

REVISION RÁPIDA DE LA LITERATURA MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS CHIKUNGUNYA

Contexto

El virus Chikungunya es un virus ARN transmitido por mosquitos, perteneciente al género *Alfavirus* de la familia *Togaviridae*; fue aislado por primera vez en Tanzania durante un brote en 1953. Posteriormente, ocurrieron brotes en África y Asia que afectaron pequeñas comunidades. Sin embargo, durante las décadas de 1960 y 1970 se aislaron cepas del virus en Tailandia e India. Su rápida diseminación, llevó a que en diciembre de 2013 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportara la primera transmisión local de chikungunya en la isla de San Martín en el Caribe; para Julio de 2014, el virus había causado más de 44,000 casos de enfermedad en más de 20 países en el Caribe, América central y América del Sur (1).

Según datos recientes de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), entre el 2013 y 2015 se han registrado 90,481 casos sospechosos y 577 casos confirmados en Colombia, con una tasa de incidencia de 188.4/100,000 habitantes (2).

Existen dos vectores principales para el virus Chikungunya: *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*. Ambas especies se encuentran ampliamente distribuidas en los trópicos y *Aedes albopictus* se encuentra también en latitudes más templadas. Esta amplia distribución en la región, hace que exista una susceptibilidad general a la presencia y diseminación del virus. Los humanos son el principal reservorio durante los períodos epidémicos; los mosquitos adquieren el virus a partir de un huésped virémico y después de un periodo de incubación extrínseca de aproximadamente 10 días, el mosquito puede transmitir el virus a un huésped susceptible. Los síntomas de enfermedad en humanos picados por un mosquito infectado aparecen generalmente después de un período de incubación intrínseca de 3 a 7 días (rango de 1–12 días) (3). El diagnóstico de laboratorio se realiza mediante aislamiento del virus, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR) y serología para la detección de IgM e IgG.

Clínicamente se manifiesta por fiebre, asociada a dolor articular severo. La artralgia es típicamente simétrica, y afecta principalmente las articulaciones periféricas como las muñecas, rodillas y tobillos. Síntomas adicionales incluyen sensibilidad e inflamación articular, rash cutáneo maculopapular y mialgias. Manifestaciones clínicas neurológicas o cardíacas severas ocurren en algunos casos, principalmente en pacientes mayores de 65 años, neonatos o pacientes con condiciones médicas concomitantes. La fase crónica de la infección se caracteriza comúnmente por manifestaciones clínicas que persisten por más de tres meses o dolor articular incapacitante de por lo menos cuatro semanas después del inicio de los síntomas (1).

SOLICITUD ACTUAL

Considerando la rápida propagación global del virus chikungunya y el aumento significativo de casos en el país, el Ministerio de Salud y Protección Social solicita una revisión rápida acerca de las intervenciones de prevención y control de esta enfermedad.

METODOLOGÍA

Se realiza una revisión sistemática rápida de la literatura, a través de la búsqueda en las siguientes bases de datos: Embase, Medline, Cochrane y Lilacs. La búsqueda se realiza a través de un protocolo establecido a priori, con términos MeSH, emtree y lenguaje libre. Al no identificar revisiones sistemáticas, se realiza la búsqueda de estudios primarios. Las búsquedas se realizaron sin restricción de idioma.

A continuación se presentan las estrategias de búsquedas y los resultados obtenidos:

Medline

1. exp chikungunya fever/ (353)
2. chikungunya fever.tw. (263)
3. (chikungunya adj3 fever\$.tw. (387)
4. (chikungunya adj3 virus infection\$.tw. (174)
5. 1 or 2 or 3 or 4 (755)
6. (prevention adj3 therapy).tw. (8884)
7. prophylaxis.tw. (71691)
8. (preventive adj3 measures).tw. (15510)
9. prevention.tw. (366622)
10. control.tw. (1810236)
11. treatment.tw.(3010397)
12. 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 (4682699)
13. 5 and 12 (233)
14. limit 13 to last 5 years (185)
15. limit 14 to humans (131)

Embase

- #1 'prevention and control'/exp (1,470,443)
- #2 'prevention and control':ab,ti (8,998)
- #3 (prevention NEAR/3 control):ab,ti (24,469)
- #4 #1 OR #2 OR #3 (1,484,182)

- #5 treatment:ab,ti (3,960,173)
- #6 #4 OR #5 (5,152,964)
- #7 'chikungunya'/exp (1,031)
- #8 'chikungunya':ab,ti (2,270)
- #9 (chikungunya NEAR/3 disease):ab,ti (87)
- #10 (chikungunya NEAR/3 fever):ab,ti (476)
- #11 (chikungunya NEAR/3 virus):ab,ti AND infection:ab,ti (663)
- #12 #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 (2,439)
- #13 #6 AND #12 (668)
- #14 #13 AND (2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py) (497)
- #15 #13 AND (2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py) AND 'human'/de AND [embase]/lim NOT [medline]/lim (181)

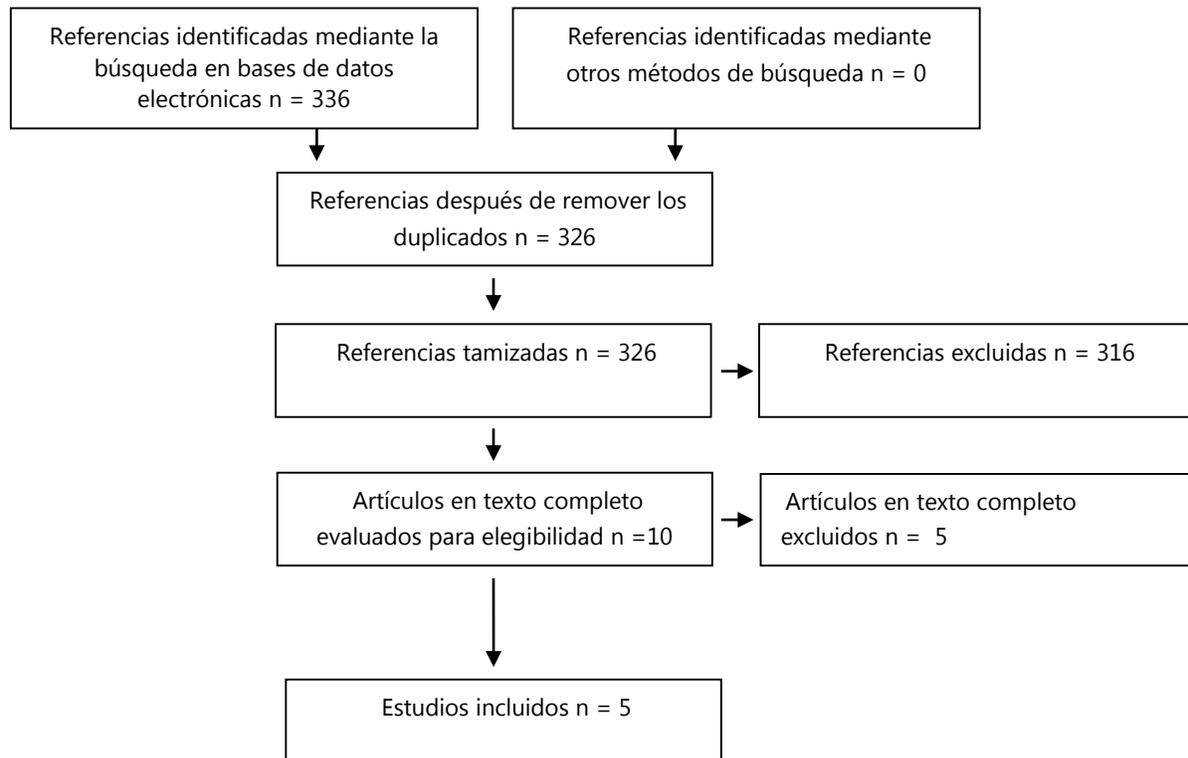
Lilacs

(tw:(chikungunya)) (16)

Cochrane

- #1 Chikungunya (12)
- #2 prevention and control (90790)
- #3 treatment (378573)
- #4 #2 or #3 (425238)
- #5 #1 and #4 (8)

Selección de la evidencia



Síntesis de la evidencia

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura en donde no se identificaron revisiones sistemáticas ni ensayos clínicos controlados; La síntesis de la evidencia se realiza a partir de 5 referencias; 3 estudios descriptivos, un estudio con diseño cuasi experimental, y un ensayo clínico fase 1.

Medidas de prevención y control

Existen dos tipos de mosquitos que transmiten el virus del chikungunya. Históricamente, el principal vector ha sido el *Aedes aegypti*; sin embargo, los brotes más recientes han sido causados por el *Aedes albopictus*. Ambos mosquitos poseen un periodo de vida de aproximadamente 3 semanas (4). El *Aedes aegypti* hembra tiene preferencia por los espacios interiores y posee una actividad de picadura diurna, con un rango de vuelo hasta de 100m; por otro lado, el *Aedes albopictus* posee una mayor actividad de picadura en la mañana y la

tarde, con una preferencia por los espacios externos y un rango de vuelo de hasta 525m. Estas diferencias pueden influir en el propósito de ejercer un control efectivo de estos vectores (5). Tanto *Aedes aegypti* como *Aedes albopictus* están presentes en las Américas (6).

El objetivo del control vectorial para la prevención del chikungunya es erradicar la población de los mosquitos transmisores del virus. Cuando los vectores entomológicos se reducen, las posibilidades de contacto son menores, disminuyendo las tasas de infección viral y la subsecuente enfermedad en humanos.

Las medidas para el control de los mosquitos se han categorizado en 3 grupos principales: el control químico mediante el uso de insecticidas, el control biológico, el cual consiste en medidas derivadas de plantas, animales o microorganismos y el control del hábitat que consiste en la limpieza de los vertederos y reducción de las fuentes a través de la eliminación del agua de recipientes o tanques (5).

El estudio de **Healy 2014** (7) describe los resultados del programa desarrollado por la organización estadounidense de carácter nacional, AmeriCorps, la cual recluta miembros voluntarios para proyectos comunitarios. Este estudio se llevó a cabo en New Jersey en el año 2010, con el propósito de evaluar un programa de educación activa en salud pública con participación de la comunidad en enfermedades transmitidas por mosquitos y en medidas efectivas para un adecuado control vectorial, mediante la disminución de fuentes peridomiciliarias, reservorios de mosquitos como el *Aedes albopictus* y el *Aedes aegypti*.

Los miembros voluntarios del proyecto fueron capacitados y desarrollaron una campaña educativa puerta a puerta durante 8 semanas para promover la reducción domiciliar de contenedores por parte de los residentes. Se registró en cada residencia, antes de las campañas educativas, después de ellas y 3 meses después durante el seguimiento, el número de contenedores con agua, el número de contenedores infestados con larvas y el de aquellos infestados con pupas. Cada área que recibió educación fue comparada con una demográficamente similar que no recibió dicha intervención (controles). Los datos finales del estudio incluyen el análisis de 111 hogares de tratamiento y 109 hogares controles, distribuidos en 2 condados.

Los resultados demuestran una reducción en el número de contenedores no manejados (aquellos que carecían de medidas de control para el reservorio de larvas) después de la campaña, comparado con el número registrado antes de la intervención, mientras que el número de contenedores en los hogares control aumentó de manera progresiva durante el tiempo de evaluación. Así mismo, disminuyó de manera significativa el número de contenedores infestados con larvas o pupas en el área de intervención comparado con el área control ($p=0.004$). También se demostraron resultados positivos al evaluar el índice de Breteau (índice de detección de contenedores donde habitan mosquitos), siendo en

promedio de 15 en los hogares que recibieron educación, comparado con un índice de 63 en los hogares control, demostrando un cambio en la conducta en relación con la reducción de fuentes. Los autores concluyen que los programas de control vectorial basados en participación de la comunidad generan un mejor conocimiento en el reconocimiento de reservorios, transmisión de la enfermedad y protección personal.

El estudio de **Abramides 2011**(8) evalúa la efectividad de 4 estrategias combinadas para reducir la presencia del mosquito *Aedes albopictus* en Catalunya, España, durante los años 2008 y 2009 en seis zonas de la región; dos de ellas recibieron la intervención los 2 años, dos no recibieron intervención en el 2008 pero sí en el 2009 y las dos zonas restantes se consideraron como controles. La primera estrategia consistía en reducción de la fuente; mediante visitas domiciliarias en las áreas de intervención se brindaba educación en medidas preventivas y se llevaba a cabo la identificación y saneamiento ambiental de contenedores de agua mediante el deshecho de agua residual y su tratamiento con larvicidas en los casos indicados. La segunda medida consistía en el tratamiento con larvicida (diflubenzuron) de imbornales, tanques de agua y drenajes. La tercera estrategia incluyó el saneamiento de áreas municipales como jardines y la remoción de vertederos no controlados y la cuarta estrategia, el tratamiento adulticida con alfacipermetrina.

Se llevó a cabo la disposición de ovitrampas (trampas sencillas usadas en áreas urbanas para la vigilancia vectorial de *Aedes aegypti*) en cada zona, para la identificación y conteo de larvas o pupas. Los resultados del estudio muestran una reducción significativa en el número de larvas identificadas en las áreas tratadas comparado con el número identificado en aquellas no tratadas; en el 2008 el promedio acumulado de larvas fue de 175 en las zonas de intervención y de 272 en las zonas control; para el 2009, estos promedios fueron de 884 y de 1668 respectivamente.

Datos adicionales demuestran que el número de larvas encontradas fue menor en las zonas que recibieron reintervención comparado con las que solo recibieron la intervención un año, concluyendo además, que los programas de comunicación y educación activa dirigidos puerta a puerta pueden tener un efecto positivo a largo plazo en el comportamiento de la comunidad.

El estudio de **Yusoff 2013** (9), tuvo como objetivo evaluar mediante un diseño de casos y controles los factores de riesgo, la exposición a la picadura de mosquito y las medidas preventivas para la infección por el virus de Chikungunya en cuatro distritos de Tailandia. Con la notificación de todos los casos sospechosos atendidos en clínicas y hospitales de cada distrito y la selección aleatoria de controles sanos (asintomáticos), se evaluaron estas variables mediante la aplicación de un cuestionario, un examen médico y examen de laboratorio para la detección de anticuerpos IgM para el virus de Chikungunya.

Para el análisis final de datos se consideraron 95 casos y 123 controles. Los resultados del estudio muestran que la infección afecta a individuos de todas las edades, principalmente a personas entre 50 y 59 años. El contacto cercano en la misma residencia con un paciente infectado, así como encontrarse en lugares de alto riesgo de picadura por mosquito, fueron factores de riesgo significativos para adquirir la infección (OR=3.24, IC 95%: 1.82-5.78 $p<0.0001$ y OR=3.06, IC 95%: 1.32-7.09 $p=0.009$ respectivamente). En relación con las medidas preventivas, el uso de repelente fue un factor protector significativo. (OR=0.38, IC 95%: 0.22- 0.68, $p<0.01$). Se identificó además a la recolección de caucho como un factor de riesgo ocupacional.

Los autores concluyen que disminuir el contacto cercano con un paciente enfermo durante las fases virémicas, y proteger al paciente de una nueva picadura de mosquito para prevenir la transmisión subsecuente, son medidas importantes, especialmente durante periodos de brote de la enfermedad. La aplicación continua de las medidas preventivas es determinante para la reducción de la transmisión de la enfermedad y el uso de repelente fue identificado como uno de los principales factores protectores en este estudio.

A pesar que se ha mencionado localmente que el uso de la tiamina (vitamina B1) brinda un beneficio relacionado con la prevención de la picadura por mosquitos, no se evidencia en la presente revisión ningún documento que evalúe la efectividad de esta intervención, ni es recomendada por ningún organismo internacional de salud; por lo tanto, no existe evidencia que sustente dicha recomendación.

Hasta el momento, debido a la ausencia de vacunas aprobadas o medicamentos antivirales comercializados contra el virus de chikungunya, la mayoría de esquemas de tratamiento son sintomáticos y basados en las manifestaciones clínicas del paciente (10).

Los analgésicos no salicílicos como el acetaminofén y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), son los medicamentos más comúnmente usados y recomendados para el alivio de síntomas. Se han desarrollado estudios que comparan diferentes estrategias terapéuticas, como el estudio de **Padmakur 2009** (11), el cual evalúa en Kerala, India, la efectividad de 4 esquemas de manejo en el tratamiento de pacientes con chikungunya en su fase aguda.

El estudio incluyó 120 pacientes, los cuales fueron aleatorizados a recibir uno de 4 regímenes que contenían aceclofenaco como AINE a 200mg/día dividido en dos dosis, hidroxiquina 400mg/día o prednisona 10mg/día durante 6 semanas. El grupo A recibió aceclofenaco solo, el grupo B recibió aceclofenaco mas hidroxiquina, el grupo C aceclofenaco mas prednisona y el grupo D recibió aceclofenaco mas hidroxiquina y prednisona. Se administró concomitantemente a todos los pacientes según necesidad, paracetamol a un máximo de 3 tabletas al día. Los desenlaces evaluados fueron cambios en la escala análoga de

dolor VAS, el puntaje en la escala modificada de Barthel para actividades diarias (ADL) y el de actividades instrumentales de la vida diaria (IADL). Los resultados muestran mejores puntuaciones en la escala VAS posterior a la semana 6 de tratamiento. El análisis muestra una mejoría significativa en los resultados de la escala ADL ($p < 0.001$) cuando se comparan los grupos C y D con los grupos A y B. No hubo diferencias significativas entre los grupos A y B ($p = 1.000$) ni entre el C y D ($p = 0.407$). Los resultados fueron similares al analizar la escala IADL. Se concluye por parte de los autores, que la hidroxiclороquina no ofrece ninguna ventaja terapéutica adicional en el manejo de la artritis aguda por chikungunya, por lo que no recomiendan su uso en esta fase de la enfermedad. La administración de dosis bajas de corticoides adicional a los AINES parece ofrecer un mejor alivio del dolor y una mejor calidad de vida, por lo que recomiendan este esquema de tratamiento para estos pacientes.

A pesar de los resultados del estudio de Padmakur relacionados con el uso de corticoides como tratamiento inicial en la fase aguda de la enfermedad, organismos internacionales como el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y organismos internacionales de salud como la OPS y OMS) recomiendan en esta etapa un manejo sintomático y de soporte con acetaminofén o paracetamol para el alivio de la fiebre, e ibuprofeno, naproxeno o algún otro agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) para aliviar el compromiso articular de la enfermedad. Solo en casos en que no se presente un alivio de los síntomas con los medicamentos descritos y ante la persistencia de un dolor articular grave, se pueden utilizar analgésicos narcóticos como la morfina o corticoesteroides en esquemas cortos, después de hacer una evaluación riesgo-beneficio (6).

En relación con la vacuna contra el virus de chikungunya, a pesar que su desarrollo comienza en 1967, éste es interrumpido aproximadamente en 1980 por el registro de eventos adversos relacionados con una vacuna de virus vivos atenuados. El interés en su desarrollo disminuye y solo se reinicia hasta la re-emergencia de la enfermedad (4).

Actualmente, no se encuentra autorizada la comercialización de ninguna vacuna; sin embargo, estudios han mostrado resultados positivos, como el reportado por **Chang 2014** (12), un ensayo clínico fase 1 que evalúa la efectividad de la vacuna de partículas similares al virus, VRC 311, contra el virus chikungunya. La población de estudio estuvo constituida por 25 adultos sanos entre 18 y 50 años quienes recibieron dosis escalonadas de la vacuna de 10 μg ($n=5$), 20 μg ($n=10$), o 40 μg ($n=10$), en las semanas 0, 4 y 20 y un seguimiento hasta por 44 semanas después del inicio del estudio. La inmunogenicidad de la vacuna fue evaluada a través de la respuesta inmunológica humoral por medio de la técnica ELISA y ensayos de anticuerpos neutralizantes del virus.

La primera y la segunda vacuna fueron altamente inmunogénicas y después de la segunda dosis, todos los participantes habían desarrollado títulos elevados de anticuerpos

neutralizantes del virus. No se reportaron eventos adversos serios, demostrando así, que la vacuna es segura y bien tolerada. Los autores concluyen que los resultados de este estudio ofrecen avances significativos en la búsqueda y control de este patógeno; sin embargo, es necesario el desarrollo de estudios en poblaciones con mayor número de participantes y en poblaciones diversas, incluidas poblaciones a riesgo.

Existe poca evidencia disponible de alta calidad metodológica relacionada con la evaluación de efectividad e impacto de intervenciones de prevención y control y se identifica un número reducido de ensayos clínicos que evalúan el manejo farmacológico en la fase aguda de la enfermedad.

CONCLUSIONES

- Debido a que actualmente no existe ninguna vacuna autorizada o tratamiento específico de la enfermedad, el control entomológico constituye el pilar de la prevención del chikungunya.
- Se debe ejercer vigilancia vectorial que incluya métodos que permitan monitorear la producción de huevos, hábitats de larvas, abundancia de pupas y de adultos e identificar áreas de alto riesgo. El control efectivo de criaderos incluye el saneamiento ambiental, la participación de la comunidad, la educación en salud y el control químico y biológico para los cuales debe tenerse en cuenta las características particulares de cada mosquito (*Aedes aegypti* con preferencia por espacios interiores, actividad de picadura diurna y rango de vuelo hasta de 100m y el *Aedes albopictus* con mayor actividad de picadura en la mañana y la tarde, preferencia por espacios externos y rango de vuelo de hasta 525m).
- La participación de la comunidad es esencial para reducir los reservorios de mosquitos. Los proyectos de educación comunitarios tienen como objetivo modificar prácticas que propician el mantenimiento de criaderos potenciales de mosquitos; se deben comprometer líderes locales para ayudar a la comunidad a ejercer el control de manera independiente.

- Es importante, especialmente durante un brote, el aislamiento de los individuos infectados con el virus chikungunya durante la fase virémica o aguda de la enfermedad, correspondiente a la primera semana; debe recomendarse el reposo bajo la protección de un mosquitero, preferiblemente tratado con insecticida, con el propósito de evitar las picaduras del mosquito y la posterior diseminación de la infección. Adicionalmente, el uso de repelente es una medida de protección personal efectiva y su uso es recomendado.
- El tratamiento de la enfermedad debe ser sintomático. Debe administrarse acetaminofén para el alivio de la fiebre, y antiinflamatorios no esteroideos para aliviar el compromiso articular de la enfermedad. Otras estrategias terapéuticas como el uso de corticoides deberá considerarse en casos en que los síntomas no sean controlados con la terapia de base y evaluando previamente el riesgo beneficio de sus administración.
- En las actividades de trabajo o laborales, es importante considerar la exposición ocupacional, principalmente en áreas de riesgo e implementar todas las medidas de protección personal y ambiental descritas previamente.

Referencias

1. Morrison TE. Reemergence of chikungunya virus. *Journal of Virology*. 2014;88(20):11644-7. PubMed PMID: 25078691. Pubmed Central PMCID: PMC4178719 [Available on 04/01/15].
2. OPS/OMS. Número de casos reportados de chikungunya en países o territorios de las Américas 2013-2015 (por semanas) http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=343&Itemid=409312015.
3. Organización Panamericana de la S. Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus chikungunya en las Américas. Preparation and response to the eventual introduction of the virus Chikungunya in the Americas. 2011/00PY - 2011:X, 148-X, . es.
4. Thiberville SD, Moyon N, Dupuis-Maguiraga L, Antoine N, Gould EA, Roques P, et al. Chikungunya fever: Epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Research*. 2013;99(3):345-70.
5. Chen Z. The effectiveness of mosquito control strategies for chikungunya: A systematic review protocol. *JBIC Database of Systematic Reviews and Implementation Reports*. 2014;12(10):47-60.
6. Organización Panamericana de la Salud. Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus chikungunya en las Américas. 2011.
7. Healy K, Hamilton G, Crepeau T, Healy S, Unlu I, Farajollahi A, et al. Integrating the public in mosquito management: Active education by community peers can lead to significant reduction in peridomestic container mosquito habitats. *PLoS ONE*. 2014;9(9).
8. Abramides GC, Roiz D, Guitart R, Quintana S, Guerrero I, Gimenez N. Effectiveness of a multiple intervention strategy for the control of the tiger mosquito (*Aedes albopictus*) in Spain. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene*. 2011;105(5):281-8. PubMed PMID: 21466887.
9. Yusoff AF, Mustafa AN, Husaain HM, Hamzah WM, Yusof AM, Harun R, et al. The assessment of risk factors for the Central/East African Genotype of chikungunya virus infections in the state of Kelantan: a case control study in Malaysia. *BMC Infectious Diseases*. 2013;13:211. PubMed PMID: 23656634. Pubmed Central PMCID: PMC3658903.
10. Parashar D, Cherian S. Antiviral perspectives for chikungunya virus. *Biomed Res Int*. 2014;2014:631642. PubMed PMID: 24955364. Pubmed Central PMCID: 4052087.
11. Padmakumar B, Jayan JB, Menon RMR, Krishnankutty B, Payippallil R, Nisha RS. Comparative evaluation of four therapeutic regimes in Chikungunya arthritis: A prospective

randomized parallel-group study. Indian Journal of Rheumatology [Internet]. 2009; 4(3):[94-101 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/269/CN-00754269/frame.html>.

12. Chang LJ, Dowd KA, Mendoza FH, Saunders JG, Sitar S, Plummer SH, et al. Safety and tolerability of chikungunya virus-like particle vaccine in healthy adults: A phase 1 dose-escalation trial. The Lancet. 2014;384(9959):2046-52.