

Estado en el mundo | 13 ABR 15

Enfermedad por virus Chikungunya

Propagación mundial de una enfermedad transmitida por mosquitos. Una revisión para el médico práctico, ¿qué hay que saber?



Autor: Scott C. Weaver, Marc Lecuit Fuente: New England Journal of Medicine 2015;372:1231-9. [Chikungunya Virus and the Global Spread of a Mosquito-Borne Disease](#)

*Foto OMS

El virus Chikungunya ocasiona una enfermedad febril aguda que generalmente se acompaña de artralgias graves y se encuentra en expansión.

El virus Chikungunya es un alfa virus transmitido por mosquitos; su nombre proviene de una palabra makonde que describe la postura inclinada de las personas debido a artralgias graves, una característica de la enfermedad.



El virus de esta enfermedad se aisló por primera vez después de una epidemia en 1952-53, en la actual Tanzania. Posteriormente, durante las décadas de 1950 y 1960, hubo brotes en Asia.

Al igual que los alfa virus relacionados que se encuentran en Australia y otras partes de Oceanía y América del Sur, el virus Chikungunya provoca una enfermedad febril aguda que generalmente se acompaña de artralgias graves.

Los alfa virus tienen un genoma con ARN mono catenario de sentido positivo, de aproximadamente 11,5 kb de longitud que codifica 4 proteínas no estructurales y 3 proteínas estructurales principales: la cápside y 2 glicoproteínas de la envoltura de la cápside, E1 y E2, que forman picos en la superficie del virión. La E2 se une a receptores celulares desconocidos y entra en la célula por endocitosis mientras que la E1 incluye un péptido de fusión, que expuesto a un pH bajo en los endosomas inicia la liberación de la nucleocápside en el citoplasma de la célula huésped.

Historia y orígenes del virus Chikungunya

El virus chikungunya circula en las regiones boscosas del África subsahariana en ciclos de transmisión ancestrales que involucran huéspedes primates no humanos y como vectores a mosquitos arbóreos. Los estudios filogenéticos indican que en muchas ocasiones se han establecido ciclos de transmisión urbanos, a partir de cepas que circulan en la mitad oriental de África, en huéspedes primates no humanos. Estas instancias de aparición y propagación más allá de África pueden haber comenzado ya en el Siglo XVIII, cuando los barcos transportaban el virus Chikungunya junto con seres humanos y los mosquitos *Aedes aegypti*, en una cantidad suficiente como para que el virus circulara por el barco hasta alcanzar los depósitos de agua, facilitado su propagación.

La primera aparición del virus en el ciclo urbano durante la era científica moderna se produjo entre 1879 y 1956, cuando un miembro del linaje enzoótico del este, centro y sur de África (ECSA) se introdujo en Asia; los datos actualmente disponibles sobre las cepas del virus chikungunya y sus secuencias no aclaran si esta introducción asiática se produjo en el siglo XIX o más recientemente. Esta cepa epidémica, llamada linaje asiático, ocasionó brotes en la India y el sudeste asiático y continúa circulando en esta última región.

En 2004, comenzó un brote en la costa de Kenia producido por otro linaje progenitor ECSA y se extendió a varias islas del Océano Índico y la India, donde los brotes epidémicos afectaron a millones de personas.

Posteriormente, las personas infectadas que viajaban en avión llegaron a Europa, Asia y las Américas, y comenzó la transmisión local en Italia, ciudades francesas y muchos países de Sur y sudeste asiático.

La magnitud sin precedentes de estos brotes fue probablemente influenciada por varios factores:

- a) la profusión de viajes en avión, lo que permitió la propagación rápida.
- b) la falta de exposición previa de las poblaciones humanas en la cuenca del Océano Índico y el sur de Asia.
- c) una mayor urbanización en la mayoría de los trópicos, con ciudades de muy densa población humana y de mosquitos.
- d) la invasión de 1985 de *A. albopictus*, el (mosquito que ahora sirve como segundo vector del virus Chikungunya (además del *A. aegypti*) desde su Asia natal hasta las islas de la cuenca del Océano Índico, África y el sur de Europa.

Esta invasión facilitada por el aumento del comercio mundial y una serie de mutaciones adaptativas en las cepas del nuevo linaje del virus en el Océano Índico (LIO) que facilitaron la transmisión del virus por *A. albopictus*. Esta especie de mosquito no intervino como vector principal en las epidemias asiáticas anteriores, y el linaje asiático más antiguo está restringido genéticamente en su capacidad para adaptarse a este mosquito.

La transmisión local en las Américas durante el pico de los brotes 2006-2009 de las cepas IOL no fue iniciada por los viajeros infectados, a pesar de que muchos casos pudieron haber sido importados. Sin embargo, un linaje de cepas asiáticas del virus chikungunya se introdujo en la isla de St. Martin en octubre de 2013 y posteriormente se extendió por todo el Caribe y América Central, como así en el norte de América del Sur y Florida, donde se produjeron 11 casos adquiridos localmente. Es probable que se produzca la propagación a toda América, donde decenas de millones de personas están en riesgo por no haber estado nunca expuestas al virus, y donde los vectores del virus están muy diseminados, como ocurre en la Polinesia, un sitio epidémico actual.

Características epidemiológicas y propagación

El inicio de los brotes urbanos de fiebre chikungunya se debe a la propagación de la infección de los seres humanos a partir de los ciclos de transmisión africanos enzoóticos; se han hallado infecciones en Sudáfrica, Zimbabwe, Camerún, Uganda y Senegal, incluidas las epidemias pequeñas. En los brotes africanos recientes también se ha producido la transmisión interhumana a través de *A. albopictus*, pero la evidencia de la participación de *A. aegypti* se limita principalmente a Tanzania, Senegal y Kenia.

No se sabe bien cómo se produce la difusión de la enfermedad en África pero después de que los brotes alcanzaron la cuenca del Océano Índico y Asia se produjo una diseminación más frecuente a través de los pasajeros de vías aéreas. Los patrones de transmisión del virus chikungunya urbano probablemente sean similares a los del virus del dengue, relacionados con las conexiones sociales y el movimiento rutinario de personas entre las casas de familiares y amigos, lo que juega un papel clave en la propagación del virus por el mosquito *A. aegypti*.

En los lugares donde ambos mosquitos, *A. albopictus* y *A. aegypti*, están presentes, las distintas capacidades de las cepas OIL y asiáticas utilizan estos dos vectores urbanos, los que pueden ser segregados espacialmente porque prefieren distintos hábitats, resultando en patrones de propagación diferentes de estos dos linajes virales.

Signos clínicos y síntomas

Típicamente, la fiebre chikungunya es una enfermedad febril de rápido inicio que se caracteriza por intensa astenia, artralgias, mialgias, cefalea y erupción cutánea. Luego de un período de incubación promedio de 3 días aparece repentinamente la fiebre y la temperatura corporal suele ser $>39^{\circ}\text{C}$. En contraste con otras enfermedades por arbovirus, como el dengue, la mayoría de las personas infectadas son sintomáticas y menos de 15% de los pacientes con seroconversión son asintomáticos.

El inicio de la fiebre coincide con la viremia, y la carga viral puede llegar rápidamente hasta 10⁹ copias del genoma viral por mililitro de sangre. La intensidad de la infección se correlaciona con la intensidad de la viremia, y a menudo, la infección aguda dura hasta 1 semana, hasta que la viremia termina cuando aparece la IgM. Tan pronto como comienza la fiebre, aparecen artralgias graves, las que frecuentemente son tan intensas que el paciente tiene dificultad para dejar la posición en la que se encontraba al comienzo de los síntomas.

Para hacer el diagnóstico diferencial en las zonas donde circula el virus chikungunya, la presencia de artralgias discapacitantes tiene un valor predictivo de viremia chikungunya > 80%. En general, el dolor articular es simétrico y localizado en las extremidades (90% de los pacientes); casi invariablemente los síntomas aparecen en las grandes articulaciones, pero también, en menor medida, en las articulaciones pequeñas y la columna vertebral. También puede haber edema periarticular, y artritis, sobre todo en las articulaciones interfalángicas, muñecas y tobillos, como así dolor en las inserciones ligamentosas.

El 20% al 80% de los casos de fiebre chikungunya presentan erupción cutánea, pero también se observa en otras enfermedades por arbovirus como la fiebre del dengue. Es típicamente maculopapular y de localización troncal, pero también puede afectar los brazos y las piernas, las plantas y las palmas mientras que en los niños puede tener carácter bulloso.

También se observa enrojecimiento del oído externo, lo que puede reflejar una condritis y hacer sospechar la infección por el virus chikungunya. Menos comúnmente, pueden presentarse síntomas inespecíficos como linfadenopatías, prurito y anomalías digestivas, que usualmente se presentan después de haberse resuelto la viremia. En la **fase aguda** se observa debilidad, desmayos, confusión y déficit de atención, pero pueden reflejar más la intensidad de la fiebre que la patogénesis específica del virus chikungunya.

Raramente, pueden producirse complicaciones durante la fase aguda, incluyendo conjuntivitis, uveítis, iridociclitis y retinitis, que por lo general se resuelven. Estos signos y síntomas han sido descritos en lugares geográficos en los que no hay otros brotes de enfermedades por arbovirus, lo que sugiere que fueron causados por la infección del virus chikungunya.

Los pacientes con fiebre chikungunya grave que requieren hospitalización tienden a ser mayores y tener enfermedades coexistentes como las cardiovasculares, neurológicas y respiratorias o diabetes, consideradas factores de riesgo independientes de enfermedad grave.

La fiebre Chikungunya grave puede manifestarse como encefalopatía y encefalitis, miocarditis, hepatitis y fallo multiorgánico. Estas formas raras pueden ser fatales y habitualmente surgen en los pacientes en los que coexisten otras enfermedades. Las complicaciones hemorrágicas son raras y deben hacer sospechar otros diagnósticos, como una coinfección con el virus del dengue o la coexistencia de otras enfermedades como la hepatopatía crónica.

Los **recién nacidos** son otro grupo en riesgo de infección grave asociada a signos neurológicos. Mientras que la infección fetal parece ser extremadamente rara, la tasa de infección de los recién nacidos de madres con viremia y expuestos al virus durante su nacimiento puede alcanzar el 50%, lo que lleva a la enfermedad grave y la encefalopatía, con secuelas neurológicas a mediano y largo plazo. Los niños pequeños también tienden a tener una enfermedad grave. Esta relación de la gravedad de la enfermedad con la edad sigue una curva parabólica en forma de U. Los de más alto riesgo son los recién nacidos, los niños pequeños y los ancianos, mientras que en los adultos sanos por lo general la enfermedad es autolimitada.

No existe un medicamento autorizado para limitar la replicación del virus Chikungunya y mejorar el resultado clínico, y las únicas terapias disponibles son los antipiréticos y analgésicos estándar para el tratamiento sintomático. El favipiravir y la ribavirina más interferón han demostrado tener actividad antiviral in vitro, pero su seguridad y eficacia aún no se han demostrado en ensayos clínicos.

Las principales cargas de morbilidad y económicas de la fiebre chikungunya son el resultado no solo de la elevada tasa de ataque y gravedad de la infección aguda sino también del dolor articular crónico, el que puede ser persistente o recurrente, mayormente localizado en las articulaciones distales, pudiendo estar asociado con artritis y simular la artritis reumatoidea (poliartritis inflamatoria crónica, erosiva y en ocasiones deformante) en hasta el 50% de los pacientes.

Las artralgiyas crónicas pueden provocar incapacidad persistente y requieren tratamiento a largo plazo con antiinflamatorios no esteroideos e inmunosupresores como el metotrexato, a pesar de que su seguridad y eficacia aún no han sido demostradas.

Diagnóstico

El diagnóstico de la fiebre chikungunya es sobre todo clínico debido a que la asociación de fiebre aguda con artralgiyas es altamente predictiva en las zonas donde la enfermedad es endémica y tienen lugar las epidemias. El principal hallazgo de laboratorio es la linfopenia que cuando es $<1.000/\text{mm}^3$ está estrechamente asociada a la viremia. Otras anomalías de laboratorio son la trombocitopenia, el aumento de los niveles sanguíneos de la aspartato aminotransferasa y la alanina aminotransferasa, y la hipocalcemia.

El diagnóstico definitivo se basa en la detección del virus mediante la transcriptasa reversa de la reacción en cadena de la polimerasa (del inglés: RT-PCR) durante la fase de viremia, en la primera semana. La RT-PCR puede estar diseñada en un formato multiplex para detectar simultáneamente a diversos arbovirus, como el virus del dengue, y puede ser muy útil para clasificar a los pacientes.

El **cultivo** del virus Chikungunya en diversas células permite una mayor caracterización virológica, pero en la práctica clínica no supera a la RT-PCR y no se realiza en forma rutinaria. El serodiagnóstico se ve facilitado por la limitada diversidad antigénica del virus y la extensa reactividad cruzada de los anticuerpos, inducidos por diferentes cepas.

La detección de la **IgM** en el suero ya ocurre al quinto día (e incluso antes) y hasta varios meses después de la aparición de la enfermedad y también se considera diagnóstica. La seroconversión también puede ser detectada por el aumento de la IgG, por un factor ≥ 4 entre los niveles en las muestras de suero de la fase aguda y los niveles de la fase de convalecencia.

No se han hecho ensayos específicos para evaluar los signos y los síntomas crónicos asociados a la fiebre chikungunya, aunque los niveles elevados de la proteína C reactiva y de las citocinas proinflamatorias se correlacionan con la actividad de la enfermedad, al igual que los niveles de anticuerpos anti chikungunya IgG y la persistencia del anticuerpo antichikungunya IgM. La persistencia de niveles de anticuerpos elevados y su correlación con la enfermedad crónica puede indicar una depuración antigénica retardada y no la persistencia viral.

Fisiopatológico

Características

El virus chikungunya puede ser fácilmente cultivado en una amplia variedad de líneas celulares de insectos y mamíferos. El tropismo celular in vivo ha sido investigado en modelos de roedores y primates no humanos, como así en muestras de tejidos humanos. En los ratones inmunocompetentes el virus chikungunya se dirige a los fibroblastos de toda la dermis que rodea al sitio de la inyección y es controlado rápidamente por la respuesta del interferón tipo I.

En los ratones recién nacidos y los ratones parcial o completamente deficientes de la señalización del interferón de tipo I, el virus chikungunya se disemina en forma sistémica, generando la viremia y una explosión de replicación viral en el hígado y la replicación intensa en el músculo, las articulaciones y la piel. Este tropismo parece reflejar lo observado en las muestras de biopsia de los seres humanos, aunque no se ha realizado un análisis detallado de los tejidos humanos infectados por el virus Chikungunya.

En contraste con otras infecciones virales agudas, en la fase aguda de la infección por el virus chikungunya, los sitios donde se concentran los síntomas son los habitualmente infectados, especialmente los músculos esqueléticos, las inserciones miotendinosas y las cápsulas articulares.

En modelos animales, el virus chikungunya también se propaga al sistema nervioso central (SNC): Infecta los plexos coroideos, llega al líquido cefalorraquídeo e infecta las meninges y las células del epéndimo que se desarrollan en el SNC. Hasta ahora no se ha observado que el virus chikungunya se dirija a las células endoteliales de la microvasculatura cerebral o que infecten las neuronas.

Sin embargo, la infección de las meninges y las células endimarias, así como las respuestas citopáticas que desencadenan, puede afectar a las células neuronales subyacentes, lo que daría lugar a la fiebre chikungunya. La infección experimental de animales gestantes y la investigación de placentas humanas de madres virémicas han demostrado que, en contraste con otros alfa virus, el virus chikungunya no infecta directamente a las células trofoblásticas pero es probable que se transmita a los recién nacidos a través del intercambio de sangre materno-fetal durante el parto.

La contribución de la infección de las células mieloides por el virus chikungunya a la patogénesis de la fiebre chikungunya aguda y crónica sigue siendo poco conocida. Mientras que las células mieloides no parecen contribuir sustancialmente a la replicación viral en la etapa temprana de la infección, las interacciones del virus con los monocitos y los macrófagos pueden desempeñar un papel importante en la respuesta inflamatoria durante las fases aguda y crónica de la enfermedad; aunque el control de la replicación del virus chikungunya requiere la detección del interferón tipo de tipo I por las células no mieloides, es probable que las células mieloides estén implicadas en la depuración de los restos de células infectadas, lo que puede desencadenar respuestas proinflamatorias relacionadas con el dolor crónico de las articulaciones.

Para establecer si la persistencia de la replicación del virus chikungunya y la falta de depuración del antígeno viral, o ambas, tienen relación con la aparición de las artralgias crónicas se necesitan más estudios con modelos animales y muestras de seres humanos.

Control de los síntomas y propagación de la enfermedad

Aparte de los fármacos antiinflamatorios para el control de los síntomas y la inflamación de las articulaciones, no hay agentes terapéuticos específicos para el tratamiento de las personas infectadas ni vacunas autorizadas para prevenir la fiebre chikungunya. En los modelos animales, la inmunoterapia pasiva ha demostrado ser eficaz para prevenir y curar la infección por el virus chikungunya, pero este enfoque aún no ha sido probado en los seres humanos.

Para poner a prueba este enfoque en los recién nacidos de madres con viremia va a ser particularmente importante contar con un tratamiento o una vacuna para combatir la fiebre chikungunya, como se ha hecho para la fiebre del dengue, que se basa en la reducción del vector y la limitación del contacto entre los seres humanos y los mosquitos *A. aegypti* y *A. albopictus*. Estos efectos generalmente están destinados a reducir o tratar el agua estancada y los depósitos de agua, incluyendo los patios traseros y los contenedores de basura no degradable, donde se depositan los huevos y se desarrollan las larvas.

La reducción de las poblaciones de esos mosquitos mediante los larvicidas tradicionales y las aplicaciones de adulticidas han tenido un éxito limitado para controlar la fiebre del dengue, particularmente los tratamientos no están diseñados para el interior de las casas donde habitan y se alimentan muchos mosquitos adultos hembra (los mosquitos machos no pican y por lo tanto no transmiten el virus chikungunya). Las estrategias más nuevas para el control del vector incluyen la liberación de *A. aegypti* de ingeniería transgénica para transportar un sistema genético letal de efecto tardío.

Otro enfoque promisorio para reducir la transmisión es el uso de bacterias *wolbachia*, las cuales, cuando se introducen en los mosquitos *A. aegypti* o *A. albopictus* reducen su poder de vector para los virus chikungunya y del dengue. El modo de limitar el contacto de los mosquitos infectados con las personas es usar ropa protectora, a veces impregnada de insecticidas o repelentes.

Las cortinas impregnadas de insecticida pueden limitar la entrada de los vectores mosquitos endofágicos en las casas y reducir la fiebre del dengue, pero existe el problema de la resistencia al insecticida y a otros esfuerzos para el control. La educación y el control en las regiones sin antecedentes de fiebre dengue deben estar dirigidas al comportamiento diurno de los mosquitos *A. aegypti* y *A. albopictus*, y su tendencia a entrar en las casas.

Prioridades para las investigaciones futuras sobre la fiebre chikungunya

Investigación básica

Aunque se han hecho avances importantes en el conocimiento de los aspectos biológicos y patogenéticos de la fiebre chikungunya, todavía hay muchas preguntas fundamentales sin respuesta para el desarrollo de una terapéutica específica y de estrategias preventivas. Se ha podido determinar la estructura cristalina de alta resolución de la envoltura glucoproteica del virus Chikungunya pero el receptor o los receptores de la célula huésped y los mecanismos moleculares de la entrada del virus en las células humanas y los mosquitos permanecen desconocidos. Aunque los modelos de alfavirus como el virus Sindbis y el virus Semliki Forest han sido estudiados intensamente durante décadas, todavía se desconocen los detalles de la replicación del virus chikungunya y la respuesta de las células huésped.

Para desarrollar agentes antivirales será muy importante descifrar los mecanismos virológicos celulares y moleculares de la replicación del virus chikungunya. Ha recibido mucha atención la respuesta inmunológica innata y adaptativa ante la infección aguda por el virus chikungunya. Sin embargo, la patogénesis de las artralgias crónicas y la base de la variación de los resultados largo plazo entre los pacientes siguen siendo poco conocidas.

Estas cuestiones requieren estudios de cohortes de pacientes, grandes y sistemáticos, y la compilación detallada de los datos clínicos, el análisis de las muestras de sangre y de tejidos, el descubrimiento de biomarcadores relacionados con la gravedad de la enfermedad tanto aguda como crónica y, estudios del genoma de los pacientes participantes.

Aunque también se han hecho progresos para conocer los mecanismos básicos de la evolución del virus Chikungunya y la aparición de los brotes, es necesario trabajar en forma adicional para dilucidar los mecanismos moleculares de adaptación del virus a los vectores mosquitos, lo que podría conducir a establecer estrategias de control con nuevos objetivos. Se está comenzando a entender el panorama adaptativo (es decir, la aptitud para la infección y la transmisión de una amplia gama de mutantes virales) del virus Chikungunya y otros arbovirus, pero en un nivel superficial.

Se necesita un mayor conocimiento de los procesos de mutación y de la estructura y función proteicas y mejorar las predicciones sobre la aparición del virus y otros arbovirus zoonóticos, a través de cambios en una serie de huéspedes. Para comprender mejor la especificidad del vector es necesario identificar los receptores del virus chikungunya en el intestino medio de los mosquitos y determinar los mecanismos de entrada.

Prevención y control

Lamentablemente, dicen los autores, las perspectivas inmediatas para el control de la fiebre chikungunya son escasas, como se deduce de la falta de éxito en la fiebre del dengue durante muchas décadas. Por otra parte, el desarrollo rápido de resistencia de los mosquitos a los insecticidas disponibles en algunas regiones amenaza las estrategias para limitar los vectores.

Hasta contar con los nuevos enfoques antes mencionados, los autores sostienen que las principales estrategias para el control de la fiebre chikungunya son la educación del público para reducir los depósitos de agua estancada que sirven de hábitat a las larvas de *A. aegypti* y *A. albopictus* y las medidas para matar a los mosquitos hembra adultos dentro y alrededor de las casas, y limitar la exposición de los seres humanos a estos mosquitos.

La fiebre Chikungunya representa un objetivo más simple que el de la fiebre del dengue para el desarrollo de una vacuna, ya que tiene una diversidad antigénica mucho más limitada y no hay evidencia de mejoramiento inmunológico de la enfermedad.

Están en desarrollo varias **vacunas** prometedoras para la fiebre chikungunya que ya han llegado a la fase preclínica tardía o la fase 1 de las pruebas clínicas, pero el desarrollo final requerirá más inversiones comerciales. La licencia de las vacunas y los medicamentos será muy difícil debido a la dificultad para identificar la localización o la emergencia predecibles de la fiebre Chikungunya y llevar a cabo ensayos de eficacia asequibles, como así la dificultad para predecir los mercados futuros.

La identificación de los sitios para los ensayos clínicos de eficacia será un desafío financiero y logístico importante porque la vigilancia de la fiebre chikungunya generalmente disminuye después del pico de la epidemia, y se necesitan las estimaciones de su incidencia endémica residual para predecir los alcances y los costos de los ensayos, como así de los mercados futuros.

Por lo tanto, mejorar la vigilancia de la fiebre chikungunya implica diagnósticos asequibles en el punto de atención, lo que será fundamental para la investigación superior de muchos aspectos de su prevención y control. Es muy importante distinguir la infección por el virus Chikungunya de la infección por el virus del dengue porque solamente este último puede provocar fiebre hemorrágica potencialmente mortal, que requiere la hospitalización del paciente y un cuidadoso manejo de su condición.

Fuente: Institute for Human Infections and Immunity and Department of Pathology, University of Texas Medical Branch, Galveston; Global Virus Network, Baltimore; Biology of Infection Unit and INSERM Unité 1117, Institut Pasteur, Institut Imagine, Paris Descartes University, Sorbonne Paris Cité, and Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Necker–Enfants Malades University Hospital. Todos en Paris.

Referencias

1. Ross RW. The Newala epidemic. III. The virus: isolation, pathogenic properties and relationship to the epidemic. *J Hyg (Lond)* 1956; 54: 177-91.
2. Voss JE, Vaney MC, Duquerroy S, et al. Glycoprotein organization of Chikungunya virus particles revealed by X-ray crystallography. *Nature* 2010; 468: 709-12.
3. Zhang R, Hryc CF, Cong Y, et al. 4.4 Å cryo-EM structure of an enveloped alphavirus Venezuelan equine encephalitis virus. *EMBO J* 2011; 30: 3854-63.
4. Volk SM, Chen R, Tsetsarkin KA, et al. Genome-scale phylogenetic analyses of chikungunya virus reveal independent emergences of recent epidemics and various evolutionary rates. *J Virol* 2010; 84:6497-504.
5. 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.
6. Carey DE. Chikungunya and dengue: a case of mistaken identity? *J Hist Med Allied Sci* 1971; 26: 243-62.
7. Chretien JP, Anyamba A, Bedno SA, et al. Drought-associated chikungunya emergence along coastal East Africa. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 76: 405-7.
8. Weaver SC, Osorio JE, Livengood JA, Chen R, Stinchcomb DT. Chikungunya virus and prospects for a vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2012; 11: 1087-101.
9. Tsetsarkin KA, Chen R, Yun R, et al. Multi-peaked adaptive landscape for chikungunya virus evolution predicts continued fitness optimization in *Aedes albopictus* mosquitoes. *Nat Commun* 2014; 5: 4084.
10. Schuffenecker I, Itean I, Michault A, et al. Genome microevolution of chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. *PLoS Med* 2006; 3(7): e263.
11. Tsetsarkin KA, Weaver SC. Sequential adaptive mutations enhance efficient vector switching by Chikungunya virus and its epidemic emergence. *PLoS Pathog* 2011; 7(12): e1002412.
12. Tsetsarkin KA, Vanlandingham DL, McGee CE, Higgs S. A single mutation in chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. *PLoS Pathog* 2007; 3(12): e201.

13. Vazeille M, Moutailler S, Coudrier D, et al. Two Chikungunya isolates from the outbreak of La Reunion (Indian Ocean) exhibit different patterns of infection in the mosquito, *Aedes albopictus*. *PLoS One* 2007; 2(11): e1168.
14. Tsetsarkin KA, Chen R, Leal G, et al. Chikungunya virus emergence is constrained in Asia by lineage-specific adaptive landscapes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 7872-7.
15. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, et al. Chikungunya virus in US travelers returning from India, 2006. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 764-7.
16. Leparc-Goffart I, Nougairede A, Cassadou S, Prat C, de Lamballerie X. Chikungunya in the Americas. *Lancet* 2014; 383: 514.
17. Nhan TX, Claverie A, Roche C, et al. Chikungunya virus imported into French polynesia, 2014. *Emerg Infect Dis* 2014; 20: 1773-4.
18. Jupp PG, Kemp A. What is the potential for future outbreaks of chikungunya, dengue and yellow fever in southern Africa? *S Afr Med J* 1996; 86: 35-7.
19. Demanou M, Antonio-Nkondjio C, Ngapana E, et al. Chikungunya outbreak in a rural area of Western Cameroon in 2006: a retrospective serological and entomological survey. *BMC Res Notes* 2010;3: 128.
20. Weinbren MP. The occurrence of Chikungunya virus in Uganda. II. In man on the Entebbe peninsula. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1958; 52: 258-9.
21. Diallo M, Thonnon J, Traore-Lamizana M, Fontenille D. Vectors of Chikungunya virus in Senegal: current data and transmission cycles. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60: 281-6.
22. Paupy C, Ollomo B, Kamgang B, et al. Comparative role of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* in the emergence of dengue and chikungunya in central Africa. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2010; 10: 259-66.
23. Sang RC, Ahmed O, Faye O, et al. Entomologic investigations of a chikungunya virus epidemic in the Union of the Comoros, 2005. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 78: 77-82.
24. 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: 416-22.
25. Stoddard ST, Forshey BM, Morrison AC, et al. House-to-house human movement drives dengue virus transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 994-9.
26. Leisnham PT, LaDeau SL, Juliano SA. Spatial and temporal habitat segregation of mosquitoes in urban Florida. *PLoS One* 2014; 9(3): e91655.
27. Rudolph KE, Lessler J, Moloney RM, Kmush B, Cummings DA. Incubation periods of mosquito-borne viral infections: a systematic review. *Am J Trop Med Hyg* 2014; 90: 882-91.
28. Suhrbier A, Jaffar-Bandjee MC, Gasque P. Arthritogenic alphaviruses —an overview. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8:420-9.
29. Brouard C, Bernillon P, Quatresous I, et al. Estimated risk of Chikungunya viremic blood donation during an epidemic on Reunion Island in the Indian Ocean, 2005 to 2007. *Transfusion* 2008; 48: 1333-41.
30. Thiberville SD, Boisson V, Gaudart J, Simon F, Flahault A, de Lamballerie X. Chikungunya fever: a clinical and virological investigation of outpatients on Reunion Island, South-West Indian Ocean. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7(1): e2004.

31. Staikowsky F, Talarmin F, Grivard P, et al. Prospective study of Chikungunya virus acute infection in the Island of La Réunion during the 2005-2006 outbreak. *PLoS One* 2009; 4(10): e7603.
32. Capeding MR, Chua MN, Hadinegoro SR, et al. Dengue and other common causes of acute febrile illness in Asia: an active surveillance study in children. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7(7): e2331.
33. Javelle E, Tiong TH, Leparac-Goffart I, Savini H, Simon F. Inflammation of the external ear in acute chikungunya infection: experience from the outbreak in Johor Bahru, Malaysia, 2008. *J Clin Virol* 2014; 59: 270-3.
34. Gérardin P, Barau G, Michault A, et al. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Réunion. *PLoS Med* 2008; 5(3): e60.
35. Delang L, Segura Guerrero N, Tas A, et al. Mutations in the chikungunya virus non-structural proteins cause resistance to favipiravir (T-705), a broad-spectrum antiviral. *J Antimicrob Chemother* 2014;69: 2770-84.
36. Briolant S, Garin D, Scaramozzino N, Jouan A, Crance JM. In vitro inhibition of Chikungunya and Semliki Forest viruses replication by antiviral compounds: synergistic effect of interferon alpha and ribavirin combination. *Antiviral Res* 2004; 61: 111-7.
37. Schilte C, Staikowsky F, Couderc T, et al. Chikungunya virus-associated longterm arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7(3): e2137.
38. Ganu MA, Ganu AS. Post-chikungunya chronic arthritis — our experience with DMARDs over two year follow up. *J Assoc Physicians India* 2011; 59: 83-6.
39. Schwartz O, Albert ML. Biology and pathogenesis of chikungunya virus. *Nat Rev Microbiol* 2010; 8: 491-500.
40. Teo TH, Lum FM, Lee WW, Ng LF. Mouse models for Chikungunya virus: deciphering immune mechanisms responsible for disease and pathology. *Immunol Res* 2012; 53: 136-47.
41. Labadie K, Larcher T, Joubert C, et al. Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages. *J Clin Invest* 2010; 120:894-906.
42. Couderc T, Chrétien F, Schilte C, et al. 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.
43. Schilte C, Couderc T, Chretien F, et al. Type I IFN controls chikungunya virus via its action on nonhematopoietic cells. *J Exp Med* 2010; 207: 429-42.
44. Couderc T, Khandoudi N, Grandadam M, et al. Prophylaxis and therapy for Chikungunya virus infection. *J Infect Dis* 2009; 200: 516-23.
45. Eisen L, Beaty BJ, Morrison AC, Scott TW. ProactiveVector control strategies and improved monitoring and evaluation practices for dengue prevention. *J Med Entomol* 2009; 46: 1245-55.
46. Phuc HK, Andreasen MH, Burton RS, et al. Late-acting dominant lethal genetic systems and mosquito control. *BMC Biol* 2007; 5: 11.
47. Moreira LA, Iturbe-Ormaetxe I, Jef- 26, 2015 1239 Chikungunya Virus fery JA, et al. A *Wolbachia* symbiont in *Aedes aegypti* limits infection with dengue, Chikungunya, and *Plasmodium*. *Cell* 2009; 139: 1268-78.

48. Mousson L, Martin E, Zouache K, Madec Y, Mavingui P, Failloux AB. Wolbachia modulates Chikungunya replication in *Aedes albopictus*. *Mol Ecol* 2010; 19:1953-64.
49. vanden Hurk AF, Hall-Mendelin S, Pyke AT, et al. Impact of Wolbachia on infection with chikungunya and yellow fever viruses in the mosquito vector *Aedes aegypti*. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6(11): e1892.
50. Loroño-Pino MA, García-Rejón JE, Machain-Williams C, et al. Towards a Casa Segura: a consumer product study of the effect of insecticide-treated curtains on *Aedes aegypti* and dengue virus infections in the home. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 89: 385-97.
51. Lum FM, Teo TH, Lee WW, Kam YW, Rénia L, Ng LF. An essential role of antibodies in the control of Chikungunya virus infection. *J Immunol* 2013; 190: 6295-302.
52. Stapleford KA, Coffey LL, Lay S, et al. Emergence and transmission of arbovirus evolutionary intermediates with epidemic potential. *Cell Host Microbe* 2014; 15: 706-16.
53. Chang LJ, Dowd KA, Mendoza FH, et al. Safety and tolerability of chikungunya virus-like particle vaccine in healthy adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2014; 384: 2046-52.

LINK INTRAMED

<http://www.intramed.net/>