

CHIKUNGUNYA: UN PROBLEMA EMERGENTE Y UNA VACUNA APROBADA

ISABEL N. KANTOR

Comité de Redacción, *Medicina (B Aires)*

E-mail: isabel.kantor1@gmail.com

Situación actual en Argentina, Brasil y Paraguay¹

Desde 1/1/24 hasta 3/8/24, (Semana Epidemiológica 31), se registraron en Argentina 830 casos de fiebre chikungunya (CHIK), de los cuales 768 se consideraron autóctonos, en residentes de Buenos Aires, Córdoba y Santa Fe (Centro), Chaco y Misiones (NEA); Salta y Santiago del Estero (NOA). La incidencia acumulada de casos confirmados para esa semana fue 1.68/100 000 mientras que, en Brasil, con 371 126 casos, fue 173.43 /100 000; y en Paraguay, con 2749 casos, 36.4/100 000. En Chile y Uruguay no se registraron casos.

Arbovirus y *Aedes*^{2,3}

Los arbovirus son virus con genoma de ARN de cadena simple, transmitidos por artrópodos, especialmente mosquitos y garrapatas, e incluyen alfavirus (chikungunya, CHIKV), flavivirus (dengue, DENV), virus del Nilo Occidental (WNV), Zika y fiebre amarilla (YF), entre otros.

Los mosquitos más comúnmente involucrados en la transmisión del CHIKV son, al igual que para DENV, *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*.

La transmisión del CHIKV^{2,4,5}

Los humanos infectados presentan viremia, aún antes de signos clínicos, que aumenta en los primeros 2 a 6 días de enfermedad.

La transmisión sanguínea es posible. Se ha identificado CHIKV en productos sanguíneos, aunque hasta ahora no se han informado casos asociados a transfusiones, pero sí en personal de laboratorio que manipula sangre infectada, mediante punciones percutáneas y por exposición a aerosoles en el laboratorio.

Se ha comprobado transmisión materno-fetal durante el embarazo. El mayor riesgo se da en el período perinatal, cuando la gestante presenta viremia al momento del parto. Además, si bien se ha identificado ARN de CHIKV en semen, hasta ahora no hay evidencia de transmisión sexual.

Criterios diagnósticos para CHIK^{4,5}

Un caso sospechoso se define como persona con un cuadro agudo de fiebre >38.5°C y artralgia/artritis grave, no relacionada con otras posibles enfermedades.

El diagnóstico se confirma por aislamiento del CHIKV, detección de ARN viral por RT-PCR, presencia de anticuerpos IgM en muestra de suero colectada en la etapa aguda o de convalecencia, o por un aumento de por lo menos cuatro veces en los valores de IgG en muestras recogidas con tres semanas de diferencia.

Además, la presencia de poliartalgia puede considerarse un marcador de diagnóstico clínico importante, ya que la mayoría de los casos de CHIK experimentan artralgia que dura desde semanas hasta meses. Por lo tanto, es importante combinar una prueba de IgM con los síntomas clínicos (poliartralgia) para un diagnóstico preciso.

Hasta ahora, ninguna prueba RT-PCR ha recibido la aprobación regulatoria completa de la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU., para la detección de CHIKV. Dado que múltiples linajes/clados del CHIKV circulan a nivel mundial, es necesaria la confirmación de que las pruebas RT-PCR disponibles tengan suficiente sensibilidad y especificidad. El rendimiento de estas pruebas RT-PCR para CHIKV también ne-

cesita validación frente a otros arbovirus relacionados, especialmente DENV en Sudamérica, pero también ZIKV, YFV, y WNV, entre otros.

Epidemiología. Dengue y CHIK en las Américas⁶⁻⁸

Se estima que hasta un 75% de la población mundial vive en zonas con riesgo de transmisión del CHIKV. Los brotes de la enfermedad por este virus son impredecibles, tienen la característica de ocurrir rápidamente y ser de corta duración.

Se han identificado tres formas genéticas de CHIKV: *West African*, *East/Central/South African (ECSA)*, y *Asian*. Desde 2004, CHIKV se ha extendido en áreas tropicales y subtropicales de todo el mundo, en África, Asia, Europa, las islas del Pacífico y América (donde predomina el linaje *Asian*).

CHIKV se introdujo en América a fines de 2013. La coexistencia de dengue y CHIK es común y la mayoría de los casos se definen mediante criterios epidemiológicos-clínicos, sin pruebas de laboratorio.

En 2014 y 2015, la región del Caribe tuvo las tasas de incidencia más altas, en especial la República Dominicana (540/100 000). En 2016, la mayor incidencia se registró en Colombia (295/100 000).

En 2014 ya se detectaron casos en el noreste de Brasil. En 2018-19 el epicentro se corrió hacia el sureste. En los últimos años 570 municipios de Brasil informaron casos de CHIK, que representan aproximadamente 7 millones de personas en riesgo.

A pesar de la introducción de las pruebas RT-qPCR Multiplex –que identifican simultáneamente DENV, ZIKV y CHIKV– durante las epidemias, la mayoría de los pacientes no tienen acceso a pruebas confirmatorias y, por lo tanto, terminan siendo considerados casos de dengue. Esto refuerza la falsa idea de que CHIK sigue siendo una enfermedad rara en Brasil. Sin embargo, donde se aplican pruebas diagnósticas directas e indirectas diferenciales (RT-qPCR Multiplex, e IgM), el número absoluto de test positivos para CHIK ha llegado a ser 3.8 veces mayor que para dengue (Bello Horizonte, Minas Geraes, 2023)⁸.

FDA aprueba una vacuna que previene la enfermedad causada por CHIKV⁹⁻¹⁶

No existe ningún tratamiento antiviral específico para CHIK, lo que plantea la necesidad urgente

de una prevención eficaz. *Ixschiq* (VLA1553, Valneva, Viena, Austria) es una vacuna de virus vivo atenuado para la prevención de la enfermedad causada por CHIKV, que ha sido aprobada por FDA de EE.UU. para uso en personas mayores de 18 años con alto riesgo de exposición al CHIKV. Se realizó un ensayo clínico de fase 3, doble ciego, aleatorizado, en que esta vacuna fue administrada en una sola dosis por vía intramuscular. Este ensayo se efectuó en 43 localidades de los EE.UU. e involucró a 4115 participantes sanos, que fueron asignados aleatoriamente (3:1) para recibir la vacuna o placebo. Tras esa única vacunación, los anticuerpos neutralizantes del CHIKV, por encima del umbral considerado protector, persistieron hasta dos años y no se observaron efectos adversos graves a largo plazo, relacionados con la vacunación. Se consideró, por lo tanto, que VLA1553 es una intervención eficaz y segura que ofrece una alta protección contra la infección por CHIKV.

La duración a largo plazo de la respuesta de anticuerpos a la vacunación se ha observado con otras vacunas vivas atenuadas, como las de YF y hepatitis A, que han demostrado una protección duradera por al menos 15 años después de la vacunación, con dosis única. La inmunidad humoral juega un papel relevante frente a estos virus. Además, la infección por CHIKV confiere inmunidad de por vida. Por lo tanto, se esperaría una protección duradera con VLA1553. Esto resulta de particular importancia para CHIK debido a su epidemiología impredecible, y también considerando la sintomatología (artralgia) crónica asociada a la enfermedad.

Una característica especial del CHIKV ha sido la naturaleza explosiva de los brotes, producidos en islas, o en zonas aisladas, con una rápida disminución posterior y períodos sin casos registrados, tras haberse alcanzado inmunidad poblacional (*herd immunity*). Esto agrega dificultades logísticas para determinar la eficacia clínica de una vacuna en los ensayos formales. En el caso del CHIKV, la alternativa fue la aceptación regulatoria de un marcador predictivo o correlato de protección clínica, definido como un nivel de anticuerpos contra CHIKV en pruebas de neutralización, que fue aceptado por la FDA (EE.UU.) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para su uso en el desarrollo clínico de la fase 3, con la condición de proseguir con la confirmación de beneficios en estudios clínicos post-autorización⁹⁻¹⁴.

Estos resultados, aunque muy positivos dejaron, de acuerdo a varios autores, algunas cuestiones pendientes¹⁰⁻¹². Por ejemplo, falta la confirmación virológica de la eficacia de la vacuna VLA1553 contra diferentes cepas circulantes en áreas endémicas y su seguridad en personas previamente expuestas al CHIKV.

Muy recientemente Valneva (Viena, Austria), en colaboración con el Instituto Butantan, São Paulo, y otras varias instituciones, ha completado un estudio que evalúa la seguridad e inmu-

nogenicidad de VLA1553 en personas de 12 a 17 años, seronegativas o ya infectadas con CHIKV. Al mes de recibir una dosis de la vacuna, los participantes inicialmente seronegativos alcanzaron la respuesta serológica marcador de inmunidad, y aquellos inicialmente seropositivos aumentaron la seroprotección, que llegó al 100%. La mayoría de los eventos adversos registrados fueron de intensidad leve o moderada. Este ensayo es el primero que se realiza para VLA1553 en adolescentes y en un país endémico^{15, 16}.

Bibliografía

1. Ministerio de Salud de la República Argentina. (2024). Boletín Epidemiológico Nacional N° 716, SE 31. En: [ben_716_se_31_1282024.pdf](#); consultado agosto 2024.
2. WHO. Chikungunya outbreak toolbox. Updated December 2023. En: <https://www.who.int/emergencies/outbreak-toolkit/disease-outbreak-toolboxes/chikungunya-outbreak-toolbox>; consultado agosto 2024.
3. Kantor IN. Dengue, Zika y Chikungunya. *Medicina (B Aires)* 2016; 76: 93-7.
4. OPS/OMS. Organización Panamericana de la Salud (paho.org). Chikungunya. En: <https://www.paho.org/es/temas/chikungunya>; consultado agosto 2024.
5. OPS/OMS. Organización Panamericana de la Salud (paho.org). Preguntas y respuestas sobre el chikungunya. En: <https://www.paho.org/es/temas/chikungunya/preguntas-respuestas-sobre-chikungunya>; consultado agosto 2024.
6. Santos LLM, Carvalho de Aquino E, Marinho Fernandes S, Ternes IMF, de R. Feres VC. Dengue, chikungunya, and Zika virus infections in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Rev Panam Salud Publica* 2023; 47:e-34.
7. Ferreira de Almeida I, Torres Codeco C, Martins Lana R, et al. The expansion of chikungunya in Brazil. *Lancet Reg Health Am* 2023; 25: 100571.
8. Ribas Freitas AR, Pinheiro Chagas AA, Machado Siqueira A, de Góes Cavalcanti LP. How much of the current serious arbovirus epidemic in Brazil is dengue and how much is chikungunya? *Lancet Reg Health Am* 2024; 34: 100753.
9. Ly H. Ixchiq (VLA1553): The first FDA-approved vaccine to prevent disease caused by Chikungunya virus infection. *Virulence* 2024; 15: 2301573.
10. McMahon R, Toepfer S, Sattler N, et al. Antibody persistence and safety of a live-attenuated chikungunya virus vaccine up to 2 years after single-dose administration in adults in the USA: a single-arm, multicentre, phase 3b study. *Lancet Infect Dis* 2024. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00357-8. Online ahead of print.
11. Marques ETA, Dhalia R. Chikungunya vaccine VLA1553 induces sustained protective antibody concentrations. *Lancet Infect Dis* 2024. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00432-8. Online ahead of print.
12. Cherian N, Bettis A, Deol A, et al. Strategic considerations on developing a CHIKV vaccine and ensuring equitable access for countries in need. *NPJ Vaccines* 2023; 8:123.
13. de Souza WM, Ribeiro GS, de Lima STS, et al. Chikungunya: a decade of burden in the Americas. *Lancet Reg Health Ams* 2024; 30: 100673.
14. Shaikh MS, Faiyazuddin MD, Sabir Khan M, et al. Chikungunya virus vaccine: a decade of progress solving epidemiological dilemma, emerging concepts, and immunological interventions. *Front Microbiol* 2024; 15:1413250.
15. Buerger V, Hadl S, Schneider M, et al. Safety and immunogenicity of a live-attenuated chikungunya virus vaccine in endemic areas of Brazil: interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial in adolescents. *Lancet Infect Dis* 2024. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00458-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00458-4). Online ahead of print.
16. Friedman DO, Wilder-Smith AB, Wilder-Smith A. First immunogenicity and safety data on live chikungunya vaccine in an endemic area. *Lancet Infect Dis* 2024. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00510-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00510-3). Online ahead of print.