

**Coordinador invitado: Dr. Matías Maskin**

# Fiebre Chikungunya

---

María Marta Rossi, Ana Itatí Minvielle y Maia Weil

---

- 1. En relación a la fiebre Chikungunya (FChv) y su epidemiología, marque VERDADERO (V) o FALSO (F) según corresponda:**
  - a. Es una enfermedad infecciosa causada por un virus de la familia *Togaviridae*.
  - b. Es transmitida por las hembras del mosquito *Anopheles*.
  - c. Predomina en áreas frías y templadas.
  - d. Si bien los brotes más importantes se dieron en la década del 2000, el virus Chikungunya fue reconocido como patógeno humano en la década del 50.
  - e. Hasta la actualidad no se han reportado casos autóctonos en América.
  
- 2. Con respecto a las manifestaciones clínicas de la FChv, marque la opción CORRECTA:**
  - a. El período de incubación varía entre 15 y 30 días.
  - b. Es frecuente la presencia de un cuadro pseudogripal sin fiebre.
  - c. El compromiso articular se caracteriza por ser una poliartritis asimétrica de grandes articulaciones.
  - d. La fase aguda se autolimita dentro de los 10 días en la mayoría de los casos.
  - e. La fase crónica se caracteriza por la persistencia de fiebre intermitente sin alteraciones articulares.
  
- 3. Con respecto a las manifestaciones dermatológicas, indique la opción CORRECTA:**
  - a. La manifestación más frecuente a nivel cutáneo es un exantema maculopapular morbiliforme que compromete tronco y extremidades.
  - b. El 80% de los pacientes que cursan el rash presentan prurito intenso asociado.
  - c. En niños la presentación vesicoampollar es infrecuente.
  - d. La hipermelanosis cutánea se produciría por un estímulo viral de la secreción de la hormona melanocito estimulante.
  - e. La mortalidad es de aproximadamente 15% y afecta principalmente a niños.
  
- 4. Con respecto a la fisiopatología de la FChv, marque la opción CORRECTA:**
  - a. El virus Chikungunya (vCh) está formado por un ADN doble cadena revestido por una cápside viral.
  - b. El vCh ingresa a la célula huésped mediante un receptor acoplado a proteína G.
  - c. El vCh puede afectar, entre otras, a células endoteliales, epiteliales, linfoides, mieloides y a fibroblastos.
  - d. El vCh induce apoptosis de la célula huésped mediante la generación de radicales libres de oxígeno.
  - e. Las manifestaciones articulares observadas en los pacientes infectados por el vCh se deben a la acción directa del mismo sobre los condrocitos.
  
- 5. Con respecto al diagnóstico de la FChv, marque V o F según corresponda:**
  - a. Debe considerarse en todo paciente con fiebre y poliartralgias que haya visitado recientemente zonas endémicas.
  - b. Se utilizan tres tipos de pruebas diagnósticas: serológicas, aislamiento viral y reacción en cadena de la polimerasa (PCR).
  - c. En caso de existir manifestaciones cutáneas, se realiza RTPCR en la biopsia de piel ya que es muy sensible.
  - d. Un resultado negativo de IgM en suero del paciente descarta la enfermedad.
  - e. Debe realizarse punción de LCR en todos los pacientes con cefalea.

**6. Con respecto al estudio histopatológico y los diagnósticos diferenciales de la FChv, marque la opción INCORRECTA:**

- a. Las lesiones hiperpigmentadas muestran una hipermelanosis difusa de toda la epidermis.
- b. En las lesiones aftosas se observa un infiltrado denso perivascular y alteraciones en el endotelio.
- c. El principal diagnóstico diferencial de la EC es la malaria.
- d. En las formas ampollares, el despegamiento es intraepidérmico.
- e. Entre los diagnósticos diferenciales no infecciosos se incluyen la enfermedad de Behcet y el melasma.

**7. En relación al tratamiento y seguimiento de la FChv, marque la opción CORRECTA:**

- a. El inicio rápido del tratamiento antiviral específico es fundamental para mejorar el pronóstico.
- b. Los pacientes deberán ser internados para un mejor manejo terapéutico.
- c. Para el tratamiento de las artralgias se recomienda el uso de AINES, excepto la aspirina.
- d. La cloroquina es un tratamiento eficaz para el compromiso osteoarticular por FChv.
- e. El uso precoz de corticoides sistémicos acorta el período de fiebre y se recomienda en todos los casos.

**8. En cuanto al tratamiento de las lesiones mucocutáneas y las drogas en investigación, marque V o F según corresponda:**

- a. No existe un tratamiento específico para las manifestaciones mucocutáneas.
- b. La hiperpigmentación facial debe ser tratada con despigmentantes usados en melasma.
- c. La ribavirina debe indicarse en caso de artritis crónica y manifestaciones osteoarticulares.
- d. La combinación de ribavirina e interferón alfa 2b (IFN alfa 2b) tendría un efecto antiviral sinérgico.
- e. Todos los pacientes que viajen a áreas endémicas deberán recibir la vacuna para Chv.

## ► RESPUESTAS

### 1. Respuesta correcta: a) V, b) F, c) F, d) V, e) F.

La FChv **es una enfermedad febril aguda causada por un virus del género arbovirus de la familia *Togaviridae*. Es una infección adquirida mediante la picadura de artrópodos que actúan como vectores.**

El nombre de esta enfermedad, deriva de una palabra en Kimakonde, la lengua del grupo étnico Makonde, que habita el sudeste de Tanzania y norte de Mozambique. Significa “el que camina doblado o inclinado”, haciendo referencia a la apariencia física de los enfermos, debido a los dolores articulares, que caracterizan a la enfermedad<sup>1</sup>.

La enfermedad afecta con igual frecuencia a niños y adultos y no varía según el género. **Predomina en áreas con climas tropicales y subtropicales**, coincidiendo con el hábitat natural de los vectores implicados en su transmisión, Los vectores son mosquitos de la familia *Aedes*, principalmente el *Ae. Aegypti* y *Ae. Albopictus*<sup>2</sup>.

Existen solo 3 virus del género arbovirus que lograron mantenerse en ciclos urbanos: el flavivirus de la fiebre amarilla, dengue y Chv<sup>3</sup>.

La gran diseminación y rápida propagación del virus es favorecida por el transporte internacional veloz, la introducción de especies exóticas de mosquitos, el control inadecuado del crecimiento de los artrópodos implicados, los cambios climáticos y la capacidad de los mosquitos locales de mantener la transmisión viral<sup>4</sup>.

El Chv **fue documentado como patógeno humano por primera vez en la década de 1950** en África; luego se registró su primer brote humano significativo en la década de 1960 en Bangkok e India. Durante los siguientes 30 años se presentaron brotes menores hasta el año 2004, momento en el que comenzaron brotes sucesivos e importantes como el que se produjo en Kenia, en la unión de Comoros durante el año 2005 y en el 2006, en la Isla de La Reunión. En este último brote, el mosquito *Ae. Albopictus* fue el vector implicado por primera vez en la transmisión de la enfermedad. Además fue el primer brote donde se reportó compromiso neurológico, transmisión fetal y casos de muerte asociados<sup>5</sup>.

Estudios de seguimiento revelaron que una mutación puntual en la glicoproteína Viral E1 aumentaba la infectividad en *Ae. Albopictus*. Esta mutación generó un nuevo genotipo viral que logró alcanzar otras áreas geográficas, donde se encontró con población humana inmunológicamente virgen, generando un nuevo brote en India en 2006. Este brote es el responsable de la introducción del virus en Italia, a través de un caso índice identificado, con la subsecuente transmisión autóctona a través de los mosquitos *Ae. Albopictus* locales y, en el año 2007, ocasionó un brote en este país<sup>5</sup>. En diciembre de 2013, **se reportó el primer caso de transmisión autóctona en América** proveniente de Saint Martin. Desde entonces, se reportó transmisión viral en 31 países o territorios americanos, incluyendo Estados Unidos, Puerto Rico, República Dominicana, Jamaica, Islas Vírgenes, Aruba, Las Bahamas y Guatemala. Hasta agosto de 2014 se reportaron un total de 576000 casos confirmados en el continente americano<sup>6</sup>.

### 2. Respuesta correcta: d.

La FChv puede causar enfermedad aguda, subaguda y crónica. Luego de un **período de incubación que varía entre 1 a 12 días**, los pacientes infectados presentan una fase inicial (fase aguda) que **se caracteriza con el inicio súbito de fiebre mayor a 39°C** con un patrón continuo o intermitente (presente entre el 75 y 100% de los casos), acompañado de dolores articulares severos (71-100%), mialgias (46-72%) y rash cutáneo (28-77%). Otros síntomas frecuentes incluyen cefaleas (17-74%), adenopatías cervicales o generalizadas, dolor lumbar difuso (34-50%), náuseas (50-69%), vómitos (4-59%), poliartrosis (12-32%), inyección conjuntival o conjuntivitis (3-56%). Otros con menor frecuencia de presentación son fotofobia, diarrea, dolor retro-orbitario, síndrome meníngeo y encefalopatía<sup>5,7</sup>. Típicamente, la fiebre dura hasta una semana. **La artritis suele ser simétrica y compromete al inicio pequeñas articulaciones** de manos, pies, tobillos y muñecas, con edema, gran impotencia funcional y es frecuente la tenosinovitis. Debido al dolor intenso y a la movilidad reducida que esto les genera, es frecuente que permanezcan en cama hasta la mejoría de estos síntomas, que suele ser antes de las dos semanas<sup>7</sup>.

No hay alteraciones de laboratorio hematológicas patognomónicas. En ocasiones puede haber plaquetopenia leve (>100.000/mm<sup>3</sup>), leucopenia y aumento de transaminasas. Además la eritrosedimentación y proteína C reactiva suelen estar elevadas<sup>5</sup>.

**La fase aguda es autolimitada. La mayoría suele resolver de forma completa dentro de los 10 días y sin dejar secuelas.** Sin embargo, algunos pacientes luego de un período de mejoría presentan recaída de los síntomas osteoarticulares con compromiso de articulaciones pequeñas e incluso las más proximales; además pueden presentar depresión y astenia. En algunos esta dolencia resuelve antes de los tres meses (fase subaguda) y en otros se extiende más allá de este tiempo (fase crónica). El porcentaje de personas que evolucionan a la fase subaguda y/o crónica varía ampliamente según los estudios y poblaciones evaluados<sup>5,7</sup>.

Algunos pacientes presentan manifestaciones atípicas de la enfermedad. Éstas podrían producirse en forma directa por el virus, secundario a la respuesta inmune o debido a toxicidad por drogas. Entre ellas se encuentran las manifestaciones neurológicas como la meningoencefalitis (más frecuente en niños), convulsiones, síndrome de Guillain-Barré, síndrome cerebeloso, paresias, plejías y neuropatía periférica. Las manifestaciones oculares incluyen la neuritis óptica, iridociclitis, epiescleritis, retinitis y uveítis. Los síntomas cardiovasculares reportados fueron miocarditis, pericarditis, insuficiencia cardíaca, arritmias e inestabilidad hemodinámica. También se reportó insuficiencia renal aguda, discrasias sanguíneas, neumonía, insuficiencia respiratoria, hepatitis, pancreatitis, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD) e hiperaldosteronismo<sup>5,7</sup>.

Los individuos inmunológicamente vírgenes desarrollan memoria inmunológica que podría generar protección

ante reinfecciones. Entre un 3 y un 28% de pacientes con anticuerpos para el virus CHIKV cursaron infecciones asintomáticas. Las viremias agudas asintomáticas favorecen la diseminación viral<sup>5</sup>.

### 3. Respuesta correcta: a.

En relación al rash cutáneo que puede aparecer durante la fase aguda de la enfermedad, suele presentarse como un **exantema maculopapular morbiliforme**, que comienza habitualmente entre el segundo y cuarto día de iniciada la fiebre y desaparece luego de 3 a 4 días, sin dejar secuelas. Las primeras lesiones suelen aparecer en miembros superiores. Afecta el tronco, extremidades y lóbulos de las orejas y, con menor frecuencia, palmas, plantas y rostro. **Suele cursar en forma asintomática en el 80% de los pacientes**, el restante 20% presenta prurito leve<sup>4</sup>.

El compromiso cutáneo también puede presentarse como eritema difuso que se blanquea con la presión digital. **En niños la presentación vesicopompa es la más frecuente**. Inicia en forma abrupta, dentro de los primeros 4 días de iniciada la fiebre, en miembros inferiores, con distribución posterior a periné, abdomen, tórax y miembros superiores. Suelen tener múltiples lesiones y curan espontáneamente, sin dejar cicatriz. Otras formas publicadas en niños son el exantema morbiliforme, el eritema y la descamación de forma generalizada<sup>4,7</sup>.

En ocasiones se produce hipermelanosis cutánea luego del rash. Se cree que **el mecanismo es por irritación post inflamatoria**. Existen diferentes patrones de hiperpigmentación: centro facial, el freckle-like (símil pecas), pigmentación difusa facial, foliáceo, en forma flagelada y pigmentación de lesiones preexistentes de acné. La hiperpigmentación se produce predominantemente en zonas fotoexpuestas, por lo que se cree que la exposición a RUV podría tener un rol en el patrón de distribución de las lesiones<sup>4,7</sup>. Las lesiones hiperpigmentadas pueden permanecer varios meses luego de la remisión de la FChv, sin que esto implique enfermedad activa.

Otras manifestaciones cutáneas son las lesiones urticariformes, lesiones prurigo símil, descamación e intensa y prolongada xerodermia. Dentro de las más distintivas reportadas, se describen las lesiones agudas símil intertrigo, las úlceras pene-escrotales y perianales. Las úlceras se desarrollan entre las dos y cinco semanas luego del inicio de la fiebre. Suelen ser únicas o escasas (entre 1 y 3 lesiones), en sacabocado o de forma irregular, induradas, con fondo granulante, menores de dos centímetros, rodeadas de eritema y atrofia de la piel circundante. Las mismas resuelven en forma espontánea<sup>4</sup>.

Otras manifestaciones infrecuentes son el linfedema a predominio acral, el eritema nodoso, las lesiones símil eritema multiforme y vasculitis. Además se reportaron casos de exacerbación de dermatosis cutáneas preexistentes como psoriasis, liquen plano, melasma y lepra<sup>8</sup>.

Dentro de las manifestaciones en mucosas, se describen las ulceraciones aftosas, gingivitis, máculas hipopigmentadas en labios, lesiones costrosas, queilitis y pigmentación de mucosas. Las lesiones mucosas tardías, luego del

mes del inicio de la enfermedad, incluyen lesiones hiperpigmentadas, exantema maculopapular, úlceras símil aftas y erupción liquenoide<sup>4,7,9</sup>.

Las manifestaciones ungueales son infrecuentes, describiéndose principalmente hemorragias subungueales.

A diferencia del virus dengue, las manifestaciones hemorrágicas son infrecuentes y, en el caso de presentarse, suelen ser leves como equimosis.

En relación a la transmisión fetal, el mayor riesgo se produce cuando la mujer contrae la infección durante el parto. La tasa de transmisión en ese caso puede alcanzar hasta el 49%, sobre todo en aquellas con altos niveles de viremia. El mecanismo estaría dado por microtransfusiones y la cesárea no previene la infección<sup>5,7</sup>. Los neonatos suelen estar asintomáticos en el momento del nacimiento, desarrollando posteriormente fiebre, irritabilidad, rash, edemas periféricos y compromiso neurológico como meningoencefalitis, lesiones en sustancia blanca, edema cerebral y hemorragias intracraneanas. También presentan complicaciones hemorrágicas, compromiso miocárdico, alteración de la función hepática, trombocitopenia y linfopenia. No existe evidencia de transmisión por leche materna.

Los pacientes con factores de riesgo para presentar formas severas de la enfermedad son los niños, los adultos mayores de 65 años y los pacientes con comorbilidades. Los adultos mayores de 65 años tienen más riesgo de presentar presentaciones atípicas y muerte secundaria a complicaciones. Estos pacientes tienen una mortalidad 50 veces mayor respecto a pacientes menores de 45 años. También se consideran de riesgo a los pacientes con comorbilidades como HTA, DBT, enfermedad coronaria e inmunosuprimidos<sup>3,6</sup>. **La mortalidad total vinculada a CHIKV es menor al 1% y ocurre con mayor frecuencia en adultos**.

### 4. Respuesta correcta: c.

La FChv es causada por un Arbovirus (género *Alphavirus*, familia *Togaviridae*, género *Chikungunya*), siendo los mosquitos del género *Aedes* (*Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*) los vectores responsables de la transmisión del mismo<sup>8</sup>.

La vía de transmisión principal es mediante la picadura del mosquito. Estos suelen picar durante el día y se los considera mosquitos más agresivos que otros, ya que no zumban previo a picar<sup>10</sup>.

Otras formas más raras de transmisión que han sido reportadas son por contacto directo con sangre infectada, transplacentaria y a través del canal de parto<sup>5</sup>.

Existen 2 ciclos de transmisión viral, el ciclo selvático y el ciclo urbano. El primero (animal-mosquito-humano) es el responsable del mantenimiento viral y la reemergencia episódica, siendo los animales selváticos como primates, roedores y aves reservorios del virus. El ciclo urbano (humano-mosquito-humano) es el responsable de los brotes epidémicos, actuando en este caso el hombre como reservorio del virus<sup>10</sup>.

El **vCh consiste en una cadena simple de ácido ribonucleico (ARN)**, de sentido positivo, de 11.8 Kbases de longitud, con 2 marcos abiertos de lectura (Open Read Frames: ORF). El **vCh ingresa a la célula huésped mediante**

**endocitosis mediada por receptor en vesículas revestidas de clatrina.** Se desconoce hasta la fecha el receptor específico responsable de dicha endocitosis. El bajo pH del endosoma provoca la fusión de la membrana del virus con la membrana del endosoma, con la consiguiente liberación del ARN al citoplasma de la célula huésped. Se produce luego la replicación del ARN y la transducción de las proteínas no estructurales (non-structural proteins: nsPs), la cápside y las glicoproteínas, ensamblándose y brotando los vibriones maduros a través de la membrana plasmática de las células huésped<sup>10</sup>. El nivel de colesterol presente en la membrana plasmática de la célula huésped es un factor importante que afecta a la entrada viral a la célula. Se ha demostrado que la depleción de colesterol reduce la infectividad del vCh en un 65%<sup>10</sup>.

**El virus puede infectar distintos tipo celulares: fibroblastos, células epiteliales, células endoteliales, células de origen mieloide y linfóide;** sin embargo, los sitios primarios de infección parecen ser el tejido conectivo asociado al hueso y a las articulaciones, el músculo esquelético y la piel. Otros órganos afectados son el hígado, el bazo y el SNC<sup>10</sup>.

Los alfavirus inhiben la transcripción y la traducción de las células huésped, utilizando la maquinaria celular para la replicación de su propio genoma y para la síntesis de proteínas virales. **El vCh replica a un ritmo acelerado e induce en la célula huésped un efecto citopático**<sup>10</sup>.

En estudios realizados en ratones infectados con vCh, se ha demostrado que el infiltrado inflamatorio que se produce en el sitio de inoculación está constituido sobre todo por monocitos/macrófagos. Animales deplecionados de macrófagos tienen niveles mayores de viremia, lo que pone de manifiesto el papel preponderante de esas células en el control de la infección. Las citoquinas producidas por dichas células (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , etc) contribuyen al desarrollo de la artritis, por lo que se postula que **la infección persistente por el vCh de los macrófagos y fibroblastos presentes en el tejido sinovial, sería la responsable de las manifestaciones articulares persistentes de la enfermedad.** La segunda célula en número presente en el infiltrado inflamatorio de modelos animales (ratones) es el linfocito *natural killer* (NK). Las células dendríticas presentadoras de antígenos también se encuentran formando parte del infiltrado. Los linfocitos, tanto B como T, no parecen participar de la patogenia de la artritis inducida por el vCh. La principal citoquina antiviral producida tanto *in vivo* como *in vitro* es el interferón alfa (IFN $\alpha$ ). Los niveles séricos de esta citoquina son elevados en pacientes infectados con el vCh, lo que explicaría la rápida eliminación del virus de la circulación. Sin embargo, algunos estudios muestran que sus niveles caen después de 12-24 hs de producido el pico de viremia. Los monocitos y los plasmocitos son las principales células productoras de IFN $\alpha$ .

La infección por el vCh suprime la respuesta inmune Th1 y favorece la Th2. Los altos niveles de interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ) e IL-6, sumados a niveles disminuidos de RANTES (*Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted*, conocida también como citoquina quimiotáctica

ligando 5 o CCL5), han sido asociados a una mayor severidad y peor pronóstico de la FChv<sup>10</sup>.

##### 5. Respuestas correcta: a) V, b) V, c) F, d) F, e) F.

**El diagnóstico de FChv debe considerarse en pacientes con antecedentes de viaje reciente a áreas endémicas que presenten inicio súbito de fiebre y poliartalgias**<sup>6</sup>.

Para el diagnóstico de FChv **se utilizan principalmente tres tipos de pruebas de laboratorio: aislamiento del virus, la reacción en cadena de la transcriptasa inversa-polimerasa (RT-PCR), y la serología.** Las muestras son generalmente de suero o sangre, aunque en los casos que presentan manifestaciones neurológicas (meningoencefalitis) se puede utilizar también muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR). No se dispone de información suficiente acerca de la detección del virus por aislamiento o RT-PCR a partir de tejidos u órganos. **Por lo cual no se estudia de rutina en las biopsias de piel.** Sin embargo, en casos mortales con alto índice de sospecha, la detección de virus se puede intentar en muestras disponibles<sup>7</sup>.

La selección de la prueba de laboratorio adecuada se basa en el tipo de muestra obtenida (humana o mosquitos recolectados) y en el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la recolección de la muestra (en el caso de las muestras humanas)<sup>7</sup>.

El vCh se puede aislar tanto de mosquitos como del suero de pacientes obtenido durante la etapa aguda de la enfermedad (es decir, como máximo 8 días después de iniciado los síntomas). El vCh producirá un efecto citopático típico luego de un período de tres días desde la inoculación, en una variedad de líneas celulares (Vero, BHK-21, etc). El aislamiento del virus se debe confirmar mediante inmunofluorescencia directa (IFD) utilizando un suero específico con anticuerpos anti-vCh, o mediante RT-PCR del sobrenadante del cultivo celular. En cuanto a la bioseguridad, el aislamiento del virus sólo debe realizarse en laboratorio de nivel 3 o 4, para evitar el riesgo de transmisión viral<sup>7</sup>.

Tanto el suero o la sangre de los pacientes, como las muestras del aislamiento viral, pueden ser utilizados para la detección de ARN del vCh mediante RT-PCR<sup>6</sup>.

Para el diagnóstico serológico de FChv, el suero de los pacientes debe ser analizado mediante ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) y la prueba de neutralización de reducción de placas (PRNP), dado que existe reactividad cruzada entre el ELISA para Inmunoglobulina M (IgM) anti vCh y el ELISA para IgM contra algunos virus de la familia Semliki Forest. Frente a un paciente con alta sospecha de FChv, cuyo resultado de ELISA para IgM fue negativo, debe extraerse una muestra sanguínea después del día 10-14 desde el inicio de los síntomas, dado que tanto la **IgM como la PRNP pueden ser positivas recién luego de la primera semana de la enfermedad**<sup>7</sup>. Se recomienda realizar pruebas de ELISA para detectar IgM e IgG anti vCh y RT-PCR para detección del ARN viral en las muestras sanguíneas obtenidas durante la primera semana después de la aparición de los síntomas<sup>7</sup>.

El siguiente cuadro resume los resultados de las muestras obtenidas durante distintas etapas de la infección<sup>7</sup>:

Días desde inicio de los síntomas	Identificación viral	Pruebas de anticuerpos
Día 1-3	RT-PCR: Positiva Aislamiento viral: Positivo	IgM: Negativo PRNP: Negativo
Día 4-8	RT-PCR: Positiva Aislamiento viral: Negativo	IgM: Positiva PRNP: Negativo
Después del día 8	RT-PCR: Negativa Aislamiento viral: Negativo	IgM: Positiva PRNP: Positiva

## 6. Respuesta correcta: c.

El estudio histológico de las lesiones hiperpigmentadas evidencia una capa basal sin alteraciones, con hipermelanosis difusa de toda la epidermis. Si bien en la dermis no se encuentra incontinencia de pigmento, se puede observar un leve infiltrado linfocitario perivascular<sup>9</sup>. En las lesiones tipo aftas o úlceras y en las vasculíticas, se observa un infiltrado inflamatorio perivascular más importante y alteraciones en el endotelio vascular sugestivas de una vasculitis desencadenada por acción viral<sup>9</sup>. En cuanto a las lesiones vesico-ampollares, la lesión parece ser clínicamente intraepidérmica (sugestiva de lesión epidérmica directa del virus), pero no existen estudios histopatológicos que lo confirmen<sup>9</sup>. En la biopsia de piel obtenida de un paciente con una erupción tipo liquenoide, se observó en la dermis un infiltrado linfocitario perivascular y focal a nivel de la unión dermo-epidérmica<sup>9</sup>.

Los diagnósticos diferenciales varían de acuerdo al lugar de residencia, los viajes realizados y la exposición a picaduras de insecto. El principal diagnóstico diferencial de la FChv es la infección por el virus Dengue (vD), dado que comparten manifestaciones clínicas similares, coexisten en ciertas localizaciones geográficas, comparten el mismo vector y, ocasionalmente, pueden infectar concomitantemente al mismo individuo. La FChv provoca con mayor frecuencia fiebre alta (mayor a 39°C), artralgias severas y discapacitantes, artritis, erupción cutánea y linfopenia. El vD causa con más frecuencia neutropenia, trombocitopenia, hemorragias, shock y muerte<sup>6</sup>. Otros diagnósticos diferenciales son infección por malaria (provoca fiebre cíclica y alteraciones en la conciencia), rickettsia, leptospirosis, rubeola, paperas, estreptococo del grupo A, enterovirus, adenovirus, hepatitis B, HIV (síndrome retroviral agudo) y otras enfermedades infecciosas causadas por alfavirus (Mayaro, Ross River, Barmah Forest, o'nyong-nyong y virus Sindbis)<sup>2,6</sup>. Dentro de los diagnósticos diferenciales no infectológicos se deben considerar a la artritis postinfecciosa (incluida la fiebre reumática), enfermedad de Kawasaki, síndrome del shock tóxico, farmacodermias y las enfermedades reumatológicas (artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, etc)<sup>2,6</sup>. La hipermelanosis del rostro puede confundirse con melasma y las lesiones vesico-ampollares orales y genitales deben diferenciarse de las presentes en la enfermedad de Behcet y en las enfermedades de transmisión sexual (sífilis principalmente)<sup>2</sup>.

## 7. Respuesta correcta: c.

Debido a que actualmente no existe un tratamiento antiviral específico y a que la mayoría presenta una resolución espontánea dentro de las dos primeras semanas, el manejo terapéutico principalmente consiste en realizar medidas de soporte, tratamiento sintomático de las manifestaciones clínicas, medidas de control y prevención en áreas vulnerables<sup>11</sup>.

Dada la evolución benigna y resolución espontánea en la mayoría de los casos el manejo terapéutico suele ser ambulatorio. En caso de ser un paciente añoso y/o con comorbilidades, neonatos, presentación de alguna complicación como plaquetopenia, encefalitis, deshidratación, será necesaria la internación para un control más estricto y manejo clínico adecuado<sup>7</sup>.

En la etapa inicial de la enfermedad se recomienda el uso de acetanomifeno (paracetamol) para aliviar la fiebre y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) para los síntomas articulares y musculoesqueléticos. No se recomienda el uso de aspirina por el mayor riesgo de sangrados gastrointestinales y en menores de 12 años por el riesgo de síndrome de Reye. En los casos de intenso dolor se puede asociar opiáceos como la morfina. Es importante además asegurar un adecuado aporte de líquidos<sup>7</sup>.

Se puede usar un curso corto de corticoides por vía sistémica para mejorar la artritis, particularmente aquellas formas severas<sup>12,13</sup>. En un estudio llevado a cabo en el sur de la India durante la epidemia de 2007, se evidenció que el uso combinado de corticoides a dosis bajas (10 mg/día de prednisolona) asociado a un AINES es el mejor régimen para tratar a los pacientes con artritis durante la etapa aguda de la infección<sup>14</sup>. Por otro lado, el uso de corticoides sistémicos a dosis altas podría ser beneficioso en caso de compromiso neurológico (ejemplo: neuritis óptica, encefalitis)<sup>15,16</sup>; pero debido a que no hay estudios bien diseñados que evalúen el uso de corticoides a altas dosis, se deberá sopesar en cada caso el riesgo/beneficio de este tratamiento.

El uso de cloroquina es controvertido. Si bien Khan et ál.<sup>17</sup> demostraron en células Vero que la cloroquina tiene efectos antivirales contra el vCh, los estudios clínicos<sup>18-20</sup> no demostraron una diferencia significativa en la mejoría de la artralgia tanto aguda como crónica, ni de los niveles de viremia, entre el grupo con cloroquina comparado con el grupo placebo. Por lo tanto, faltan más estudios para valorar el beneficio real de esta droga en la FChv.

Algunos pacientes persisten con compromiso osteoarticular meses e incluso años después de la enfermedad aguda. En ellos es necesario una evaluación, seguimiento y tratamiento por reumatología. Se han propuesto algunas condiciones que marcarían un mayor riesgo de padecer compromiso osteoarticular crónico, como por ejemplo la duración más prolongada de la fase aguda (mayor a 3 semanas), una carga viral alta de más de  $10^{10}$  partículas virales por mililitro de sangre y mayores de 60 años.

Para el manejo del dolor y de la artritis persistente en estos pacientes se puede utilizar AINES, corticoides intralesionales, tópicos y/o un curso corto de corticoides sistémicos, e incluso los inmunosupresores como el metotrexato a dosis bajas (10 a 20 mg/semana) y la sulfasalazina<sup>21</sup>.

Dentro de los AINES, los inhibidores de la COX II se prefieren para el tratamiento del compromiso osteoarticular crónico, debido a su mejor perfil de seguridad con menor riesgo de hemorragias gastrointestinales y eficacia comparable con los AINES convencionales.

### 8. Respuesta correcta: a) V, b) V, c) F, d) V, e) F.

En relación a las **manifestaciones mucocutáneas, que también suelen ser autolimitadas, el tratamiento consiste principalmente en medidas de soporte**. Antihistamínicos para el prurito, emolientes en caso de xerosis y descamación. Para disminuir el riesgo de hiperpigmentación se debe recomendar protección solar y, ante la presencia de la misma, el **tratamiento con cremas despigmentantes como ácido kójico o hidroquinona con o sin un curso corto de corticoide tópico de baja potencia**, pueden ser efectivos.

En las ulceraciones pene-escrotales y en las zonas intertriginosas se deberá asegurar una adecuada antisepsia local y el uso de antimicrobianos tópicos y/o sistémicos para evitar la sobreinfección bacteriana. Éstas suelen curar dentro de los diez días de manera espontánea. En los casos de lesiones vesicoampollares en niños o vasculitis en los adultos, existen reportes que muestran una buena respuesta al tratamiento con corticoides sistémicos, con resolución del cuadro dentro de las dos semanas.

Con respecto a los agentes antivirales, en la actualidad ninguno está disponible y todos se encuentran en fase de investigación. La mayoría actúa mediante la inhibición de enzimas o proteínas virales, impidiendo la entrada del virus a nivel celular, alterando la maduración, inhibiendo la replicación o mediante el aumento de la respuesta inmunitaria del huésped.

La mayoría de los estudios realizados son in vitro o en modelos animales como ratones o primates no humanos<sup>22</sup>, excepto el trabajo de Ravichandran et ál, donde se evaluó la eficacia de la **ribavirina en 10 pacientes con síntomas osteoarticulares persistentes comparados contra un grupo control**<sup>23</sup>. Si bien el resultado mostró una mejoría significativa y más rápida en los pacientes con ribavirina, se necesitan más estudios con mayor población para confirmar estos hallazgos.

La ribavirina ha mostrado in vitro actuar mediante la inhibición de la enzima inositol monofosfato deshidrogenasa (IMPD) lo que interfiere con la polimerasa viral y la replicación del CHV<sup>24</sup>. La 6-azauridine y el Harringtonine se interponen también con la multiplicación del virus. La última droga, además, tiene la ventaja de generar una menor citotoxicidad en el huésped y mayor potencia contra la cepa portadora de la mutación E1 A226V. Esta mutación le confiere al virus mayor agresividad y capacidad de transmisión a través del vector *Ae. Albopictus*.

Una de las drogas que actúa sobre la respuesta inmunitaria es el interferón alfa 2b (IFNalfa2b) el cual disminuye el efecto citopático en las células Vero y reduce los niveles de la viremia. Además se ha propuesto que la asociación de **ribavirina más IFNalfa 2b podría tener un efecto antiviral sinérgico**<sup>25</sup>. Otras drogas en fase de investigación son el arbidol, el 2'5'oligoadenylato sintetasa (OAS3), ARN pequeño de interferencia (siARN y shARN) y el viperin, entre otras.

Con respecto a la profilaxis de esta enfermedad, **actualmente no existen vacunas contra la infección por el Chv**. Debido a que se trata de una enfermedad infecciosa que se transmite a través de mosquitos, las medidas preventivas son cruciales para disminuir la diseminación del virus. Por un lado, las personas infectadas, principalmente durante la primera semana, deberán evitar ser picadas por los vectores a fin de disminuir el contagio a mosquitos vírgenes de infección; y, por otro lado, las personas sanas también deberán tener los mismos cuidados para no adquirir la infección. Para ello, en áreas endémicas o durante una epidemia, será necesario el uso de mosquiteros, repelentes y cubrir la mayor cantidad de la superficie corporal con vestimenta durante las 24 hs, debido a que los mosquitos no solamente pican durante el día sino también pueden hacerlo por la noche ante la presencia de luz artificial<sup>7</sup>. Además se deberán evitar los depósitos de agua estancada, sitios donde se reproducen los vectores, como ser floreros, canaletas, etc, tanto a nivel domiciliario como a sus alrededores.

## CONCLUSIONES

- La FChv es una enfermedad infecciosa causada por un virus ARN del género Arbovirus de la familia de *Togaviridae*.
- Afecta con igual frecuencia a niños y adultos y no varía según el género.
- Predomina en áreas con climas tropicales y subtropicales.
- El tiempo de incubación varía entre 1 a 12 días. Las manifestaciones clínicas predominantes son fiebre alta, poliartalgias y rash cutáneo.

- La principal vía de transmisión es a través de la picadura del mosquito *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*.
- El virus replica en el citoplasma de las células de huésped, siendo los macrófagos las más relevantes para el control de la infección.
- El diagnóstico se confirma mediante PCT-RT, aislamiento del virus y/o serología realizada en suero o LCR.
- El principal diagnóstico diferencial es el dengue. Otros son la malaria, la leptospirosis, otras infecciones virales agudas, la fiebre reumática, la artritis reumatóides, etc.
- No existe tratamiento antiviral ni vacunas específicas.
- El tratamiento se basa en medidas de soporte, de prevención y tratamiento sintomático.

## ► BIBLIOGRAFÍA

- Mohan, A.; Kiran, D.H.; Manohar, I.C.; Kumar, D.P.: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of Chikungunya fever: lessons learned from the re-emerging epidemic. **Indian J Dermatol** 2010; 55: 54-63.
- Bandyopadhyay, D.; Ghosh, S.K.: Mucocutaneous manifestations of Chikungunya fever. **Indian J Dermatol** 2010; 55: 64-67.
- Morens, D.M.; Fauci, A.S.: Chikungunya at the door — déjà vu all over again? **N Engl J Med** 2014; 371: 885-887.
- Chretien, J.P.; Linthicum, K.J.: Chikungunya in Europe: what's next? **Lancet** 2007; 370(9602):1805-1806.
- Staples, J.E.; Breiman, R.F.; Powers, A.M.: Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. **Clin Infect Dis** 2009; 49: 942-948.
- Staples, J.E.; Fischer, M.: Chikungunya virus in the Americas: what a vectorborne pathogen can do. **N Engl J Med** 2014; 371:887-889.
- Chikungunya (CDC Yellow Book), Guidelines for Preparedness and Response for Chikungunya Virus Introduction in the Americas. *Notes from the Field: Chikungunya Virus Spreads in the Americas - Caribbean and South America, 2013–2014*. June 6, 2014/63(22); 500-501.
- Inamadra, A.C.; Palit, A.; Sampagavi, S.S.; Raughunath, S.; Deshmukh, N.S.: Cutaneous manifestations of chikungunya fever: observations made during a recent outbreak in south India. **Int J Dermatol** 2008; 47: 154-159.
- Bhal, R.M.; Rai, Y.; Ramesh, A.; Nandakishore, B.; Sukumar, D.; Martis, J.; Kamath, G.H.: Mucocutaneous manifestations of Chikungunya Fever: a study from epidemic in coastal Karnataka. **Indian J Dermatol** 2011; 56: 290-294.
- Singh, S.K.; Unni, S.K.: Chikungunya virus: host pathogen interaction. **Rev Med Virol** 2011; 21: 78-88.
- Lumsden, W.H.R.: An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53: II. General description and epidemiology. **Trans R Soc Trop Med Hyg** 1955; 49: 33-57.
- Staikowsky, F.; Le Roux, K.; Schuffenecker, I.; Laurent, P.; Grivard, P.; Develay, A.; Michault, A.: Retrospective survey of Chikungunya disease in Réunion Island hospital staff. **Epidemiol Infect** 2008; 136: 196-206.
- Mylonas, A.D.; Harley, D.; Purdie, D.M.; Pandeya, N.; Vecchio, P.C.; Farmer, J.F.; Suhrbier, A.: Corticosteroid therapy in an alpha-viral arthritis. **J Clin Rheumatol** 2004; 10: 326-30.
- Padmakumar, B.; Jayan, J.B.; Menon, R.M.R.; Krishnankutty, B.; Payippallil, R.; Nisha, R.S.: Comparative evaluation of four therapeutic regimens in Chikungunya arthritis: a prospective randomized parallel-group study. **Indian J Rheumatol** 2008; 3: 94-101.
- Gauri, L.A.; Ranwa, B.L.; Nagar, K.; Vyas, A.; Fatima, Q.: Post Chikungunya brain stem encephalitis. **J Assoc Physicians India** 2012; 4: 68-69.
- Rose, N.; Anoop, T.M.; John, A.P.; Jabbar, P.K.; George, K.C.: Acute optic neuritis following infection with Chikungunya virus in southern rural India. **Int J Infect Dis** 2011; 15: 147-150.
- Khan, M.; Santhosh, S.R.; Tiwari, M.; Lakshmana Rao, P.V.; Parida, M.: Assessment of in vitro prophylactic and therapeutic efficacy of chloroquine against Chikungunya virus in Vero cells. **J Medical Virol** 2010; 5: 817-824.
- De Lamballerie, X.; Boisson, V.; Reynier, J.C.; Enault, S.; Charrel, R.N.; Flahault, A.; Roques, P.; Le Grand, R.: On Chikungunya acute infection and chloroquine treatment. **Vector Borne and Zoonotic Dis** 2008; 6: 837-839.
- Savarino, A.; Cauda, R.; Cassone, A.: On the use of chloroquine of Chikungunya. **Lancet Infect Dis** 2007; 10: 633.
- Chopra, A.; Saluja, M.; Venugopalan, A.: Effectiveness of chloroquine and inflammatory cytokine response in patients with early persistent musculoskeletal pain and arthritis following Chikungunya virus infection. **Arthritis Rheumatol** 2014; 2: 319-326.
- Ganu, M.A.; Ganu, A.S.: Post-Chikungunya chronic arthritis-our experience with DMARDs over two year follow up. **J Assoc Physicians India** 2011; 2: 83-86.
- Parashar, D.; Cherian, S.: Antiviral perspectives for Chikungunya virus. **Biomed Res Int** 2014; 2014: 631642.
- Ravichandran, R.; Manian, M.: Rivabirin therapy for Chikungunya arthritis. **J Infect Develop Ctries** 2008; 2: 140-142.
- Leyssen, P.; De Clercq, E.; Neyts, J.: The anti-yellow fever virus activity of rivabirin is independent of error-prone replication. **Mol Pharmacol** 2006; 4: 1461-1467.
- Briolant, S.; Garin, D.; Scaramozzino, N.; Jouan, A.; Crance, J.M.: In vitro inhibition of Chikungunya and Semliki Forest viruses replication by antiviral compounds: synergistic effect of interferon alfa and rivabirin combination. **Antiviral Research** 2004; 2: 111-117.