 cases. (Case Report) *Medicine (Baltimore)* 2007;86: 123-37. doi: 10.1097/MD/0b013e31806010a5.
 - 20.- Brostolin da Costa D, De-Carli AD, Probst LF, Grande AJ, Guerrero ATG. Oral manifestations in Chikungunya patients: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021; 15(6):e0009401. doi: 10.1371/journal.pntd.0009401.
 - 21.- Ojeda Rodriguez JA, Haftel A, Walker, III JR. Chikungunya fever. [Updated 2023 Jun 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; PMID: 30480957. Bookshelf ID: NBK534224.
 - 22.- Natrajan MS, Rojas A, Waggoner JJ. Beyond fever and pain: diagnostic methods for Chikungunya virus. *J Clin Microbiol*. 2019 May 24; 57(6): e00350-19. doi: 10.1128/JCM.00350-19.
 - 23.- Singh S, Singh S, Parihar MS., Parihar AS. Virus replication is inhibited by novel cell penetrating antibodies SBT-100 and SBT-106: potential bioterrorism countermeasures Submitted to Military Health System Research Symposium 2021. <https://www.singhbiotechnology.com/pdf/Ebola-Virus-Abstract.pdf>
 - 24.- Ooi EE, Goh KT, Gubler DJ. Dengue prevention and 35 years of vector control in Singapore. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(6): 887-93. doi: 10.3201/10.3201/eid1206.05121
 - 25.- Martínez FN, González LJ, Fino G, Rossi L, Troncoso A. Amenaza del virus Chikungunya: la globalización de las enfermedades transmitidas por insecto vector. *Pren Méd Argent* 2009; 96 (10): 671-80 <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-591667?lang=es>
 - 26.- Chadee DD. 2009. Impact of pre-seasonal focal treatment on population densities of the mosquito *Aedes aegypti* in Trinidad, West Indies: a preliminary study. *Acta Trop* 2009; 109: 236-40. doi: 10.1016/j.actatropica.2008.12.001.
 - 27.- Barrera R, Mackay AJ, Amador M. A novel autocidal ovitrap for the surveillance and control of *Aedes aegypti*. *J Amer Mosq Control Assoc*. 2013; 29 (3): 293-6. "Autocidal Gravid Ovitrap Mosquito Trap for Control and Surveillance of - Mosquitoes". Available at: <https://www.ott.nih.gov/technology/e-166-2013>
 - 28.- Fradin MS, Day JF. Comparative efficacy of insect repellents against mosquito bites. *N Engl J Med*. 2002; 347: 13-8. doi: 10.1056/NEJMoa011699.
 - 29.- Carvalho DO; McKemey AR; Garziera L; Lacroix R; Donnelly CA; Alphey L; et al. Suppression of a field population of *Aedes aegypti* in Brazil by sustained release of transgenic male mosquitoes». *PLOS Neglect Trop Dis* 2015; 9(7): e0003864. doi:10.1371/journal.pntd.0003864.