

Infección por virus Chikungunya:

de la clínica a la inmunopatogenia

Chikungunya virus infection: from clinics to immunopathogenesis

María Sofía Martínez MD^{1*}, Valmore Bermúdez MD, MPH, MgSc, PhD^{2,1} Carlos Garicano, MD², Victoria Núñez BSc¹, Jim Palmar BSc¹, Jordan Bautista BSc¹, Paola Ramírez BSc¹, Joselyn Rojas, MD, MgS³.

¹Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Maracaibo – Venezuela.

²Grupo de Investigación Altos Estudios de Frontera. Universidad Simón Bolívar, Colombia.

³Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA.

*Autor de Correspondencia: María Sofía Martínez, MD. Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Fax: 58-261-7597279. Email: mmartinez@fmed.luz.edu.ve

Recibido: 20/05/2017

Aceptado: 20/08/2017

Resumen

La fiebre Chikungunya es una enfermedad febril aguda que se relaciona con poliartalgias severas. Es causada por el Virus Chikungunya (VCK) un arbovirus endémico de áreas tropicales, que se trasmite a humanos a través de la picada del artrópodo *Aedes spp* infectado. En la última década, se observaron múltiples brotes en el continente Africano y en el Asiático, de igual forma en las islas del Océano Indico, esparciéndose posteriormente a numerosas regiones como Las Americas y Europa, esta importación esta relacionada con epidemias y la amplia distribución del vector a nivel global, por lo que, al ser una enfermedad con alta morbimortalidad es necesario su entendimiento. En esta revisión se describirá la expansión continental del virus, las características clínicas de la enfermedad, su patogenia y los avances terapéuticos mas recientes.

Palabras Clave: virus, Chikungunya, vector, artralgias, arbovirus, alfavirus, epidemia.

Abstract

Chikungunya fever is an acute febrile disease related with severe polyarthralgias, caused by Chikungunya Virus (CHIKV) an arthropode borne virus endemic in tropical areas, transmitted to humans through the bite of the infected mosquito *Aedes spp*. In the last decade, the virus has arthralgias in the African and Asian continent, as well as the islands of the Indian Ocean, spreading to numerous regions as The Americas and Europe. This importation of the virus can be related to several factors as epidemics and the vector's large distribution globally. This is disease that presents a severe morbidity and fatality which is why more understanding of the former is needed. In this review we'll describe the emergence of the disease, the clinical features, pathogenesis and new treatment achievements.

Key Words: virus, Chikungunya, emergence, arthralgias, vector, alfavirus, epidemics.

132

Introducción

La fiebre Chikungunya (FCK) es una enfermedad viral aguda causada por el Virus Chikungunya (VCK), el cual es transmitido a los humanos a través de los vectores *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* infectados. Su nombre deriva del verbo "Kungunyola", originario del dialecto Tanzano "Makonde", que significa "Retorcido, contorsión, plegado" lo cual hace alusión a la apariencia física de los pacientes con manifestaciones clínicas severas, que incluyen fiebre, poliartalgias, cefalea, y lumbalgia¹.

El VCK es originario de África Central y Oriental, donde circulaba en un ciclo selvático entre primates y *Aedes selváticos*². Dado a la presencia de especies *Aedes aegypti* y *albopictus* en áreas urbanas, ocurrió la "urbanización" del VCK, reportándose así en Tanzania el primer caso humano confirmado a través de aislamiento viral en el año 1952 durante un aparente brote epidémico de dengue³. Posteriormente, el VCK se propagó paulatinamente al resto del centro y sureste afri-

cano, así como al sureste asiático, produciéndose brotes en intervalos de tiempo irregulares. Sin embargo, no fue hasta el año 2004 cuando se presentó la epidemia más significativa de FCK en las costas de Kenya, donde se reportaron más de 5 mil casos⁴. Entre los años 2005 y 2006, el VCK se propagó a numerosas islas del Océano Indigo y sureste asiático incluyendo a la isla La Reunión perteneciente a Francia, donde ocurrió la epidemia más importante, al reportarse 266.000 casos de FCK en total⁵, así como la primera vez que el virus penetraba territorio occidental.

Dado al aumento tan abrupto del número de afectados, el VCK fue categorizado como patógeno prioritario Clase C por el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de los EUA (NIAID, *por sus siglas en inglés*)⁶; y poco a poco fue diseminándose alrededor del mundo, reportándose casos importados de áreas endémicas en más de 40 países, incluyendo de América Latina⁷. No obstante, no fue hasta el

año 2013 cuando fueron confirmados los dos primeros casos autóctonos en las Américas, específicamente en la Isla de San Martín del Caribe⁸, región en la cual se propagó rápidamente, y de allí al resto de Latinoamérica, incluyendo Venezuela.

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) entre los años 2013 y 2014 fueron reportados 1.094.661 casos sospechosos y 24.071 casos confirmados de FCK, de los cuales 34.642 y 2303, respectivamente, ocurrieron en Venezuela; determinándose una tasa de incidencia para el país de 171,5 por cada 100.000 habitantes⁹.

A pesar de tener una alta tasa de incidencia en nuestro medio, su mortalidad es baja⁹; sin embargo, genera un compromiso importante en la calidad de vida a largo plazo del individuo que la padece dado a la persistencia, en la mayoría de los casos, de poliartalgias, causando grandes impactos económicos y sociales en las comunidades afectadas. Por ello, es de suma importancia que el personal de salud conozca determinados aspectos etiopatogénicos, inmunológicos y clínicos que le permitan realizar un manejo terapéutico y

paliativo adecuado, así como la transmisión de información certera y sustentada al paciente con el fin de evitar secuelas, polifarmacia y automedicación empírica.

Evaluando al enemigo: Biología del VKC

Estructura y organización biológica

El VCK, fue aislado por primera vez en el año 1952 durante un brote masivo de una enfermedad febril que se produjo en la provincia meridional de Tanzania (Tanganyika)¹⁰. Taxonómicamente, el VCK pertenece al género Alphavirus (familia Togaviridae); es un virus pequeño de 60 a 70 nm de diámetro, de forma esférica, con una envoltura fosfolipídica que rodea la cápside, la cual en su interior contiene el genoma del virus constituido por una molécula de ARN de cadena sencilla en sentido positivo de 11.8 kb, organizado en dos marcos abiertos de lectura (ORF-1, ORF-2) que codifican las proteínas estructurales de la cápside y envoltura, así como proteínas involucradas en la replicación y supervivencia del virus¹¹. El ORF-1 se encuentra en el extremo 5' de la cadena de ARN, y contiene los genes que codifican los precursores de las proteínas no estructurales 1 (nsP1), 2 (nsP2), 3 (nsP3), y 4 (nsP4), las cuales conforman el complejo de replicación del VCK¹² (Figura 1).

Figura 1. Estructura del virus chikungunya. pc: proteína de la cápside

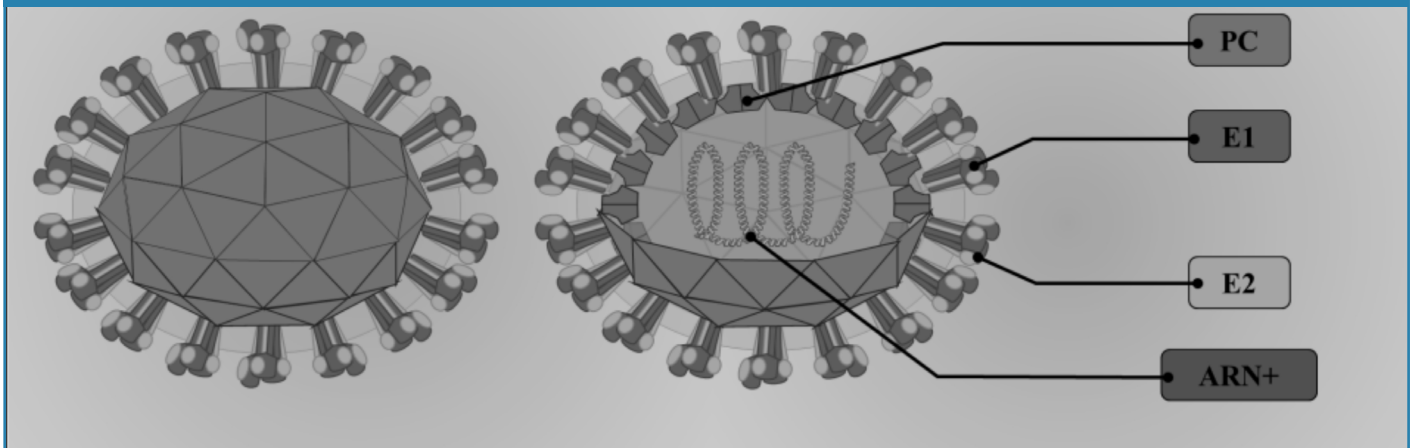
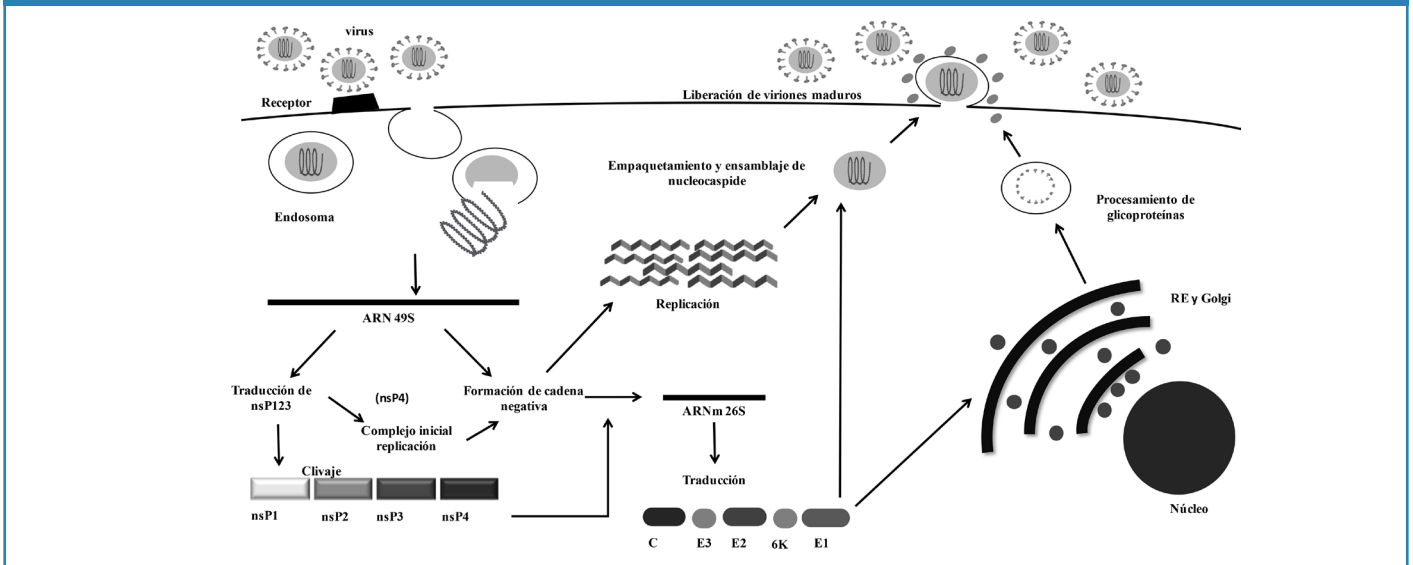


Figura 2. Replicación viral en el huésped. Nps: Proteínas no estructurales, RE: Retículo Endoplasmático



La proteína nsP1 es una proteína de 535 aminoácidos (aa), cuya estructura le confiere la propiedad de unirse a la membrana, permitiendo así el anclaje del complejo de replicación a la misma, ya que nsP1 es la única que posee la capacidad de interactuar con el resto de las proteínas que conforman el complejo de replicación (nsP2-4)¹³. Además está involucrada en la síntesis y maduración del ARN viral, al ser la responsable de catalizar el acoplamiento del capuchón 5' a la molécula de ARNm, dado a su función de metiltransferasa y guanililtransferasa¹⁴ nsP1 también actúa como antagonista del antígeno estromal de la médula ósea 2 (BST-2), la cual es una proteína asociada a balsas lipídicas inducida por el interferón alfa (INF α), como mecanismo de defensa de la célula huésped, lo que le permite retener el virus en la superficie de las células infectadas¹⁵, esto lo logra al anclar uno de sus dominios a la partícula de virus naciente y mientras que el otro permanece anclado a la membrana de la célula huésped, impidiendo de esta manera la liberación de las partículas virales, pudiendo posteriormente ser degradadas¹⁶. Por lo tanto, al ser antagonizado por el VKC, se presenta un incremento de la respuesta inflamatoria sistémica, así como de la tasa de replicación y diseminación viral, que se presenta de forma característica en la fase aguda, y que incluso persiste en la fase crónica de la FCK¹⁷.

La proteína nsP2, está compuesta por 324 residuos de aa¹⁸. Es una enzima multifuncional que tiene actividad ARN trifosfatasa y NTPasa permitiendo el "capping" del ARNm viral; función ARN Helicasa que le permite el control de los intermediarios de la replicación, y por último, actividad proteasa la cual es requerida para el clivaje del complejo nsP123¹⁹; por ende, la proteína nsP2 es la responsable del cese de la transcripción y traducción en la célula huésped, además de la inhibición de la respuesta antiviral mediada por INF α , contribuyendo al control de la maquinaria de traducción del hospedador por factores virales¹⁹.

La proteína nsP3, está formada por 672 residuos de aa, y también forma parte del complejo de replicación. Ésta es capaz de interactuar con proteínas Ras-GAP (G3BP1 y G3BP2), a través de dominios de unión SH3, y de esta manera actuar como proteína reguladora del estrés celular, inhibiendo el ensamblaje de granulos estrés al reclutar a la proteína G3BP en el cytoplasmic foci²⁰. Además, posee actividad de fosfatasa de ADP-ribosa-1-fosfato en su extremo N-terminal, lo cual también le permite la unión con el ARN^{21,22}. Finalmente, la última proteína codificada por el ORF-1 es la nsP4, la cual está formada por 611 aa y constituye la unidad catalítica del complejo de replicación, por su actividad de Polimerasa de ARN dependiente de ARN²³.

El ORF-2 se encuentra en el extremo 3' poliadenilado, y codifica a la poliproteína C-pE2-6k-E1 de 1244 residuos de aa¹⁹, la cual es precursora de la proteína estructural de la cápside (PC), las glicoproteínas E1, E2 y 6K, y la proteína E3²⁴. La PC es una proteína que tiene un peso molecular (pm) de 30kDa aproximadamente, y está formada por una cadena polipeptídica de 261 aa, cuya región N-terminal se une al ARN genómico viral a través de sus residuos de Arginina (Arg), Lis (Lisina) y Prolina (Pro)¹³, mientras que en su región C-terminal

se encuentra un dominio altamente conservado con actividad serin-proteasa autoproteolítica, que permite su clivaje de su poliproteína precursora durante la traducción²⁵.

Por otro lado, E1 es una glicoproteína formada por 435 aa y un pm de 44 kDa aprox.¹³, y su estructura consta de tres dominios β -barril²⁵. E1 forma una cubierta proteica icosaédrica continua en el virión, que recubre la mayor parte de la membrana lipídica, y forma en la superficie viral poros permeables a iones como sodio (Na⁺), potasio (K⁺) y calcio (Ca⁺²), así como también a protones presentes en el citoplasma de la célula huésped, a través del intercambio con K⁺. Esta entrada de protones favorece la acidificación del endosoma, permitiendo la liberación e inserción del péptido de fusión en la membrana endosomal, y así posibilitar la entrada del VCK a la célula huésped²⁶.

E1 está estrechamente asociada a otra proteína de membrana, la glicoproteína E2 la cual es sintetizada a partir de la proteína precursora pE2²⁵ está constituida por 423 aa; pertenece a la familia de las inmunoglobulinas y está formada por tres dominios tipo inmunoglobulina (A, B y C). Se encuentra en la envoltura viral formando un heterodímero con la glicoproteína E1 y actúa como ligando de los receptores diana del VCK²⁷. Por ende, las glicoproteínas E1 y E2 son las responsables de la invasión celular del VCK encargadas de mediar el proceso de unión y fusión del virus con la célula huésped y la diseminación viral en el vector^{28,29}.

Ciclo de replicación en huésped humano

Similar al ciclo de replicación de otros alfavirus, el VCK ingresa a la célula huésped mediante un proceso de endocitosis, mediado por receptores³⁰. Aún no han sido identificado los receptores celulares para el VCK, sin embargo se ha asociado a la molécula de adhesión intercelular tipo 3 no integrina específica de células dendríticas (Dc-SING o CD209), la molécula de adhesión intracelular tipo 3 no integrina específica del hígado y nódulos linfáticos (L-SING o CLEC4M), y el receptor de laminina, heparán sulfato, glucosaminoglucanos ya que estos receptores son mediadores en el proceso de endocitosis de otros alfavirus^{31,18}.

Tras la endocitosis, el medio ácido del endosoma provoca cambios conformacionales en las proteínas de la envoltura viral, presentándose en primera instancia la disociación del heterodímero E1-E2. Posteriormente, la glicoproteína E1 se homotrimeriza y se inserta en la membrana diana a través del péptido hidrófobo de fusión mediante su repliegue en forma de horquilla, lo que permite la fusión de la membrana celular y viral (proceso dependiente de pH ácido y colesterol), y la posterior liberación del genoma viral ARN al citoplasma de la célula huésped^{13,24}.

La traducción del ARNm viral es realizada por los ribosomas de la célula infectada y da origen a dos proteínas precursoras no estructurales, la proteína no estructural 123 (nsP123) y 4 (nsP4)¹⁸. Estas proteínas, durante el periodo de traducción temprano, forman un complejo proteico denominado "complejo inicial de replicación", encargado de sintetizar una cadena negativa de ARN intermedia requerida para la replica-

ción viral³². Sin embargo, cuando la concentración citoplasmática de nsP123 aumenta, estas proteínas sufren múltiples clivajes por parte de nsP2³³ dando origen a las proteínas no estructurales nsP1, nsP2, nsP3 y nsP4, las cuales actúan junto con las proteínas sintetizadas a partir de la hebra negativa de ARN como replicasas de ARN, sintetizando de esta manera la cadena positiva de ARN sub-genómico (26S) y los ARNs genómicos (49S) virales¹³.

A partir del ARN sub-genómico se sintetiza la poliproteína precursora C-pE2 (pE3-pE2)-6K-E1 de 1244 aa, que se procesa a sí misma por su actividad serinproteasa autoproteolítica, liberando a la proteína C que permanece en el citoplasma, al fragmento poliproteínico pE2-6K-E1, y a la porción E3¹³. Esta última proteína contiene una secuencia de señal que permite la translocación de la poliproteína al RE, donde es escindida a pE2, 6K y E1¹⁸. pE2 se asocia con E1 formando un heterodímero que luego es transportado a través del Aparato de Golgi a la membrana plasmática. Durante este paso, la proteína pE2 es escindida por la enzima Furina de la célula huésped en E2 y E3³⁴. Posterior a la síntesis de las proteínas virales, ocurre el ensamblaje de los viriones en el citoplasma de la célula a través de la unión de la nucleocápside viral al ARN viral, y el posterior reclutamiento de las glicoproteínas de la envoltura asociadas a la membrana³¹. Los brotes de partículas ensambladas en la membrana de la célula en forma de partículas esféricas, tras su liberación se rodean de una doble membrana derivada de la célula huésped, listos para infectar otras células³². Finalmente, la glicoproteína E3 está compuesta por una cadena polipeptídica de 65 aa, y actúa como señal para la translocación de la poliproteína E3-E2-6K-E1 en el retículo endoplásmico (RE), para su posterior clivaje que dará origen a las proteínas estructurales del VCK³⁵.

VCK: de la filogenia a la relación huésped-ambiente

A través de diferentes estudios filogenéticos, basados sobre una secuencia parcial de nucleótidos que codifican la glicoproteína E1, se ha permitido identificar tres linajes diferentes de VCK: el genotipo del África Oriental-Central-Sur (AOCS), el del África Occidental y el Asiático³⁶; los cuales han sido relacionadas con brotes epidémicos en distintas regiones. En este sentido, el genotipo AOCS ha sido relacionado con las recientes epidemias en Asia y en las islas del Océano Índico, así como con la ocurrida recientemente en el Caribe²⁷. Cada uno de estos subtipos comparten las mismas características estructurales anteriormente mencionadas, sin embargo poseen diferentes ciclos ecológicos²³.

Para la transmisión del VCK se requiere la infección de los mosquitos hembra al alimentarse de sangre virémica de un huésped animal o humano, y tras un período de incubación adecuado en el cual el virus llega al tejido intestinal medio del vector y al cabo de dos días llega a glándulas salivales³⁷, permitiendo así que ocurra la transmisión a otro hospedador vertebrado durante la alimentación posterior²⁴. El virus es mantenido en África, donde es endémico, a través de un ciclo zoonótico selvático que necesita de primates como huéspedes y mosquitos arbóreos primatófilos como *Aedes* (*Ae.*) *Stegomyia* spp., *Ae. furcifer* y *Ae. africanus*. En contraste, en Asia son los seres humanos los que sirven de huésped pri-

mario del VCK, con el *A. aegypti* como el vector primario en la mayoría de los brotes urbanos³⁸. Sin embargo, en el año 2005 Schuffenecker y col.³⁹ reportaron una mutación en el residuo 226 de la glicoproteína E1, asociada con un cambio de nucleótido único resultando en una Alanina (A) sustituida por Valina (V) en la glicoproteína, permitió al genotipo AOCS a adaptarse al mosquito *Ae. albopictus* también llamado mosquito tigre¹², incrementando en gran medida la infectividad de *Ae. albopictus* y aumentando su eficacia en transmitir el virus mas ampliamente en otras regiones⁴⁰⁻⁴². En este sentido, estudios experimentales demostraron que la variante E1-226V infecta las células del intestino medio de *Ae. albopictus* de manera más efectiva, permitiendo una mayor diseminación y una transmisión más eficaz por este mosquito que la variante E1-226A⁴³.

Igualmente, Vega Rúa et al. hipotetizaron que la replicación en las células del intestino medio es esencial para adquirir el grado de infectividad suficiente para que el virus sea transmitido de manera óptima⁴⁴. Ya que se ha demostrado al ser inoculado en VKC intratorácicamente en el hemocele del mosquito, este evita las células del intestino medio e infecta de manera no selectiva órganos secundarios como las glándulas salivales y cesa la transmisión óptima de la variante E1-226V por *Ae. albopictus*⁴⁵.

Una variante diferente producida por sustitución de Isoleucina (I) por treonina (T) en la proteína E2 en su posición 211 puede incrementar el potencial de transmisión de VCK en *Ae. albopictus* cuando la mutación E1-226V también está presente⁴⁶. Estudios sugieren que esta región de la glicoproteína E2 constituye un dominio del receptor celular de acoplamiento y las mutaciones podrían afectar las interacciones del virus con receptores putativos presentes en el intestino medio⁴⁷.

Otra característica que ha permitido mayor expansión del virus es la capacidad del vector de adaptarse a las condiciones del ambiente. Existen poblaciones de *Ae. albopictus* que se han establecido en la costa oriental del Mediterráneo en Francia, esto debido a su capacidad de poner huevos resistentes al frío, lo que ha facilitado la colonización de nuevas áreas geográficas en latitudes septentrionales⁴⁸. Aunado a eso, cambios climáticos podrían tener diversos efectos en la biología del vector ya que el incremento de la temperatura podría mejorar la supervivencia del mismo en latitudes y altitudes más elevadas, lo cual aumentaría la tasa de crecimiento de las poblaciones del vector. Grandes cantidades de lluvia pueden afectar el hábitat de las larvas, el tamaño de las poblaciones y además el aumento en la humedad afectaría de manera favorable la supervivencia⁴⁹. A medida que el clima europeo se vuelve más permisivo en el futuro, se anticipa mayor expansión de *Ae. albopictus* a latitudes y altitudes más elevadas de Europa continental⁵⁰⁻⁵².

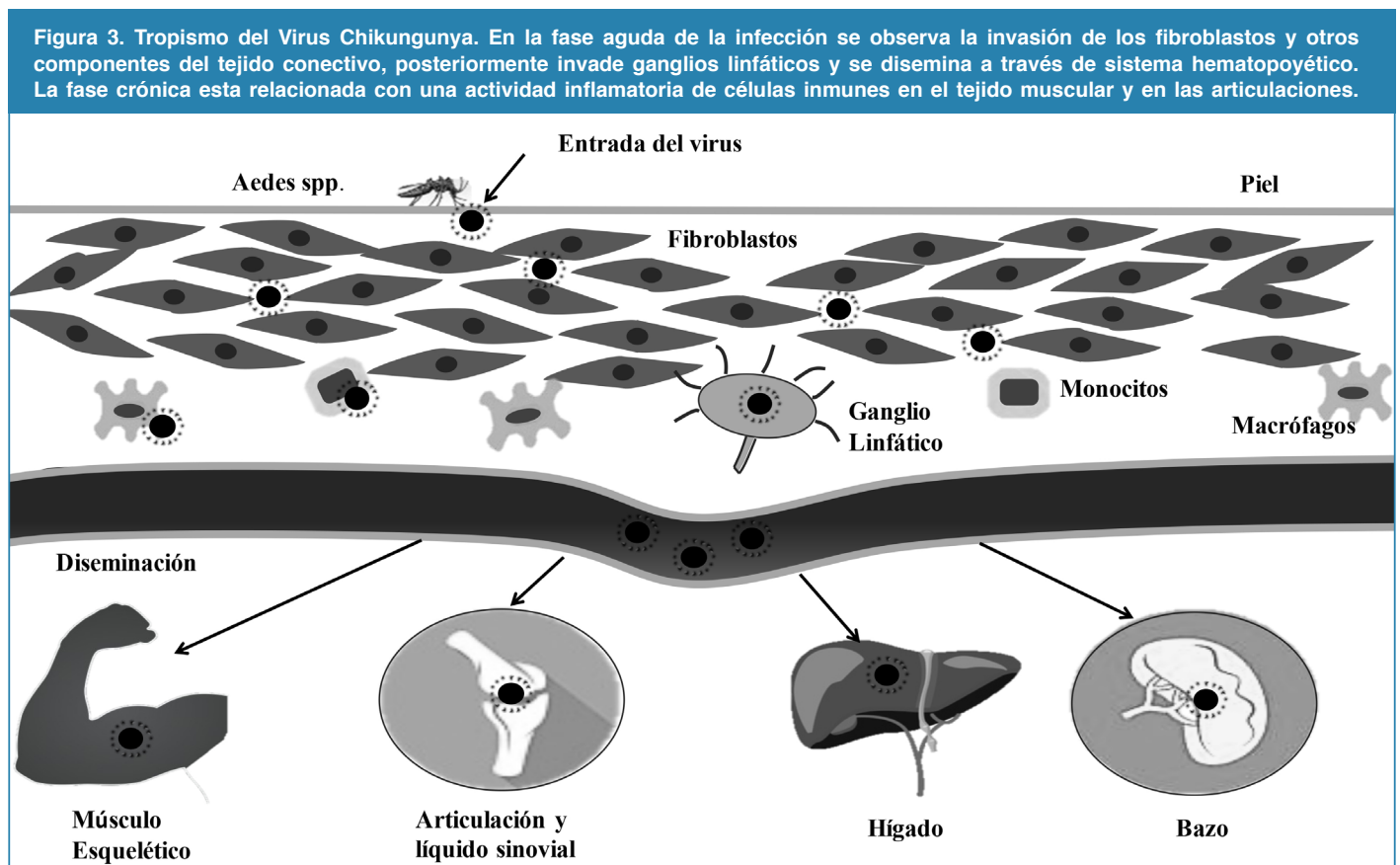
Igualmente, la susceptibilidad del huésped y su genética figura como elemento condicionante en el desarrollo y severidad del cuadro de FCK^{53,54}. Estudios demostraron que los individuos de grupo sanguíneo Rh positivo, especialmente tipo O+, eran más susceptibles a la infección del VCK, en comparación a otros grupos sanguíneos. Ninguno de los sujetos

con grupo sanguíneo con Rh negativo fue infectado por VCK, lo que indica que éstos poseen mayor resistencia a la infección⁵⁵. Así mismo, edades extremas han sido relacionadas con el desarrollo de cuadros más severos de VCK. Estudios con ratones han determinado que tanto neonatos como adultos con deficiencia de señalización de Interferon tipo I, se presenta una forma de la enfermedad mas severa que es relacionada con mayor carga viral y diseminación al sistema nervioso central. En neonatos factores fisiológicos como la proporción relativa de fibroblastos, la tasa de división celular y la madurez y efectividad del sistema inmune⁵⁶, similar al caso de los adultos mayores, en los cuales se observa mayor afectación nerviosa, relacionado posiblemente a deficiencias del sistema inmune, enfermedades de base o condiciones generales de cuidado^{57,58}. De igual forma, se ha observado que existe una relación estadísticamente significativa con el sexo y el estatus de VCK, de tal manera que los individuos

masculinos son 1.3 veces más susceptibles a adquirir la enfermedad en comparación a su contraparte femenina⁵⁹.

Fiebre Chikungunya: ataca el enemigo

La FCK es el cuadro clínico, que suele ser no fatal (Figura 3) y autolimitado, causado por la infección del VKC. Su clínica es similar a la fiebre dengue y fiebre ZIKA, sin embargo, el predominio de artralgias permite realizar su distinción. El periodo de incubación en el humano tiende a ser de 2-4 días⁶⁰, desarrollándose posteriormente la fase aguda de la FKC, cuya severidad puede variar según la susceptibilidad del huésped, y en un porcentaje variable, puede desarrollarse un cuadro crónico asociado a VKC⁷; la enfermedad asintomática suele ser extremadamente rara, a diferencia de la fiebre dengue⁶⁰. A continuación se describen brevemente las fases de FKC.



Fase Aguda

El inicio de la fase aguda es determinado con la aparición abrupta de fiebre elevada (39-40°C), que coincide con la presencia una alta carga viral a nivel sanguíneo¹⁴. Este es el síntoma que se presenta con mayor frecuencia (76-100%)⁶¹, y tiende a ser continua o intermitente con recurrencia en el cuarto o quinto día de la enfermedad⁶².

Las artralgias, síntoma característico de la FKC, se presenta el 76-100% de los casos. La afectación articular tiende a ser

simétrica, poliarticular y puede variar en intensidad mas no en su localización anatómica⁶⁰. Compromete con mayor frecuencia a las articulaciones interfalángicas, tobillos y rodillas, sin embargo, pueden verse afectadas otras áreas⁶³, pudiendo incapacitar totalmente al individuo por el fuerte dolor asociado⁶⁴. La predilección por articulaciones afectadas previamente por traumas o degeneración ha sido demostrada¹⁴. Las mialgias suelen presentarse con frecuencia, predominantemente en brazos, muslos y pantorrillas; el dolor en inserciones tendinosas suele observarse con frecuencia en niños⁶⁰.

El rash no pruriginoso de carácter macular o eritematoso suele aparecer luego del inicio de la fiebre (2-5 días post-infección) distribuido principalmente en la cara, miembros y tórax^{4,7}. Otros síntomas comunes presente en la FCK incluyen cefalea, lumbalgias, vómitos, conjuntivitis y poliartritis⁶¹.

Con menor frecuencia se han descrito formas severas de FCK, observándose predominantemente con incapacidad de controlar inmunológicamente la replicación y diseminación del VKC.

Se ha documentado que en determinados sujetos, el VKC puede afectar a fibroblastos del tejido conectivo de la cápsula de Glisson, generando un cuadro de hepatitis inflamatoria. De igual forma, puede observarse traspaso del virus a través de la barrera hematoencefálica, permitiendo su replicación en oligodendrocitos y astrocitos, pudiendo desarrollarse meningitis o meningoencefalitis^{13,16,17,64}. También puede afectar fibroblastos en el lobo ocular generando uveítis, retinitis e iridociclitis asociada a VKC^{59,65,66}. Otros cuadros atípicos asociados a VKC son síndrome de Guillain-Barré^{16,20}, miocarditis²¹, insuficiencia renal, shock y cuadros hemorrágicos^{22,23}.

Fase Crónica

Brighton y cols.⁶⁷ reportaron en 1987 en un estudio retrospectivo de 3 años llevado a cabo en un 107 sudafricanos con infección por VKC confirmada por laboratorio, que 87,9% de éstos presentaron remisión completa del cuadro, sin embargo, 3,7% rigidez y dolor articular esporádica y 2,8% persistente, mientras que 5,6% presentó limitación funcional dolorosa articular persistente, demostrando así por primera la presencia de afectación articular crónica por VKC.

La caracterización de este cuadro de artralgiyas crónicas no ha sido completamente dilucidada, sin embargo Schitler y cols.⁶⁸ en su estudio prospectivo con seguimiento de 36 meses post infección aguda en 107 individuos, determinaron que la afectación articular crónica tiende a ser poliarticular (70%), simétrica (90%), y altamente incapacitante (77%), y se asocia con inflamación local (63%), astenia (77%) y depresión (56%). Asimismo, reportan como factores de riesgo para el desarrollo de artralgia crónica edad igual o mayor a 35 años y persistencia de artralgia por al menos 4 meses post infección aguda. Otros factores como el sexo femenino, edad avanzada al momento de la infección aguda, y presencia de comorbilidades como osteoartritis, diabetes mellitus, hipertensión, cardiopatía isquémica, asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica y cáncer se han asociado con un elevado riesgo de padecer afectación articular crónica por VKC⁶⁹⁻⁷¹. Otro tipo de patologías crónicas post infección aguda por VKC poliartritis inflamatoria y tenosinovitis en articulaciones distales⁷². Secuelas neurológicas, emocionales y dermatológicas también han sido descritas⁷³.

COMPRENSIÓN DE LA PATOGÉNESIS DEL VKC

Tropismo Celular

Posterior a la inoculación llevada a cabo por mosquitos *Aedes* infectados con VKC en la dermis y capilares del tejido celular subcutáneo del huésped humano, se lleva a cabo la

replicación viral a nivel local, alcanzando el torrente sanguíneo y tejidos periféricos 2-4 días después de la inoculación inicial⁷⁴. Mediante estudios *in vivo* se ha demostrado, el VKC infecta preferencialmente a los fibroblastos durante la fase aguda^{56,75,76}, lo que explica la fácil posibilidad de replicación en órganos con predominio de este grupo celular tales como la piel, vaina muscular, cápsula articular, tejido pulmonar, e incluso el ojo, pudiendo afectar fibroblastos corneales, del estroma escleral, cuerpo ciliar e iris⁷⁷ (Figura 3). Couderc y cols⁵⁶, demostraron que ratones adultos inoculando una carga viral VKC-21 de 10e6 que poseían déficit parcial o total de receptores para interferon Alfa y Beta, presentaron una alta carga viral y alta concentración de inmunomarcadores en fibroblastos dérmicos, epimisiso y tejido conectivo de la cápsula sinovial, una baja concentración de éste en peri y endomisiso, mientras que no se reportó presencia de marcadores en células mononucleares, miocitos, ni de tejido óseo y cartilaginoso. Asimismo, Couderc y cols.⁷⁸, demostraron la presencia de ARN de VKC, a través de reacción en cadena de polimerasa cuantitativa en tiempo real en tejido esclerocorneal de 4 donantes de córnea, de los cuales 1 presentó solo viremia, 2 con viremia e IgM VKC (+), y 1 IgM VKC (+).

A pesar del alto tropismo que posee el VKC por los fibroblastos, las bases moleculares de este hecho aún no han sido esclarecidas. Sin embargo, se plantea que la alta permisibilidad de entrada del VCK a estas células, y/o el estado de hiposensibilidad a la interferencia viral tipo I mediada por Interferon (INF), principal mecanismo inmune contra la infección por VKC, hacen de los fibroblastos el objetivo clave del VKC⁵⁶.

Otras células que se han considerado como “susceptibles” a infección del VKC son los monocitos/macrófagos. Her y cols. demostraron por primera vez la presencia de partículas de VKC en cultivos celulares de monocitos de pacientes con FCK⁷⁹. Sin embargo, se ha planteado que el VKC no interactúa directamente con las células del sistema hematopoyético para su replicación e inducción de respuesta inmune respectiva. Krejbich-Trotot y cols., demostraron, empleando cultivos celulares de fibroblastos y macrófagos, que el VKC puede permanecer en un estado latente en cuerpos apoptóticos, resultantes de la apoptosis de fibroblastos infectados, e infectar a macrófagos tisulares aledaños al fagocitarlos⁸⁰. A pesar de estos hallazgos, la infectividad del VKC hacia monocitos y macrófagos aún no ha sido esclarecida, dado a que diversos factores celulares e inmunes del huésped están involucrados.

Bajo determinadas condiciones, tales como alta viremia y deficiencia de respuesta de interferencia viral tipo I mediada por Interferon, se ha demostrado en estudios *in vivo* en ratones y macacos, que el VKC presenta la capacidad de cruzar la barrera hemato-encefálica a través del plexo coroideo, dado a su alta susceptibilidad, e infectar subsecuentemente a las meninges y células endociliares^{56,81}. La respuesta inmune subyacente es el factor desencadenante de cuadro de meningoencefalitis, que puede presentarse durante la fase aguda severa de FCK^{82,83}.

Asimismo, se demostró que en ratones inmunosuprimidos el tejido hepático constituyó el punto inicial de replicación,

encontrándose inmuno-marcadores y partículas de VKC en células endoteliales de capilares sinusoidales, y superficie de células de Kupffer, comprobándose, a pesar de reportarse una baja tasa de replicación viral, que bajo condiciones determinadas condiciones del huésped, el VKC puede infectar macrófagos hepáticos⁵⁶, explicando la presencia de hepatitis durante la fase aguda de FCK predominante en ciertos sujetos inmunocomprometidos o con antecedentes de patologías que constituyen factores de riesgo independiente para infección aguda severa como diabetes mellitus, hepatopatía alcohólica, ICTUS, epilepsia, hipertensión arterial o enfermedad renal crónica⁸⁴. Células como keratinocitos⁸⁵, miocitos⁸⁶, linfocitos T y B⁵⁶ parecen mostrar cierta resistencia a la infección de VKC en estudios *in vivo*. Sin embargo, es importante resaltar que los keratinocitos humanos pueden ser infectados por el virus, sin embargo su maquinaria de replicación es afectada, incapacitando la producción de nuevas partículas virales en estas células⁸⁵.

Inmunopatogenia

Los mecanismos inmunes en el humano no solo representan elementos claves en el control de la replicación y diseminación viral durante la fase aguda de la FCK, sino que constituyen factores determinante de la susceptibilidad, severidad y tendencia a la cronicidad de la infección por el VKC. En este sentido, tanto el sistema inmune innato como adaptativo poseen funciones claves en el control de la enfermedad en sus diferentes fases.

Respuesta Innata ante infección VKC

Dentro de los mecanismos innatos involucrados, la respuesta Interferon tipo I (IFN-I) representa un elemento crítico en el control del VKC durante su fase aguda^{76,87} (Figura 4). La familia IFN-I esta constituida por subgrupo de 16 proteínas, siendo los subtipos α (IFN- α), sintetizada predominantemente por células hematopoyéticas, y β (IFN- β), producida por células no hematopoyéticas especialmente fibroblastos y células epiteliales, los mayores efectores de este grupo⁸⁸. Sus funciones son predominantemente antivirales, al inducir un estado antimicrobiano intrínseco en células infectadas y aledañas, modular la respuesta innata y mediar la activación del sistema inmune adaptativo⁸⁹.

Estudios desarrollados en murinos salvajes han demostrado que la respuesta INF-I se inicia desde el momento de la inoculación intradérmica (ID) del VKC. Schilte y cols.⁷⁶ demostraron en ratones inmunocompetentes la presencia de un pico de IFN- β y IFN- α 4 a nivel local 24 horas posterior a la inoculación, así como una correlación entre estos picos y reducción de la carga viral sistémica, demostrado así que un control temprano de la infección localmente podría estar relacionado con menor tendencia a infección aguda severa. Sin embargo, es importante acotar que se ha planteado que este tipo de murinos son resistentes a la infección por VKC⁵⁶.

Igualmente, múltiples estudios en modelos murinos y primates humanos y no humanos han demostrado la presencia elevados niveles séricos de IFN- β y IFN- α durante la fase aguda^{75,76,90}, demostrando que la respuesta IFN-I es fundamental para el control de la infección por VKC, reflejado igualmente

por Couderc y cols. en murinos salvajes con ausencia parcial o total de receptor de interferón alfa y beta (IFN α / β R), que al inocularles por vía ID intradérmica partículas de VKC desarrollaban infección de moderada a severa⁵⁶.

Se ha planteado que la fuente principal de INF-I son los tejidos no hematopoyéticos infectados, especialmente aquellos con alta densidad de fibroblastos como vainas musculares y cápsulas articulares^{56,76}, pudiéndose así explicar la severidad de los síntomas musculo-articulares durante la fase aguda de la FCK. En este sentido, Wilson⁹¹ reportó una fuerte correlación entre la respuesta IFN-I y la carga viral de los tejidos en murinos, siendo los tobillos y ganglios linfáticos los órganos con la mayor actividad INF-I, comprobando así que el control inmunológico de la infección VKC reside en la respuesta de los tejidos periféricos.

Los mecanismos intracelulares que median la síntesis y liberación de citoquinas INF-I por parte de células no hematopoyéticas aún no han sido dilucidados por completo, sin embargo, las vías principales de activación son mediadas por: 1) Estimulador del Promotor de INF- β (IPS-I o MAVS), mediante el reconocimiento de patrones moleculares de ARN asociado a patógenos (PAMPs) por RIG-I (Retinoic Acid-Inducible gene I), receptores similares a RIG-I, y MDA-6 (Melanoma Differentiation associated gene 5)^{76,92,93}; 2) Vía TRIF (TRIF domain containing adaptor-inducing INF- β), desencadenada mediante la activación de receptores Toll-Like 3 (TLR-3) por PAMPs; 3) Vía MyD88 (Myeloid differentiation primaty response gene 88), mediante el reconocimiento de PAMPs por receptores Toll-Like 7 (TLR-7). Estas cascadas de señalización poseen un punto de encuentro, al regular en alta los factores regulatorios de interferón 3 (IRF-3) y 7 (IRF-7), los cuales son factores de transcripción claves para la síntesis de IFN- α e IFN- β , y por ende elementos fundamentales para el control de la infección por VKC como se describe en la figura 4^{68,94}.

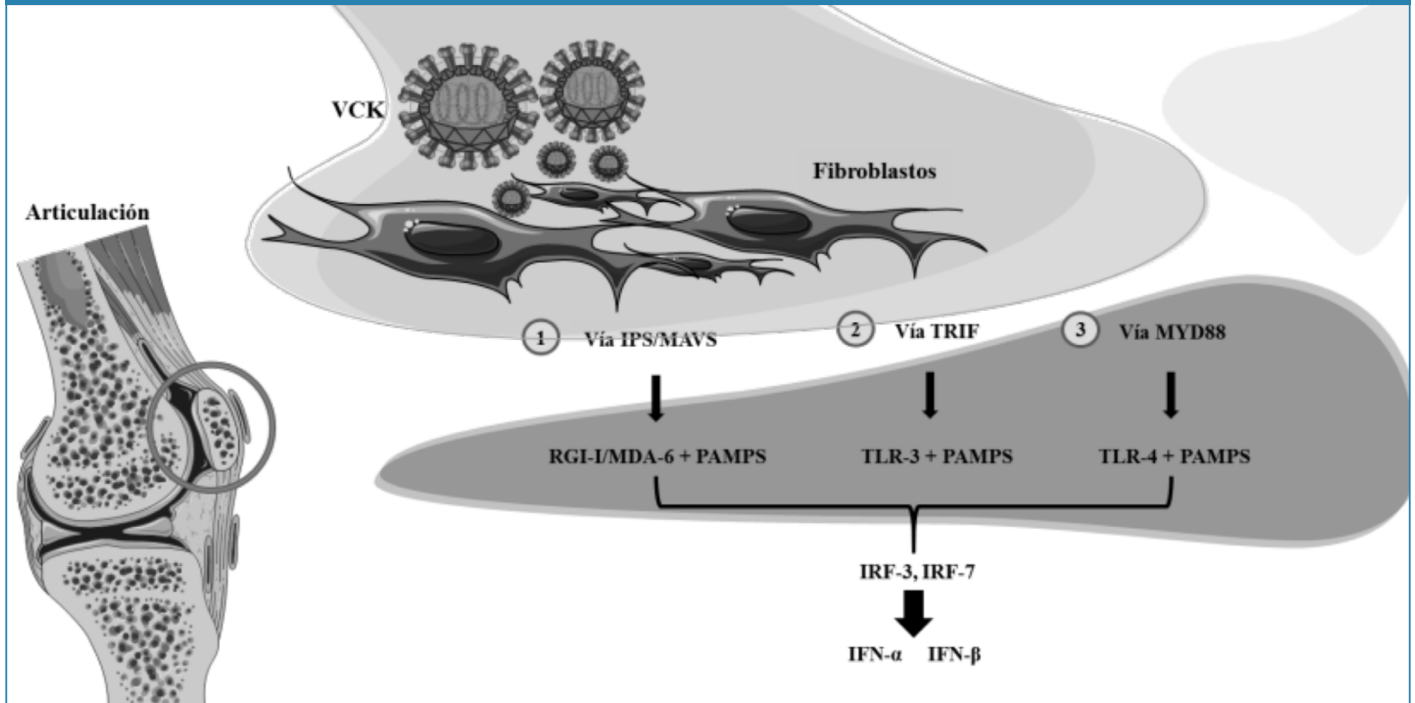
En este sentido, Wilson reportó que aquellos murinos con déficit de IRF-3 y 7 desarrollaban shock hemorrágico letal asociado con excesivos niveles séricos de interferón gamma (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), demostrando no solo el rol de los IRF, sino el importante papel inmunomodulador del INF-I⁹¹. Asimismo demostró que en los tobillos de los murinos infectados con VKC los genes IRF-7 y Genes estimuladores de Interferon (INGs) persistieron regulados en alta posterior al cese de la fase aguda, planteándose como posible elemento determinante, en conjunto con la persistencia y mutaciones del ARN viral, en el desarrollo de artritis crónica en sujetos que padecieron FCK⁹¹, pudiendo ser considerados como posibles targets terapéuticos en el futuro.

Otro mecanismo inmune innato relacionado con el desarrollo de síntomas músculo-articulares tanto en fase aguda como crónica de infección de VKC involucra a monocitos y macrófagos. Durante la replicación activa en los tejidos infectados, especialmente en tejidos ricos en fibroblastos, la activación subsecuente de la respuesta TNF-I genera un ambiente proinflamatorio local, con producción de proteína quimiotáctica de monocitos I (MCP-1), generando quimiotaxis de monoci-

tos/macrófagos y células Natural Killers (NK) acentuando así el ambiente inflamatorio en tejidos afectados^{95,96}, y la persistencia de partículas de ARN viral en los tejidos a largo plazo perpetuaría la inflamación, y por ende la sintomatología asociada. En este sentido, se ha demostrado en modelos murinos que el bloqueo de la quimiotaxis de monocitos/macrófago, a través de la inhibición de la síntesis de MCP-1, reduce significativamente la inflamación articular^{79,97}; sin embargo,

estas células parecieran ser necesarias para el control de la infección aguda⁹⁸. Otros estudios in vivo, han encontrado que la persistencia viral en los tejidos esta relacionada a la fagocitosis de cuerpos apoptóticos con partículas virales latentes por parte de macrófagos tisulares, contribuyendo igualmente al desarrollo de cuadros artralgicos crónicos, sin embargo estos hallazgos no han sido consistentes^{95,99}.

Figura 4. Mecanismos intracelulares relacionados con la liberación de IFN-β: 1) Estimulador del promotor de INF-β (IPS-I o MAVS), mediante el reconocimiento de patrones moleculares asociado a patógenos (PAMPs) por RIG-I (Retinoic Acid-Inducible gene I), receptores similares a RIG-I, y MDA-6 (Melanoma differentiation associated gene 5) 2) Vía TRIF (TRIF domain containing adaptor-inducing INF-β), desencadenada mediante la activación de receptores Toll-Like 3 (TLR-3) por PAMPs; 3) Vía MyD88 (Myeloid differentiation primary response gene 88), mediante el reconocimiento de PAMPs por receptores Toll-Like 7 (TLR-7) convergiendo en la regulación en alta de los factores regulatorios de interferón 3 (IRF-3) y 7 (IRF-7), claves para la síntesis de IFN-α e IFN-β



Tratamiento	Componente activo	Dosis	Vía de administración	Acción	referencia
Bindarit	2-methyl-2-[[1-(phenylmethyl)-1H-indazol-3-yl] methoxy] propanoic acid	100 mg/kg BID por 5 días.	Intraperitoneal	Inhibidor de la síntesis de MCP-1	Rulli et Al ⁷²
Abatacept + anti-CHIKV mAb	CTLA4-Ig 4N12 - anticuerpo monoclonal anti-VCK (mAbs)	300 mg de cada una al tercer día, dosis única.	Intraperitoneal	Reduce la acumulación de linfocitos T en la articulación afectada	Minner et Al ⁷³
Cloroquina	Cloroquina	250 mg OD	Oral	Interfiere con la internalización del virus mediada por el endosoma por el aumento del pH endosomal. In vivo:	Chopra et al. ⁷⁵

Finalmente la autofagia, mecanismo celular autodegradativo organizado que permite la destrucción de elementos celulares no deseados y el reciclaje eficiente de aquellos funcionales con el fin de garantizar la supervivencia celular¹⁰⁰, figura como otra respuesta inmune innata ante la infección por VKC, jugando un rol clave en el control de la apoptosis en células infectadas. La replicación activa del VKC promueve la autofagia a través de la inducción de estrés en el retículo endoplasmático (ERE), activando la respuesta a proteínas mal plegadas (UPR), y mediante incremento sustancial de especies reactivas de oxígeno (ROS) que conlleva a la inhibición de mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1)¹⁰¹; mientras que proteínas como p62 y la proteína de poro nuclear 52 (NDP52) actúan como receptores especializados de reconocimiento de patógenos¹⁰². Estudios *in vivo* han demostrado que bajas tasas de autofagia, aumentan la tasa de apoptosis celular así como la severidad de la infección aguda por VKC¹⁰¹, por el contrario, Judith y cols. observaron que la proteína NDP52 posee la capacidad de interactuar con nsP2 viral, promoviendo la replicación viral en humanos¹⁰³, sin embargo el efecto citoprotector prevaleció. Por ende, la activación de la autofagia pareciera jugar un rol fundamental en la limitación del daño celular en tejidos afectados, y su actividad deficiente podría explicar el desarrollo de cuadros agudos severos así como la destrucción de tejidos osteoarticulares en fases crónicas de la enfermedad.

Respuesta inmune adaptativa

A pesar del papel central de los mecanismos innatos para el control de la infección del VKC, la actividad de linfocitos T y B parece ser crucial para la neutralización del VKC. Estudios en ratones con deficiencia de genes activadores de recombinación (RAG), cruciales para la maduración de células T y B, demostraron que al ser inoculado el virus en los tobillos del animal presentaban cargas virales significativamente mayores que el subtipo salvaje¹⁰⁴. Asimismo, se ha demostrado la presencia de anticuerpos neutralizantes tipo IgM e IgG en el suero de pacientes infectados^{74,105,106,107}, lo que sugiere que poseen actividad fundamental en el control la enfermedad, desarrollándose en base a esto prototipos de vacunas contra VKC¹⁰⁸.

Se ha planteado que la activación del sistema inmune adaptativo se inicia tempranamente con la proliferación de Linfocitos T CD8+, en respuesta a la presentación de antígenos por parte de macrófagos en el sitio inicial de infección, mientras que la activación de linfocitos T CD4+ media la respuesta inmune adaptativa en etapas más tardías. En este sentido, ha sido demostrado en modelos murinos que la función de las células T, específicamente CD4+, durante la infección por VKC es fundamentalmente inflamatoria, mas no en el control de la replicación y diseminación viral^{104,109}, siendo relacionada con el desarrollo de inflamación tisular al reportarse su presencia en tejido musculo-articular^{86,110}.

Finalmente, los linfocitos B y anticuerpos neutralizantes parecieren poseer un rol determinante en el control viral el fases tempranas. Lum y cols. en su estudio llevado a cabo en ratones con déficit de proteínas involucradas en la diferenciación de linfocitos B, desarrollaron cuadros agudos de mayor

severidad que su contraparte salvaje, así como su viremia persistió por más de un año¹¹¹. Mientras que la presencia de anticuerpos neutralizantes tipo IgM e IgG en el suero de pacientes al inicio del periodo patogénico ha sido reportada¹¹², pudiendo persistir 6 meses post-infección¹¹³, sin embargo su rol a largo plazo no ha sido dilucidado. En este sentido, se ha planteado que la susceptibilidad para infección aguda severa en edades extremas esta asociada a una actividad deficiente de linfocitos B¹¹⁴.

Nuevos horizontes preventivos y terapéuticos

La frecuencia de epidemias causadas por el VCK ha creado la necesidad de encontrar nuevos tratamientos para las personas que sufren de artritis aguda y artritis crónica provocadas por la infección del virus¹¹⁵. Los nuevos horizontes terapéuticos abarcan desde la inmunoterapia hasta inhibidores de la proteína quimiotáctica de monocitos - 1 (MCP-1), y que actualmente solo han sido probado en ratones¹¹⁶. Recientemente, se encontró en casos crónicos por infección del VCK, infiltración de macrófagos, células NK, linfocitos TCD4+ y TCD8+ en el líquido sinovial sugiriendo que juegan un rol importante en la inflamación de la articulación⁹⁶. Rulli et Al. demostraron altos niveles de citocinas proinflamatorias, entre ellas MCP-1 y TNF- α , son producidas por la infección de VCK en humanos y ratones donde la administración de un inhibidor selectivo de las proteínas quimiotácticas de monocitos MCP-1/CCL2, MCP-3/CCL7 and MCP-2/CCL8, demostró mejorar el daño a los tejidos y sintomatología en la infección causada a los ratones⁹⁷. Por su parte, Minner et al. observo una mejoría total del edema y reducción de las citocinas proinflamatorias e infiltrado leucocitario con la utilización de Abatacept® (una proteína de fusión del dominio extracelular del CTLA-4 y la IgG1 humana que se une a la proteína B87 de las células presentadoras de antígeno previniendo la producción de la señal co-estimuladora de la células T), en combinación con un anticuerpo monoclonal anti-VCK (4n12), en comparación con la mejoría parcial con la utilización individual de los anteriores¹¹⁷.

De igual forma existen diversos antivirales en estudio, dentro de los cuales se encuentra la cloroquina, una droga antimalarica, la cual inhibe la replicación del VCK en células del riñon del mono verde de áfrica (Vero A) en una manera dependiente de dosis y se cree que interfiere con la internalización del virus mediada por el endosoma por el aumento del pH endosomal¹¹⁸. Los ensayos clínicos realizados en pacientes infectados por VCK no mostraron eficacia para el tratamiento de la infección¹¹⁹. Sin embargo, la investigación debe continuar en la patogénesis de artralgias persistentes y los posibles agentes terapéuticos que pueden tratar la enfermedad y potencialmente atajar la gran viremia y la morbilidad significativa asociada con la infección por VCK¹¹⁸.

Una vacuna hechas con virus vivos atenuados logro desarrollarse hasta la fase II de los ensayos en humanos, pero su desarrollo se detuvo debido a la falta de demanda y su reactogenicidad⁷. Existen tres vacunas experimentales que han logrado avanzar a la prueba en humanos, dos candidatos culminaron la fase I, siendo las vacunas la VCR-CHKV y la MV-CHIK. El tercer candidato produjo seguridad y eficacia

en los resultados en macacos y ratones, se aproxima una primera etapa de prueba (vacuna CHIKV/IRES)¹²⁰.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés

1. World Health Organization. Guidelines on Clinical Management of Chikungunya Fever. 2008. Disponible en: http://www.wpro.who.int/mvp/topics/ntd/Chikungunya_WHO_SEARO.pdf Acceso Agosto 2015.
2. Powers A, Brault A, Tesh R, Weaver S. Re-emergence of chikungunya and o'nyong-nyong viruses: evidence for distinct geographical lineages and distant evolutionary relationships. *J Gen Virol* 2000; 81:471-9
3. Robinson, MC. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. I. Clinical features. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1955; 49: 28-32.
4. Powers A, Logue C. Changing patterns of chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus. *Journal of General Virology*. 2007;88(9):2363-2377.
5. Cire La Re'union-Mayotte. Epidemie de chikungunya a la Reunion: point au 1er juin 2006 pour la semaine 21 allant du 22 au 28 mai 2006. Disponible en: http://www.invs.sante.fr/presse/2006/le_point_sur_chikungunya_reunion_020606/chikungunya_reunion_s21.pdf. Acceso Agosto 2015.
6. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. NIAID Emerging Infectious Diseases/Pathogens: NIAID Biodefense Research NIAID Category A, B, and C Priority Pathogens. Disponible en: <http://www.niaid.nih.gov/topics/biodefenserelated/biodefense/pages/cata.aspx> Acceso Agosto de 2015.
7. Staples J, Breiman R, Powers A. Chikungunya Fever: An Epidemiological Review of a Re-Emerging Infectious Disease. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;49(6):942-948.
8. American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Reaction to the Introduction of Chikungunya Virus in St. Martin Prepared by the American Committee on Arthropod-Borne Viruses (ACAV). December 2013. Disponible en: http://www.astmh.org/Content/NavigationMenu/Publications/InTheNews/ACAV_Chikungunya_document.pdf. Acceso Agosto de 2015.
9. Organización Panamericana de la Salud (OPS), Organización Mundial de la Salud (OMS). Número de casos reportados de chikungunya en países o territorios de las Américas 2013-2015 (por semanas), Semana Epidemiológica / SE 1 (actualizada al 9 de enero de 2015). Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=&gid=28758&lang=es. Acceso Agosto 2015.
10. Wikan N, Sakoonwatanyoo P, Ubol S, Yoksan S, Smith D. Chikungunya Virus Infection of Cell Lines: Analysis of the East, Central and South African. *Lineage*. PLoS ONE. 2012;7(1):e31102.
11. Chirathaworn C, Poovorawan Y, Lertmaharit S, Wuttirattanakowi N. Cytokine levels in patients with chikungunya virus infection. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2013:631-634.
12. Pialoux G, Gaüzère BA, Jauréguiberry S, Strobel M. Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(7):319-27.
13. Solignat M, Gay B, Higgs S, Briant L, Devaux C. Replication cycle of chikungunya: A re-emerging arbovirus. *Virology*. 2007;393:183-197.
14. Jones P, Maric M, Madison M, Maury W, Roller R. BST-2/tetherin-mediated restriction of chikungunya (CHIKV) VLP budding is counteracted by CHIKV non-structural protein 1 (nsP1). *Virology* 2013;438:37-49.
15. Rashad A, Mahalingam S, Keller P. Chikungunya Virus: Emerging Targets and New Opportunities for Medicinal Chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2014;57(4):1147-1166.
16. Venkatesh, S.; Bieniasz, P. Mechanism of HIV-1 virion entrapment by tetherin. *PLOS Pathog*. 2013;9:e1003483.
17. Mahauad-Fernandez W, Jones P, Okeoma C. Critical role for bone marrow stromal antigen 2 in acute Chikungunya virus infection. *J Gen Virol*. 2014 ;95(11):2450-61.
18. Leunng J, Ng M, Hann Chu J. Replication of Alphaviruses: A Review on the Entry Process of Alphaviruses into Cells. *Advances in Virology*. 2011;1-9.
19. Sreejith R, Rana J, Dudha N, Kumar K, Gabrani R. Mapping interactions of Chikungunya virus nonstructural proteins. *Virus Res*. 2012;169(1):231-6.
20. Fros JJ, Domeradzka N, Baggen J. Chikungunya Virus nsP3 Blocks Stress Granule Assembly by Recruitment of G3BP into Cytoplasmic Foci. *Journal of Virology*. 2012;86(19):10873-10879.
21. Pastorino B, Peyrefitte C, Almeras L, Grandadam M, Rolland, D. Expression and biochemical characterization of nsP2 cysteine protease of Chikungunya virus. *Virus Res*. 2008;131:293-298.
22. Malet H, Coutard B, Jamal S, Dutartre H, Papageorgiou N. The crystal structures of Chikungunya and Venezuelan equine encephalitis virus nsP3 macro domains define a conserved adenine binding pocket. *J. Virol*. 2009;83:6534-6545
23. Fros J, Domeradzka N, Baggen J, Geertsema C, Flipse J. Chikungunya virus nsP3 blocks stress granule assembly by recruitment of G3BP into cytoplasmic foci. *J. Virol*. 2012;86:10873-10879.
24. Rathore A, Ng M, Vasudevan S. Differential unfolded protein response during Chikungunya and Sindbis virus infection: CHIKV nsP4 suppresses eIF2alpha phosphorylation. *Virol. J*. 2013;10:36.
25. Thiberville S, Moyon N, Dupuis-Maguiraga L, Nougairède A, Gould E. Chikungunya fever: Epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Research* 99. 2013;345-370.
26. Jose J, Snyder J, Kuhn R. A structural and functional perspective of alphavirus replication and assembly. *Future Microbiol*. 2009;4(7):837-856.
27. Wengler G, Koschinski A, Dreyer F. Entry of alphaviruses at the plasma membrane converts the viral surface proteins into a ion-permeable pore that can be detected by electrophysiological analysis of whole-cell membrane currents. *J. Gen. Virol*. 2003;84:173-181.
28. Lara H, Sepulveda-de Leon V, Mureyko L, Ixtepan-Turrent L. Chikungunya in the United States. *J Hum Virol Retrovirol*. 2014;1(3):00-15.
29. Snyder A, Mukhopadhyay S. The alphavirus E3 glycoprotein functions in a clade-specific manner. *J Virol*. 2012;86(24):13609-20.
30. Schwartz O, Albert M. Biology and pathogenesis of chikungunya virus. *Nature Reviews Microbiology*. 2010;8:491-500.
31. Sourisseau M, Schilte C, Casartelli N, Trouillet C, Guivel-Ben-hassine F. Characterization of reemerging Chikungunya virus. *PLoS Pathog*. 3. 2007:e89.
32. Tang B, The cell biology of Chikungunya virus infection. *Cellular Microbiology*. 2012;14(9):1354-1363.
33. De Groot R, Hardy W, Shirako Y, Strauss J. Cleavage-site preferences of Sindbis virus polyproteins containing the non-structural proteinase. Evidence for temporal regulation of polyprotein processing in vivo. *The EMBO journal*, 1990;(9)8:2631-8
34. Salonen A, Ahola T, Kaariainen L. Viral RNA replication in association with cellular membranes. *Curr. Top. Microbiol. Immunol*. 2005;285:139-173.
35. Voss J, Vaney M, Duquerroy S, Vonrhein C, Girard-Blanc C. Glycoprotein organization of Chikungunya virus particles revealed by X-ray crystallography. *Nature*. 2010;468(7324):709-712.
36. Nasci R. Movement of Chikungunya Virus into the Western Hemisphere. *Emerging Infectious Diseases*. 2104; 20(8): 1394-1395.
37. Vega-Rúa A, Zouache K, Girod R, Failloux A, Lourenço-de-Oliveira R. High level of vector competence of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from ten American countries as a crucial factor in the spread of Chikungunya virus. *Journal of virology*. 2014;88(11):6294-306.
38. Tssetsarkin K, Chen R, Leal G, Forrester N, Higgs S. "Chikungunya virus emergence is constrained in Asia by lineage-specific adaptive landscapes." *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;109: 7872-7877.
39. Schuffenecker I, Itean I, Michault A, Murri S, Frangeul L. Genome microevolution of chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. *PLoS Med* 2006;3:e263.
40. Mbaika S, Lutomiah J, Chepkorir E, Mulwa F, Khayeka-Wandabwa C. Vector competence of *Aedes aegypti* in transmitting Chikungunya virus: effects and implications of extrinsic incubation temperature on dissemination and infection rates. *Virology Journal*. 2016;13(1):114.
41. Dubrulle M, Mousson L, Moutailler S, Vazeillen M, Failloux A. Chikungunya virus and *Aedes* mosquitoes: saliva is infectious as soon as two days after oral infection. *PLoS one*. 2009;4(6):5895.
42. Kielian M. Structural biology: An alphavirus puzzle solved. *Nature* 2010;468:645e6.
43. Tssetsarkin K, Vanlandingham D, McGee C, Higgs S. A single mutation in chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. 2007;3(12):e201
44. Vega-Rua A, Zouache K, Caro V, Diancourt L, Delaunay P. High efficiency of temperate *Aedes albopictus* to transmit chikungunya and dengue viruses in the Southeast of France. 2013;(8)3:e59716
45. Arias-Goeta C, Mousson L, Rougeon F, Failloux A. Dissemination and transmission of the E1-226V variant of chikungunya virus in *Aedes albopictus* are

controlled at the midgut barrier level. *PLoS One* 2013;8(2):e57548

46. Tssetsarkin K, McGeec C, Volk S, Vanlandingham D, Weaver S. Epistatic roles of E2 glycoprotein mutations in adaption of chikungunya virus to *Aedes albopictus* and *Ae. aegypti* mosquitoes. 2009;4(8):E6835
47. Myles K, Pierro D, Olson K. Deletions in the putative cell receptor-binding domain of Sindbis virus strain MRE16 E2 glycoprotein reduce midgut infectivity in *Aedes aegypti*. *J Virol*. 2003;77(16):8872–8881
48. Thomas S, Obermayr U, Fischer D, Kreyling J, Beierkuhnlein C. Low-temperature threshold for egg survival of a post-diapause and non-diapause European aedine strain, *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *Parasit Vectors*. 2012;5:100
49. Gubler D, Reiter P, Ebi K, Yap W, Nasci R, Patz J. Climate variability and change in the United States: potential impacts on vector and rodent borne diseases. *Environ Health Persp* 109. 2001;2:223-233.
50. Fischer D, Thomas S, Niemitz F, Reineking B, Beierkuhnlein C. Projection of climatic suitability for *Aedes albopictus* Skuse (Culicidae) in Europe under climate change conditions. *Glob Planet Change*. 2011;78:54-64.
51. Fischer, Dominik, Thomas S, Suk J, Sudre B, Hess A. "Climate change effects on Chikungunya transmission in Europe: geospatial analysis of vector's climatic suitability and virus' temperature requirements." *International journal of health geographics* 2013;12:51.
52. Neteler M, Roiz D, Rocchini D, Castellani C, Rizzoli A. Terra and Aqua satellites track tiger mosquito invasion: modeling the potential distribution of *Aedes albopictus* in north-eastern Italy. *Int J Health Geogr*. 2011;10:49
53. Casanova J, Abel L. "The genetic theory of infectious diseases: a brief history and selected illustrations." *Annual review of genomics and human genetics*. 2013;14:215-243.
54. Hall, Matthew D., and Dieter Ebert. "The genetics of infectious disease susceptibility: has the evidence for epistasis been overestimated?." *BMC biology*. 2013;11:79.
55. Sudarsanareddy L, Sarojamma V, Ramakrishna V. Genetic predisposition to chikungunya – a blood group study in chikungunya affected families. *Virology Journal*. 2009;6:77.
56. Couderc T, Chrétien F, Schilte C, Disson O, Brigitte M. A mouse model for Chikungunya: young age and inefficient type-I interferon signaling are risk factors for severe disease. *PLoS Pathog*. 2008;4(2):e29.
57. Tandale B, Sathe P, Arankalle V, Wadia R, Kulkarni R. Systemic involvements and fatalities during Chikungunya epidemic in India, 2006. *Journal of Clinical Virology*. 2009;46(2):145-9.
58. Tournébeze P, Charlin C, Lagrange M. Neurological manifestations in Chikungunya: about 23 cases collected in Reunion Island. *Revue neurologique*. 2009;165(1):48-51.
59. Kumar N, Nadimpalli M, Vardhan V, Gopal S. Association of ABO blood groups with Chikungunya virus. *Virology Journal*. 2010;7:140.
60. Cavrini F, Gaibani P, Pierro A, Rossini G, Landini M. Chikungunya: an emerging and spreading arthropod-borne viral disease *J Infect Dev Ctries* 2009; 3(10):744-752.
61. Singh S, Unni S. Chikungunya virus: host pathogen interaction. *RevMed Virol*. 2011;21(2):78-88.
62. Staikowsky F, Le Roux K, Schuffenecker I, Laurent P, Grivard P. Retrospective survey of Chikungunya disease in Réunion Island hospital staff. *Epidemiol Infect*. 2007;136(02):196-206.
63. Simon F, Savini H, Parola P. Chikungunya: A Paradigm of Emergence and Globalization of Vector-Borne Diseases. *Medical Clinics of North America*. 2008;92(6):1323-1343.
64. Das T, Hoarau J, Jaffar M, Maquart M., Gasque P. Multifaceted innate immune responses engaged by astrocytes, microglia and resident dendritic cells against Chikungunya neuroinfection. *J. Gen. Virol*. 2015;96:294–310.
65. Couderc T, Gangneux N, Chretien F, Caro V, Le Luong T. Chikungunya virus infection of corneal grafts. *J. Infect. Dis*. 2012;206:851–859.
66. Mahendradas P, Ranganna S, Shetty R, Balu R, Narayana K. Ocular manifestations associated with chikungunya. *Ophthalmology* 2008;115:287–291.
67. Brighton S, Prozesky O, de la Harpe A. Chikungunya virus infection. A retrospective study of 107 cases. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk*. 1983;63(9):313-5.
68. Schilte C, Staikowsky F, Staikowsky F, Couderc T, Madec Y. Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(3):e2137.
69. Gérardin P, Fianu A, Malvy D, Mussard C, Boussaïd K, Rollot O, et al. Perceived morbidity and community burden after a Chikungunya outbreak: The Telechik survey, a population-based cohort study. *BMC Med*. 2011;9:5.
70. Essackjee K, Goorah S, Ramchurn S, Cheeneebash J, Walker-Bone K. Prevalence of and risk factors for chronic arthralgia and rheumatoid-like polyarthritismore than 2 years after infection with chikungunya virus. *Postgrad Med J*. 2013;89(1054):440-7.
71. Borgherini G, Poubeau P, Jossaume A, Goux A, Cotte L. Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: a study of 88 adult patients on reunion island. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008;47(4):469-75.
72. Kucharz E, Cebula-Byrska I. Chikungunya fever. *European Journal of Internal Medicine*. 2012;23(4):325-329.
73. Fourie E, Morrison J. Rheumatoid arthritic syndrome after Chikungunya fever. *S Afr Med J*. 1979;56:130–132
74. Schwarz N, Girmann M, Randriamampionona N, Bialonski A, Maus D. Seroprevalence of Antibodies against Chikungunya, Dengue, and Rift Valley Fever Viruses after Febrile Illness Outbreak, Madagascar. *Emerg Infect Dis*. noviembre de 2012;18(11):1780-6.
75. Labadie K, Larcher T, Joubert C, Mannioui A, Delache B. Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages. *J Clin Invest*. 2010;120(3):894-906.
76. Schilte C, Couderc T, Chretien F, Sourisseau M, Gangneux N. Type I IFN controls chikungunya virus via its action on nonhematopoietic cells. *J Exp Med*. 2010;207(2):429-42.
77. Rajapakse S, Rodrigo C, Rajapakse A. Atypical manifestations of chikungunya infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. febrero de 2010;104(2):89-96.
78. Couderc T, Gangneux N, Chrétien F, Caro V, Le Luong T. Chikungunya virus infection of corneal grafts. *J Infect Dis*. 2012;206(6):851-9.
79. Her Z, Malleret B, Chan M, Ong E, Wong S-C. Active infection of human blood monocytes by Chikungunya virus triggers an innate immune response. *J Immunol Baltim Md* 1950. 2010;184(10):5903-13.
80. Krejbich-Trotot P, Denizot M, Hoarau J-J, Jaffar-Bandjee M-C, Das T. Chikungunya virus mobilizes the apoptotic machinery to invade host cell defenses. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2011;25(1):314-25.
81. Ziegler S, Lu L, da Rosa A, Xiao S, Tesh R. An animal model for studying the pathogenesis of chikungunya virus infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;79:133-9.
82. Grivard P, Le Roux K, Laurent P, Fianu A, Perrau J. Molecular and serological diagnosis of Chikungunya virus infection. *Pathol Biol (Paris)*. 2007;55(10):490-4.
83. Rampal, Sharda M, Meena H. Neurological complications in Chikungunya fever. *J Assoc Physicians India*. 2007;55:765–769
84. Economopoulou A, Dominguez M, Helyncb B, Sissoko D, Wichmann O. Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion. *Epidemiol Infect*. 2009;137(4):534-41.
85. Bernard E, Hamel R, Neyret A, Ekchariyawat P, Molès J-P. Human keratinocytes restrict chikungunya virus replication at a post-fusion step. *Virology*. 2015;476:1-10.
86. Ozden S, Huerre M, Riviere J-P, Coffey LL, Afonso PV. Human muscle satellite cells as targets of Chikungunya virus infection. *PLoS One*. 2007;2(6):e527.
87. Friedman R. Role of interferon in viral interference. *Nature*. 1964;201:848-9.
88. Pestka S, Krause C, Walter M. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol Rev*. 2004;202:8-32.
89. Ivashkiv L, Donlin L. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(1):36-49.
90. Wauquier N, Becquart P, Nkoghe D, Padilla C, Ndjoyi-Mbiguino A. 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(1):115-23.
91. Wilson, J. The role of type I interferon in the immunobiology of chikungunya virus. PhD Thesis. The University of Queensland 2015: University of Queensland Graduate School.
92. White LK, Sali T, Alvarado D, Gatti E, Pierre P. Chikungunya virus induces IPS-1-dependent innate immune activation and protein kinase R-independent translational shutoff. *J Virol*. 2011;85(1):606-20
93. Olganier D, Scholte FEM, Chiang C, Albuлесcu IC, Nichols C. Inhibition of dengue and chikungunya virus infections by RIG-I-mediated type I interferon-independent stimulation of the innate antiviral response. *J Virol*. abril de 2014;88(8):4180-94.
94. Honda K, Yanai H, Negishi H, Asagiri M, Sato M. IRF-7 is the master regulator of type-I interferon-dependent immune responses. *Nature*. 7 de abril de 2005;434(7034):772-7.
95. Dupuis-Maguiraga L, Noret M, Brun S, Le Grand R, Gras G. Chikungunya Disease: Infection-Associated Markers from the Acute to the Chronic Phase of Arbovirus-Induced Arthralgia. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6(3):1446.

96. Gardner J, Anraku I, Le TT, Larcher T, Major L. Chikungunya Virus Arthritis in Adult Wild-Type Mice. *J Virol.* 2010;84(16):8021-32.
97. Rulli NE, Rolph MS, Srikiatkachorn A, Anantapreecha S, Guglielmotti A. 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(7):1026-30.
98. Poo YS, Nakaya H, Gardner J, Larcher T, Schroder WA. CCR2 deficiency promotes exacerbated chronic erosive neutrophil-dominated chikungunya virus arthritis. *J Virol.* 2014;88(12):6862-72.
99. Kumar S, Jaffar-Bandjee M-C, Giry C, Connen de Kerillis L, Merits A. Mouse macrophage innate immune response to chikungunya virus infection. *Virol J.* 2012;9:313.
100. Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *J Pathol.* mayo de 2010;221(1):3-12.
101. Joubert P-E, Werneke SW, de la Calle C, Guivel-Benhassine F, Giardini A. Virus-induced autophagy delays caspase-dependent cell death. *J Exp Med.* 2012;209(5):1029-47.
102. Mostowy S, Cossart P. Bacterial autophagy: restriction or promotion of bacterial replication? *Trends Cell Biol.* 2012;22(6):283-91.
103. Judith D, Mostowy S, Bourai M, Gangneux N, Lelek M. Species-specific impact of the autophagy machinery on Chikungunya virus infection. *EMBO Rep.* 2013;14(6):534-44.
104. Hawman DW, Stoermer KA, Montgomery SA, Pal P, Oko L. Chronic joint disease caused by persistent Chikungunya virus infection is controlled by the adaptive immune response. *J Virol.* 2013;87(24):13878-88.
105. Jaller Raad J, Segura Rosero A, Vidal Martínez J, Parody A, Jaller Raad R, Caballero Tovar D et al. Immunological response of a population from the Caribbean region of Colombia infected with the chikungunya virus. *Rev Colomb Reumatol Engl Ed.* 2016;23(2):85-91.
106. Nitatpattana N, Kanjanopas K, Yoksan S, Satimai W, Vongba N. Long-term persistence of Chikungunya virus neutralizing antibodies in human populations of North Eastern Thailand. *Virol J.* 2014;11:183.
107. Panning M, Grywna K, van Esbroeck M, Emmerich P, Drosten C. Chikungunya fever in travelers returning to Europe from the Indian Ocean region, 2006. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(3):416-22.
108. Weaver SC, Osorio JE, Livengood JA, Chen R, Stinchcomb DT. Chikungunya virus and prospects for a vaccine. *Expert Rev Vaccines.* septiembre de 2012;11(9):1087-101.
109. Teo T-H, Lum F-M, Lee WWL, Ng LFP. Mouse models for Chikungunya virus: deciphering immune mechanisms responsible for disease and pathology. *Immunol Res.* 2012;53(1-3):136-47.
110. Hussain KM, Lee RCH, Ng MM-L, Chu JJH. Establishment of a Novel Primary Human Skeletal Myoblast Cellular Model for Chikungunya Virus Infection and Pathogenesis. *Sci Rep* 2016;6:21406
111. Lum F-M, Teo T-H, Lee WWL, Kam Y-W, Rénia L. An essential role of antibodies in the control of Chikungunya virus infection. *J Immunol Baltim Md* 1950. 2013;190(12):6295-302.
112. Kam Y-W, Lum F-M, Teo T-H, Lee WWL, Simarmata D. Early neutralizing IgG response to Chikungunya virus in infected patients targets a dominant linear epitope on the E2 glycoprotein. *EMBO Mol Med.* 2012;4(4):330-43.
113. Aoyama I, Uno K, Yumisashi T, Takasaki T, Lim C-K. A case of chikungunya fever imported from India to Japan, follow-up of specific IgM and IgG antibodies over a 6-month period. *Jpn J Infect Dis.* 2010;63(1):65-6.
114. Messaoudi I, Vomasse J, Totonchy T, Kreklywich CN, Habertur K. 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(7):e2343.
115. Rodríguez-Morales A, Cardona-Ospina J, Villamil-Gómez W, Paniz-Mondolfi A. How many patients with post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism can we expect in the new endemic areas of Latin America?. *Rheumatology International.* 2015;35(12):2091-2094.
116. Hoarau J, Jaffar Bandjee M, Krejbich Trotot P, Das T, Li-Pat-Yuen G, Persistent Chronic Inflammation and Infection by Chikungunya Arthritogenic Alphavirus in Spite of a Robust Host Immune Response. *The Journal of Immunology.* 2010;184(10):5914-5927
117. Miner J, Cook L, Hong J, Smith A, Richner J. Therapy with CTLA4-Ig and an antiviral monoclonal antibody controls chikungunya virus arthritis. *Science Translational Medicine.* 2017;9(375):eaah3438.
118. Abdelnabi R, Neyts J, Delang L. Towards antivirals against chikungunya virus. *Antiviral Research.* 2015;121:59-68.

Manuel Velasco (Venezuela) **Editor en Jefe** - Felipe Alberto Espino Comercialización y Producción
Reg Registrada en los siguientes índices y bases de datos:

SCOPUS, EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles,

OPEN JOURNAL SYSTEMS (OJS), REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal),

Google Scholar

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias de la Salud), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias), REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER UCV, DRJI (Directory of Research Journal Indexing)

CLaCaLIA (Conocimiento Latinoamericano y Caribeño de Libre Acceso), EBSCO Publishing, PROQUEST



Esta Revista se publica bajo el auspicio del
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico
Universidad Central de Venezuela.



www.cdch-ucv.net

publicaciones@cdch-ucv.net

www.revistahipertension.com.ve

www.revistadiabetes.com.ve

www.revistasindrome.com.ve

www.revistaavft.com.ve