



Editorial

Chikungunya una y otra vez: lecciones aprendidas del paciente al laboratorio



Chikungunya again and again: lessons learned from bedside to bench

Juan C. Rueda^{a,b,*}, Ana M. Santos^b y John Londoño^{b,c}

^a Doctorado en Biociencias, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

^b Grupo de Espondiloartropatías, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

^c Departamento de Reumatología, Hospital Miliar Central, Bogotá, Colombia

El virus de chikungunya (VCHIK) es un alfavirus perteneciente a la familia *Togaviridae*, miembro del complejo antigénico del virus del Bosque Semliki, que junto con otros alfavirus (O'nyong-nyong, Mayaro y Ross River) causa artropatía aguda en humanos¹. Es transmitido inicialmente por el mosquito *Aedes (Ae) aegypti* y después de la epidemia de 2006 en La Reunión por *Ae albopictus*, gracias a una mutación adaptativa de alanina por valina en la posición 226 del genoma de su glucoproteína de membrana E1 (A226V)^{2,3}. Estudios filogenéticos han encontrado que el VCHIK se originó en África, hace más de 500 años, determinando que un linaje común divergía en dos ramas llamadas África occidental (WA de sus siglas en inglés) y África Oriental/Central/Sudáfrica (ECSA de sus siglas en inglés)¹. Mientras que el linaje ECSA se extendió fuera de África causando múltiples epidemias urbanas en Asia hace casi 150 años, el linaje WA mantuvo brotes locales en África a través de la transmisión enzoótica⁴. Fue en Asia donde el linaje ECSA siguió circulando y evolucionando hacia un genotipo separado llamado linaje asiático. A principios de 2000, el linaje ECSA llegó a Kenia y desde allí se expandió a las islas del Océano Índico, India y el sudeste asiático, creando una epidemia sin precedentes y nuevamente evolucionando hacia un nuevo linaje con la mutación A226V (linaje del Océano Índico) antes mencionada⁵. Durante la última década,

el VCHIK continuó causando epidemias en las islas del Pacífico, el subcontinente indio, Oceanía y el sudeste asiático^{6–8}. Finalmente, en 2013 el linaje asiático llegó al hemisferio occidental con los primeros casos autóctonos reportados en la isla de San Martín⁹. A partir de ahí, el virus se propagó rápidamente por todo el Caribe, América Central y del Sur, afectando a 42 países en 2015¹⁰.

La picadura de mosquito de un paciente infectado con viremia es donde comienza inicialmente la transmisión¹¹. El virus se replica durante unos días, antes de poder ser transmitido a otra persona¹². Tras la picadura del mosquito, el virus debido al tropismo celular infecta los fibroblastos en la dermis y los macrófagos, después de un período de incubación de 3 a 7 días, desde donde se disemina a través de los vasos linfáticos y el torrente sanguíneo a las células de la cápsula articular, muscular, epitelial y endotelial¹¹. El virus se replica provocando viremia, fiebre, erupción cutánea, mialgia, artralgia y artritis¹³. En este punto, se establece la fase aguda, que dura aproximadamente 2 semanas y se caracteriza por la aparición de inmunoglobulina tipo M (que persiste durante semanas hasta 3 meses) seguida de la producción de inmunoglobulina tipo G, que proporcionará inmunidad antiviral durante años^{2,11,13}. Después de la fase aguda, la infección por VCHIK puede progresar a una etapa crónica donde los síntomas reumáticos pueden durar por varios meses o inclusive años¹³. Múltiples estudios han demostrado el papel fundamental de las citoquinas en la inmunopatogénesis de la infección y de la interacción del virus con el huésped. Un metaanálisis reveló

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juan.rueda@unisabana.edu.co (J.C. Rueda).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2019.11.004>

la elevación significativa de múltiples mediadores inmunes en pacientes con VCHIK durante la fase aguda de la enfermedad, al compararlos con controles sanos, en múltiples cohortes independientes de diferentes ubicaciones geográficas, dentro de las que se destaca la interleuquina 6 (IL-6)¹⁴. Esta misma ya ha sido evaluada en pacientes crónicos y ha sido postulada como la fuerza impulsora de la artropatía por VCHIK¹⁵.

En agosto de 2014, el VCHIK llegó por primera vez al norte de Colombia, causando 106.763 casos reportados en el primer año y abarcando todo el territorio (32 departamentos estatales) con *Ae aegypti* como el único vector, ya que el linaje asiático es el único genotipo descrito actualizado en nuestro país¹⁶⁻²³. Específicamente, los primeros casos autóctonos de infección por VCHIK notificados al Ministerio de Salud de Colombia fueron del municipio de Mahates, una ciudad ubicada en el departamento de Bolívar; un territorio en la región del Caribe, limitando con el noroeste del mar Caribe (Océano Atlántico) de Colombia¹⁶. Según las estadísticas de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), Colombia está en el tercer lugar de casos acumulados en las Américas, con 294.831 casos, después de República Dominicana con 539.362 y Brasil con 773.010 casos²⁴. A finales del 2015, el Ministerio de Salud de Colombia declaró el fin de la epidemia; sin embargo, los casos se han continuado reportando hasta ahora, con informes de 346 casos notificados en la semana epidemiológica 44 de 2019 en Colombia (381 clínicamente confirmados, 46 confirmados por laboratorio y 52 casos sospechosos), inclusive por encima de los casos confirmados clínicamente y por laboratorio de infección por Zika (272 y 11, respectivamente)²⁵⁻²⁸.

Es por estas razones que el artículo publicado en el presente número de la Revista Colombiana de Reumatología cobra tanta relevancia. Los resultados de los autores permiten conocer las características de la enfermedad en nuestra población, tanto en su fase aguda como a los 9 meses de la infección, demostrando el compromiso funcional y de calidad de vida. Los autores también demuestran la importancia de la IL-6 en la inmunopatogénesis en la cronicidad de la enfermedad, planteando la posibilidad de utilizarla como biomarcador de cronicidad. Adicionalmente evidencian porcentajes bajos de positividad en factor reumatoide y anti-CCP, confirmando la hipótesis que sugiere que el linaje asiático (hasta el momento el único aislado en nuestro país) se asocia a presentaciones menos agresivas de la enfermedad con menor cronicidad²⁹.

Con los interrogantes planteados a raíz de la presente investigación, se abre el camino para futuras investigaciones en la población colombiana con manifestaciones crónicas de la enfermedad, y así llenar los vacíos en la interacción de este patógeno con el huésped.

BIBLIOGRAFÍA

1. Powers AM, Brault AC, Tesh RB, Weaver SC. Re-emergence of chikungunya and o'nyong-nyong viruses: Evidence for distinct geographical lineages and distant evolutionary relationships. *J Gen Virol.* 2000;81:471-9, <http://dx.doi.org/10.1099/0022-1317-81-2-471>.
2. Thiberville S-D, Moyer N, Dupuis-Maguiraga L, Nougairède A, Gould E, Roques AP, et al. Chikungunya fever: Epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Res.* 2013;99:345-70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.06.009>.
3. Tsetsarkin KA, Vanlandingham DL, McGee CE, Higgs S. A single mutation in Chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. *PLoS Pathog.* 2007;3:1895-906, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.0030201>.
4. Xavier-Carvalho C, Cezar RD, da S, Freire NM, Vasconcelos CMMde, Solorzano VEF, de Toledo-Pinto TG, et al. Association of rs1285933 single nucleotide polymorphism in CLEC5A gene with dengue severity and its functional effects. *Hum Immunol.* 2017;78:649-56, <http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2017.07.013>.
5. Njenga MK, Nderitu L, Ledermann JP, Ndirangu A, Logue CH, Kelly CHL, et al. Tracking epidemic Chikungunya virus into the Indian Ocean from East Africa. *J Gen Virol.* 2008;89:2754-60, <http://dx.doi.org/10.1099/vir.0.2008/005413-0>.
6. Hapuarachchi HC, Bandara KBAT, Sumanadasa SDM, Hapugoda MD, Lai YL, Lee KS, et al. Re-emergence of Chikungunya virus in South-east Asia: Virological evidence from Sri Lanka and Singapore. *J Gen Virol.* 2010;91:1067-76, <http://dx.doi.org/10.1099/vir.0.015743-0>.
7. Nhan TX, Musso D. The burden of chikungunya in the Pacific. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:e47-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.02.018>.
8. Dupont-Rouzeyrol M, Caro V, Guillaumot L, Vazeille M, D'Ortenzio E, Thiberge J-M, et al. Chikungunya Virus and the Mosquito Vector *Aedes aegypti* in New Caledonia (South Pacific Region). *Vector-Borne Zoonotic Dis.* 2012;12:1036-41, <http://dx.doi.org/10.1089/vbz.2011.0937>.
9. Cassadou S, Boucau S, Petit-Sinturel M, Huc P, Leparç-Goffart I, Ledrans M. Emergence of chikungunya fever on the French side of Saint Martin island. October to December 2013. *Eurosurveillance.* 2014;19, <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.13.20752>.
10. The Pan American Health Organization. Number of Reported Cases of Chikungunya Fever in the Americas, by Country or Territory Cumulative cases (Updated 15 May 2015) Data source?: Cases reported by IHR NFPS to PAHO /WHO and /or through Member States websites or official news publication 2015;2015:2048.
11. Silva LA, Dermody TS. Chikungunya virus: Epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies. *J Clin Invest.* 2017;127:737-49, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI84417>.
12. Hua C, Combe B. Chikungunya Virus-Associated Disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19:69, <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-017-0694-0>.
13. Vu DM, Jungkind D, LaBeaud AD. Chikungunya Virus. *Clin Lab Med.* 2017;37:371-82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2017.01.008>.
14. Teng T-S, Kam Y-W, Lee B, Hapuarachchi HC, Wimal A, Ng L-CFP, et al. A Systematic Meta-analysis of Immune Signatures in Patients With Acute Chikungunya Virus Infection. *J Infect Dis.* 2015;211:1925-35, <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiv049>.
15. Hoarau J-JJ, Jaffar Bandjee MC, Krejbich Trotot P, Das T, Li-Pat-Yuen G, Dassa B, et al. Persistent Chronic Inflammation and Infection by Chikungunya Arthritogenic Alphavirus in Spite of a Robust Host Immune Response. *J Immunol.* 2010;184:5914-27, <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.0900255>.
16. Campo Carey AR, Benavides Ocampo M, Martínez Durán ME, Caro Núñez OA, Gómez Amaya JA, Nieto Sánchez DL, et al. Brote de chikungunya en el municipio de Mahates Bolívar, 2014. *IQEN Inf Quinc Epidemiológico Nac.* 2014;19:342-67.
17. Padilla JC, Lizarazo FE, Murillo OL, Mendigaña FA, Pachón E, Vera MJ. Epidemiología de las principales enfermedades

1. Powers AM, Brault AC, Tesh RB, Weaver SC. Re-emergence of chikungunya and o'nyong-nyong viruses: Evidence for distinct geographical lineages and distant evolutionary relationships. *J Gen Virol.* 2000;81:471-9, <http://dx.doi.org/10.1099/0022-1317-81-2-471>.

2. Thiberville S-D, Moyer N, Dupuis-Maguiraga L, Nougairède A, Gould E, Roques AP, et al. Chikungunya fever: Epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Res.*

- transmitidas por vectores en Colombia, 1990-2016. *Biomédica*. 2017;37:27, <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i0.3769>.
18. Pacheco Ó, Martínez M, Alarcón Á, Bonilla M, Caycedo A, Valbuena T, et al. Estimation of underreporting of Chikungunya virus infection cases in Girardot. Colombia, from November, 2014, to May, 2015. *Biomédica*. 2017;37:507, <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i4.3370>.
 19. Salas Botero D. Informe Final del Evento Chikungunya. Colombia 2014. *Inst Nac Salud*. 2014:1-18, <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Chikungunya2014.pdf>.
 20. Salas Botero D. Informe Final del Evento Chikungunya. Colombia 2015. *Inst Nac Salud*. 2015:1-19, <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Chikungunya2015.pdf>.
 21. Mattar S, Miranda J, Pinzon H, Tique V, Bolaños A, Aponte J, et al. Outbreak of chikungunya virus in the north caribbean area of colombia: Clinical presentation and phylogenetic analysis. *J Infect Dev Ctries*. 2015;9:1126-32, <http://dx.doi.org/10.3855/jidc.6670>.
 22. Laiton-Donato K, Usme-Ciro JA, Rico A, Pardo L, Martínez C, Salas D, et al. Análisis filogenético del virus del chikungunya en Colombia: evidencia de selección purificadora en el gen E1. *Biomédica*. 2015;36:25, <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i0.2990>.
 23. Rodas JD, Kautz T, Camacho E, Paternina L, Guzmán H, Díaz FJ, et al. Genetic characterization of northwestern Colombian chikungunya virus strains from the 2014-2015 epidemic. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;95:639-46, <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.16-0091>.
 24. The Pan American Health Organization. Cumulative Cases of Chikungunya by country in the Americas December 2013 - December 2017. PAHO 2017. <http://ais.paho.org/hip/viz/ed.chikungunya.amro.asp>.
 25. Pinilla Farias A. Informe del Evento Chikungunya Periodo Epidemiológico XIII. Colombia 2016. *Inst Nac Salud*. 2016:1-18, <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Chikungunya2016.pdf#search=chikungunya>.
 26. Rodríguez Reyes AJ. Informe Evento Chikungunya Colombia a Periodo Epidemiológico IV de 2018. *Inst Nac Salud*. 2018:1-3, <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/CHIKUNGUNYA PE IV 2018.pdf#search=chikungunya>.
 27. Rodríguez Reyes AJ. Informe del Evento Chikungunya. Colombia 2017. *Inst Nac Salud*. 2017:1-14, <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/CHIKUNGUNYA 2017.pdf#search=chikungunya>.
 28. Instituto Nacional de Salud. Semana epidemiológica 44. 2019.
 29. Suhrbier A. Rheumatic manifestations of chikungunya: emerging concepts and interventions. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15:597-611, <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-019-0276-9>.