

Fiebre Chikungunya: Revisión

Enero de 2014

Autor: Ana Carvajal

Especialista en Infectología.

Correo: anacarvajal09@gmail.com

Abstract

The Chikungunya fever is a viral disease caused by Chikungunya virus (VCHIK), the word "Chikungunya" is derived from the Makonde language, spoken by an ethnic group in southeast Tanzania and northern Mozambique, is the root of the verb "kungunyala" meaning "dry or to become twisted". The infection was first described in Tanzania, East Africa in the years 1952 -1953, after this outbreak epidemics have been described in different geographical areas, particularly in Africa, Asia and elsewhere. Since 2005 cases have increased. Chikungunya is considered a reemerging disease. On December 6th, 2013 was first described Chikungunya fever in the Americas, there have been autochthonous outbreaks in St Maarten and Dominica islands, the disease has already spread to other islands in the Caribbean. The infection is primarily transmitted by the bite of *Aedes aegypti* and *A. albopictus*, transmitters of dengue; it is also transmitted from mother to child, organ transplantation and in laboratory accidents in health care workers. Pregnant transmit the disease to the baby, especially when the disease is acquired in the culmination of pregnancy, the infection in newborns is usually severe. The etiologic agent is the Chikungunya virus, *Alphavirus* of the *Togaviridae* family, three genotypes have been described, a mutation of the virus in 2005 allowed a more efficient transmission by *A. albopictus* in the Asian continent. In the acute stage the real-time PCR is the most recommended method. Clinical manifestations of the disease are very similar to dengue, sudden onset of high fever, arthralgia, back pain, headache and rash. Dermatological and ocular manifestations (such as conjunctivitis) are frequent. Chikungunya is accompanied by intense incapacitating arthralgia and/or arthritis, which can last for weeks, months or years. Most patients recover two to three weeks after the symptoms start. It doesn't specific treatment, either vaccine for the prevention of disease. The fever Chikungunya, an unknown disease for many health professionals of the Americas, PAHO recommends that surveillance and vector control activities, as well as awareness of health professionals, community information and personal protection measures are activated.

Introducción

La fiebre Chikungunya es una enfermedad aguda febril, causada por el virus de Chikungunya (VCHIK), caracterizada por fiebre alta, artralgias, dolor de espalda y cefalea. Se asocia con fatiga intensa, anorexia, mialgias, náuseas y vómitos (1). Es la arbovirosis asociada en mayor grado con manifestaciones reumatológicas, Chikungunya se acompaña de artralgias intensas incapacitantes y/ menos frecuentemente artritis, las cuales pueden durar semanas, meses o años (2)

La palabra "Chikungunya" se deriva de la lengua Makonde, hablada por un grupo étnico en el sureste de Tanzania y el norte de Mozambique, es la raíz del verbo "kungunyala", que significa " secarse o volverse retorcido", "contorsión o plegado"(3).La infección se describió por primera vez en Tanzania, África del Este en los años 1952 -1953 (1,4), tras ese brote se han descrito epidemias en diferentes partes del mundo especialmente en África, Asia y otros lugares. Desde el año 2005 los casos se han incrementado, se le considera una enfermedad re emergente. (5)

La infección se transmite fundamentalmente por la picadura del mosquito *Aedes aegypti* y *A. albopictus*, ambos transmisores del dengue, se ha documentado transmisión vertical (6), por trasplante de órganos (7), accidentes de laboratorio en trabajadores de salud y potencialmente por transfusión sanguínea (8).El 6 de diciembre de 2013 se informó por primera vez acerca de casos autóctonos de VCHIK en el Continente Americano identificándose varios brotes en la isla francesa de San Martin (9). El brote coincidió con la época decembrina donde los viajes son muy frecuentes. Los expertos estiman que la enfermedad se extenderá a otros países de la región, principalmente por los viajeros infectados. Esta revisión se realiza por la importancia de esta enfermedad en la salud pública y su potencial diseminación epidémica a la región de las Américas

Epidemiología

La fiebre Chikungunya fue descrita por primera vez en 1952-1953, la misma causó un brote en la meseta de Makonde, a lo largo de la frontera entre Tanganyika y Mozambique, en Tanzania, África del Este (1). Tras ese brote se han presentado epidemias en varias partes del mundo como África, Asia y otros lugares. También se han documentado epidemias o brotes en el sudeste Asiático, India, Pakistán, Sri Lanka, Myanmar, Tailandia, Indonesia, Filipinas, Camboya, Vietnam, Hong Kong y Malasia (10). Desde 2003, se han producido epidemias en las islas del

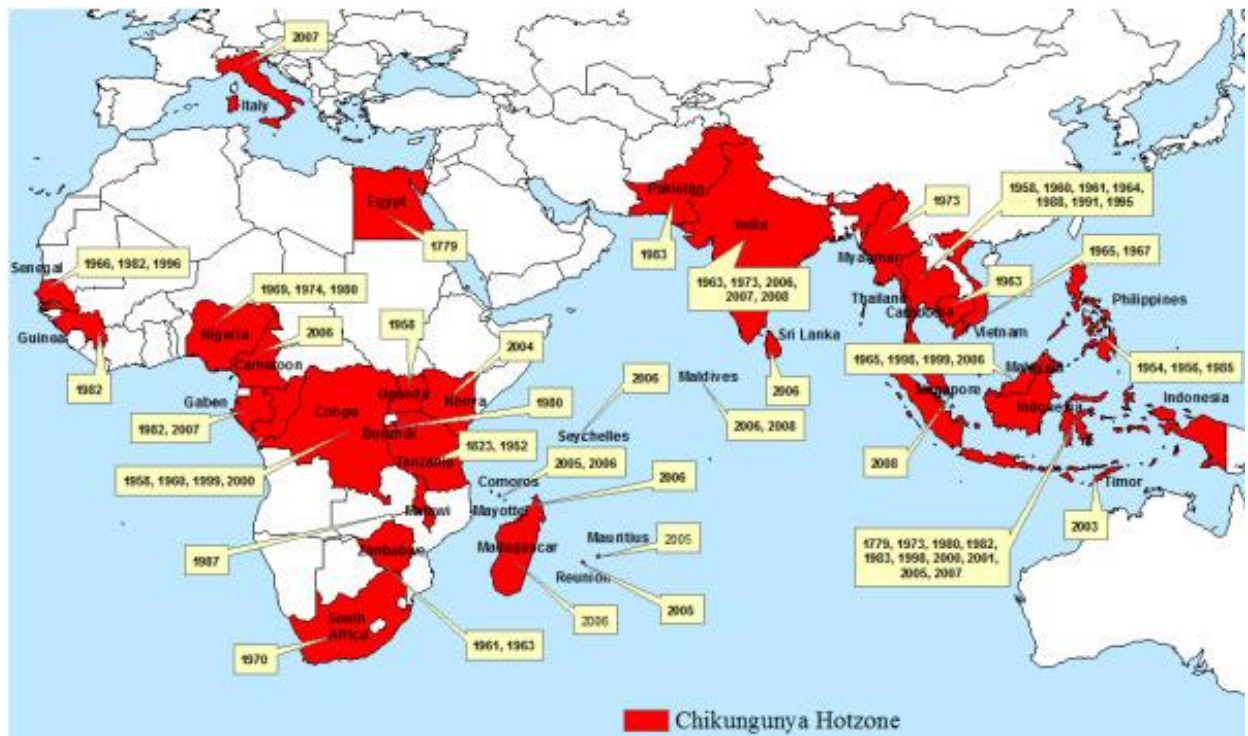
Océano Pacífico, como Madagascar, Comoras, Mayotte, las Seychelles, Mauricio y la Isla francesa La Reunión (Océano Índico), en esta última isla, durante los años 2005 y 2006 la epidemia de fiebre Chikungunya, involucró aproximadamente un tercio de su población, el sistema de vigilancia estimó que se produjeron 266.000 casos, con 284 fallecidos (11)

En la India después de 32 años, la enfermedad reemergió el año 2005, causando epidemias importantes de variada severidad y con importante impacto económico; en esa fecha ocurrieron más de un millón de casos en menos de un año, la tasa de ataque en algunas localidades fue de 46 %, evidenciando el impacto que tiene esta enfermedad en la salud pública (12,13). Los viajes internacionales han facilitado la introducción del VCHIK de zonas endémicas, documentándose casos en Francia, Italia, Australia y los EE.UU (14,15)

Investigaciones realizadas por Tsetsarkin Konstantin A. y colaboradores muestran que: en 2004 comenzó una expansión global sin precedentes de una serie de epidemias de VCHIK que probablemente involucraron 5-10 millones de personas, poniendo a cientos de millones en riesgo. Los investigadores muestran que los estudios evolutivos de las epidemias se remontan a por lo menos 3 linajes de VCHIK independientes, que surgieron casi al mismo tiempo desde distintas partes de África. La más extensa serie de brotes se asoció con el linaje del Océano Índico (LOI), que apareció por primera vez en 2004 en la costa de Kenia y posteriormente, se extendió a varias islas del Océano Índico (Comoras, Mayotte, Seychelles, Reunión, Madagascar, Sri Lanka y las Maldivas), India y el sudeste asiático. Las cepas de LOI, aparecieron en Europa por primera vez, causando transmisión autóctona en Italia (2007) y Francia (2010). El segundo brote, causó 20.000 casos humanos, se inició en 2006 en Camerún y se extendió a Gabón en 2007, estas cepas etiológicas pertenecen al genotipo ECSA, por las siglas en inglés, (Este / Central / South Africa). El tercer linaje de VCHIK, está asociado a un brote de 2006 en Malasia y pertenece al genotipo asiático endémico. (16). La figura N° 1 muestra la distribución activa de virus Chikungunya a partir de datos publicados.

Figura N°1

Regiones de transmisión activa de virus Chikungunya establecidas a partir de datos publicados



Fuente: Natasha Tilston et al. Pan-European Chikungunya surveillance: designing risk stratified surveillance zones. *Int J Health Geogr.* 2009; 8: 61. (Reproducción permitida)

En las Américas solo se habían presentado casos importados (17), situación que cambió el año 2013. Dos casos de Chikungunya autóctonos fueron confirmados el 5 de diciembre de 2013, en la parte francesa de la isla San Martín en El Caribe. Estos dos casos se detectaron mediante búsqueda activa de casos, implementada posterior a la notificación el 18 de noviembre de 2013 de 5 casos de fiebre y artralgia, en los que se excluyó el diagnóstico de dengue. El inicio de los síntomas se produjo entre el 12 de octubre y 15 noviembre de 2013. Todos los pacientes eran residentes de Oyster Pond, ubicado en la frontera cerca de la parte holandesa de la isla (9).

El 19 de diciembre de 2013, las autoridades sanitarias locales, informaron sobre 26 casos confirmados y 12 casos autóctonos probables de Chikungunya en la isla francesa de San Martín. Este es el primer brote conocido de VCHIK con transmisión autóctona en las Américas donde la mayoría de la población es presumiblemente virgen a la infección (18). Este brote de Chikungunya se presenta en el contexto de una epidemia de dengue que afecta a la isla desde Enero de 2013. La definición de caso autóctono utilizada en la isla de San Martín para la búsqueda activa de casos es la siguiente: un paciente sin historia de viajes en los 15 días antes de la aparición de los síntomas,

con fiebre > 38,5 °C de inicio abrupto y artralgia distal, incapacitante. (9)

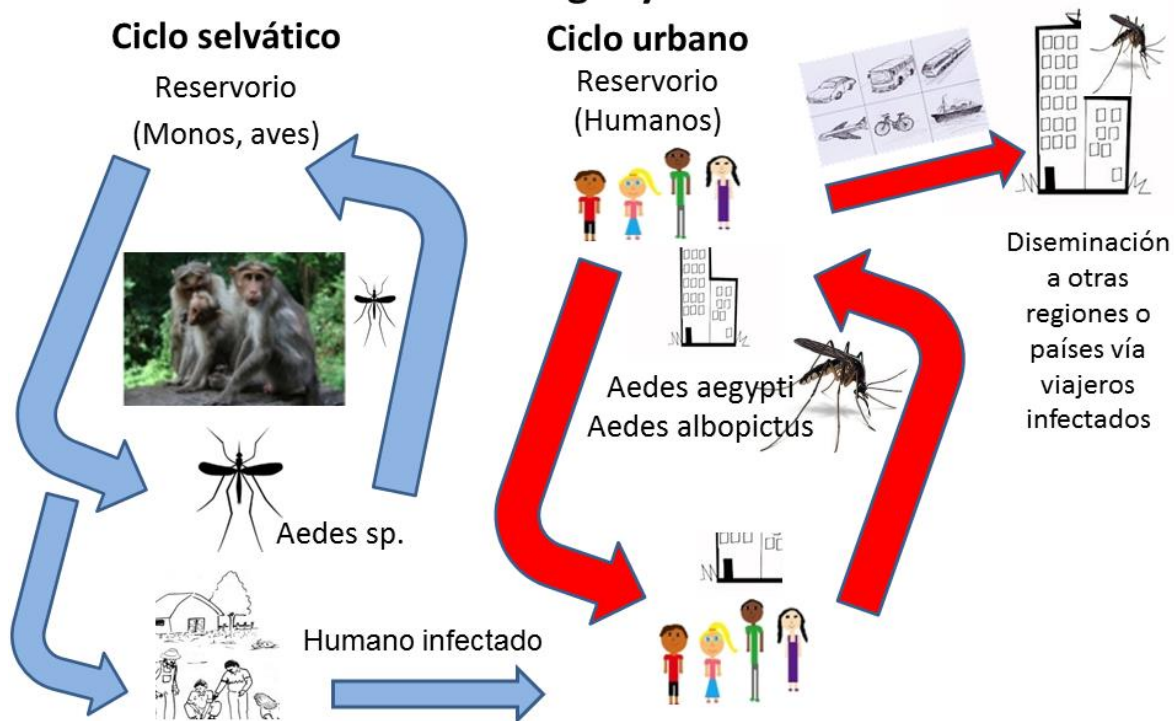
Los países de la región han activado sus alertas epidemiológicas para la detección temprana de casos y control de la enfermedad. Se teme que la infección pueda extenderse a otros países de las Américas (18). La enfermedad ya se está propagando a las islas vecinas, el resumen de casos (confirmados, sospechosos y probables) de las infecciones por VCHIK hasta el 26 de diciembre de 2013 dan cuenta de: San Martín: 66 confirmados, 14 probable y 167 sospechosos, San Bartolomé: 11 sospechosos, Guadalupe: 1 confirmado, 21 sospechosos. Martinica: 3 confirmados, 27 sospechosos, Guyana: 1 confirmado (importado de Martinica). También hay un caso confirmado en la parte holandesa de la isla de San Martín. La confirmación de los casos se realizó en el Centro Nacional de Referencia de Arbovirus de Marsella, Francia (19,20).

Transmisión

El ciclo natural del virus de Chikungunya es humano-mosquito-humano; se dispone de pruebas sobre la existencia de ciclos de epizootias que pueden mantener el virus durante el período inter epidémico. Durante las epidemias, los seres humanos sirven como reservorios del VCHIK, en los períodos inter epidémicos se han implicado como reservorios varios vertebrados incluyendo monos, roedores y aves (16). En la figura N° 2 podemos ver el ciclo de transmisión selvático y urbano del VCHIK (16). La transmisión vertical se ha documentado en embarazadas afectadas por la fiebre Chikungunya, la tasa de transmisión vertical es cercana al 50% en las pacientes virémicas (6). VCHIK infecta la córnea humana y puede transmitirse a través de trasplante de córnea (7). Otra forma de transmisión es manipulación de sangre infectada por trabajadores de la salud (8). La sangre es un vehículo potencial de transmisión (8,21). En lugares donde hay epidemias se sugiere realizar encuestas en los donantes acerca de síntomas o residencia en sitios donde hay brotes. También se sugiere traer la sangre de sitios donde no hay epidemias (8).

Figura N°2

Ciclo de transmisión selvático y urbano del virus Chikungunya



Fuente: Modificado de: Michelle M. Thiboutot, Chikungunya: A Potentially Emerging Epidemic? PLoS Negl Trop Dis. 2010 April; 4(4): e623.(68)

El continente Americano, especialmente El Caribe, Centro y Sur América han sido azotados en los últimos años por grandes epidemias de dengue, el *Aedes aegypti* es el principal vector, *A. albopictus* en menor proporción (22), ambos son transmisores del VCHIK, de modo que este virus constituye una amenaza potencial de epidemia en la Región. Nuestro país Venezuela, también es vulnerable a la enfermedad, debido a la presencia de los vectores transmisores especialmente el *A. aegypti* el cual se encuentra diseminado en todo el país, *A. albopictus* ha sido identificado en: Distrito Capital, Monagas, Aragua y Guárico (23, 24).

La transmisión de enfermedades zoonóticas y vectoriales es afectada por el cambio climático, los expertos en el tema plantean varios efectos, a saber: cambios en el rango de la distribución y densidad del vector, cambios en la prevalencia de la infección del patógeno en la población huésped o el vector y cambios en la carga de patógenos provocado por los cambios en las tasas de reproducción, replicación, o desarrollo de patógenos en huéspedes o vectores (25). Los efectos del cambio

climático ha sido evidenciado en enfermedades transmitidas por vectores como: dengue, malaria, enfermedad de Chagas, encefalitis por el virus del Nilo Occidental, fiebre del Valle del Rift y fiebre Chikungunya, entre otros (26, 27, 28, 29). En una investigación reciente, la idoneidad climática para los brotes de Chikungunya en Europa se determinó mediante el estudio de factores bioclimáticos que influyen tanto a los vectores como al patógeno. Para finales del siglo XXI el mayor riesgo de transmisión de Chikungunya fue proyectado para Francia, norte de Italia y la cuenca de Panonia (Europa centro-oriental). Esta tendencia general se presenta con los escenarios A1B y B1 definidos por el Panel Intergubernamental del Cambio Climático (30)

El virus Chikungunya

El Virus Chikungunya es un *Alphavirus* de la familia *Togaviridae*, su genoma es de una sola hebra, ARN de sentido positivo, la cápside tiene un diámetro de 60- to 70-nm, tiene una envoltura fosfolipídica, pertenece al complejo "Semliki forest" y está estrechamente relacionado con el virus o'nyong'nyong (circula en África), el virus Ross (en Australia) y en menor grado con virus de Mayaro (31,32). Este último circula en los bosques en El Caribe y América del Sur en los mosquitos selváticos y reservorios, ocasionando brotes esporádicos (33, 34,35, 36). Se han identificado tres genotipos diferentes del VCHIK: Asia, África Occidental y el Este / Central / Sur África (ECSA). El estudio del árbol filogenético más completo de VCHIK implica el análisis de secuencias completas de las poli proteínas no estructurales y estructurales, la cual incluyó una actualización con 10 nuevas secuencias de datos de 2007 hasta 2009. Este análisis confirmó 2 grandes linajes de VCHIK enzoóticas en África occidental y Este / Central / Sur África (ECSA) y concluyó que el VCHIK fue introducido desde África oriental hasta Asia central en 1920-1950. Las cepas más recientes del Océano Índico y la epidemia de la India surgieron de manera independiente de la parte continental de África del Este (16)

La adquisición de una mutación A226V en la proteína E1 de la envoltura del VCHIK linaje ECSA, fue observado en la isla francesa La Reunión en 2005, aumentando la transmisibilidad del virus a través del vector *A. albopictus* (37). Este virus mutado se diseminó desde el Océano Índico al este de África y Asia (La India, Sri Lanka, Singapur, Malasia y China) y causó el brote de Chikungunya en Italia. El Chikungunya responsable de los dos primeros casos autóctonos en las Américas pertenece a la cepa ECSA pero sin la mutación en posición 226 (9)

Manifestaciones clínicas

La primera serie de casos de pacientes infectados con VCHIK, publicado en 1955, describe 115 pacientes hospitalizados en Tanzania con fiebre alta de aparición brusca, dolor fuerte en las articulaciones y erupción cutánea. La enfermedad fue identificada inicialmente como "similar al dengue", el diagnóstico de laboratorio confirmó al VCHIK como la causa etiológica de la enfermedad (1,4).

El período de incubación varía de 3 a 12 días. La tasa de ataque en poblaciones vírgenes puede ser hasta de 50 %. El comienzo suele ser abrupto y la fase aguda se caracteriza por la aparición súbita de fiebre alta, artralgias severas, mialgias y erupción cutánea. Dolor e inflamación de articulaciones y artritis paralizante suelen ser evidentes. Infección asintomática puede observarse en 5 a 18% de los casos (11,38). En la mayoría de los pacientes, los síntomas se resuelven en 1 a 3 semanas. Sin embargo, la artritis puede persistir en alrededor del 33% de los pacientes durante 4 meses, 15% por 20 meses, y en el 12% durante 3-5 años (38). En la fase crónica, las recaídas incluyen sensación de fiebre, astenia, exacerbación de artralgias, poliartritis inflamatoria, y rigidez (39,40). Se ha descrito artritis erosiva en un paciente con expresión de mediadores inflamatorios y persistencia de anticuerpos específicos IgM por más de 24 meses después de la infección (41). En la figura N° 3 podemos ver el compromiso articular de pequeñas articulaciones de ambas manos en un paciente con enfermedad crónica por VCHIK. (38)

Figura N° 3

Poliartritis inflamatoria simétrica de las pequeñas articulaciones de las manos y tenosinovitis de las articulaciones de la muñeca de un paciente con etapa crónica de fiebre Chikungunya



Fuente: Alladi Mohan et al, 2010 (38). (Figura tiene copyright permitido)

En un estudio reciente realizado en Malasia, entre los casos confirmados de VCHIK, los síntomas más frecuentes fueron: fiebre (75,8%), seguida de dolor en las articulaciones (70,5%), mialgias (63,2%), cefalea (60,0%) y erupciones cutáneas (56,8%), las articulaciones de rodilla fueron las más afectadas (63,2%), seguido por tobillo (62,1%), muñeca (57,9%), articulación interfalángicas de las manos (57,9%), codo (49,5%), hombro (49,1%) y otros (14,7%) (42).

Compromiso articular, curso severo y comportamiento atípico, fueron más evidentes en la epidemia de la isla La Reunión el año 2005-2006, esta ha sido una de las epidemias mejor estudiadas. (11). Comportamiento atípico en adultos incluyen: erupción maculopapular, meningoencefalitis, diarrea, vómitos, falla renal, falla respiratoria, miocarditis, hepatitis y cambios en el sensorio y sensibilidad a la luz, entre otras, estas manifestaciones se observaron en mayor frecuencia en el brote de la isla francesa La Reunión. (11,43). Parálisis flácida también ha sido descrita (44). Entre las manifestaciones atípicas en los niños se mencionan: hiperalgia, púrpura meningoencefalitis, meningitis, miocarditis, arritmia cardíaca y extensa epidermolisis (43,45)

Las hemorragias han sido descritas particularmente en el sureste de Asia y en la India, a diferencia del dengue, son de severidad moderada, y menos frecuentes (46). Las manifestaciones hemorrágicas severas se presentan en casos atípicos, especialmente en recién nacidos (45) y casos graves. Se ha descrito infección simultánea con dengue (47)

En una serie de 75 casos el compromiso de piel descrito fue: rash, úlceras similares a aftas, hiperpigmentación, descamación, exacerbación de dermatosis existente y misceláneas (urticaria, úlcera cutánea necrótica no intertriginosa, dermatitis escrotal y erupción vesiculobulosa). En esta serie el rash fue la afectación más usual (48).

El VCHIK afecta el globo ocular en variadas formas que van desde la conjuntivitis hasta la retinitis e incluso neuritis óptica. Fotofobia y dolor retro-orbital se ven a menudo en la fase aguda de la enfermedad sin otros signos de afectación ocular (49). Epiescleritis nodular, iridociclitis aguda, uveítis, y neurorretinitis han sido documentados como manifestaciones oculares inusuales de fiebre Chikungunya (50)

Las embarazadas son afectadas con relativa frecuencia, la transmisión vertical es posible, evidenciándose por primera vez esta forma de

transmisión en la epidemia de la isla La Reunión durante los años 2005-2006. Entre 658 mujeres embarazadas infectadas por el VCHIK, en la isla La Reunión, Francia, la infección se produjo durante el primer trimestre en 99 (15%), en el segundo en 387 (59%), y en el tercero en 172 (26%). Describiéndose los siguientes signos y síntomas maternos: fiebre (62%), artralgia (93%), cefalea (54%), edema (54%), diarrea (12%), aftas (9,6%), epistaxis o gingivorragia (9,0%) y erupción cutánea (76%). En total, 137 (21%) fueron hospitalizadas con una duración mediana de 2 días (rango 1-75 días). Signos de infección comenzaron con una mediana de 108 días antes de la entrega (rango 1-263 días), sólo 4 mujeres infectadas (0,6%) tenían síntomas en los 7 días antes de la entrega (51). Los resultados del embarazo incluyeron 656 niños nacidos vivos de las mujeres que se infectaron. De los 4 niños nacidos de madres infectadas por el Chikungunya durante la última semana de embarazo, solo un recién nacido tuvo signos de infección en el tercer día de vida, con PCR-RT (PCR en tiempo real) y análisis de IgM positivo. La madre había tenido síntomas de Chikungunya un día antes de la entrega. Los otros 3 neonatos permanecieron asintomáticos y no tenían IgM detectables contra el virus de Chikungunya. (51). En cuanto a la evolución del embarazo no hubo diferencias significativas con las no infectadas. En esta serie la transmisión vertical del VCHIK fue muy baja, lo cual se puede explicar por el reducido número de embarazadas que adquirieron la enfermedad en el periodo perinatal.

La transmisión vertical del VCHIK se produce principalmente en embarazadas virémicas al final del embarazo. Una revisión producto de un estudio colaborativo prospectivo, realizado también en la isla La Reunión en los años 2005-2006 identificó 39 embarazadas virémicas en la última semana del embarazo, 19 niños se infectaron, la tasa de transmisión vertical fue de 47.8 %, la cesárea no tuvo efecto protector. Todos los recién nacidos infectados estaban asintomáticos al nacer, la enfermedad neonatal ocurrió con una mediana de 4 días (rango 3-7). El dolor, postración y fiebre estuvieron presentes en el 100% de los casos, trombocitopenia en el 89%. Enfermedad grave se observó en diez casos (52,6%) y consistió principalmente en encefalopatía (n = 9; 90%). Los nueve niños tenían hallazgos patológicos en la RMN (edema cerebral, = 9; hemorragias cerebrales (n = 2), cuatro evolucionaron a discapacidad persistente (52).

En un estudio de 38 neonatos (de varias unidades de neonatología) infectados con VCHIK, donde las madres, a excepción de 2 asintomáticas, presentaron signos de infección durante el período perinatal. Todos los niños presentaron síntomas, los signos clínicos más frecuentes en los recién nacidos fueron: fiebre (79 %), dolor (100 %), rash (82%), edema periférico (58 %). Trombocitopenia (76%),

linfopenia (47%), disminución de valor de protrombina (65%) y elevación de la aspartato amino transferasa (77 %). Las complicaciones incluyeron: convulsiones 6 casos, síndrome hemorrágico 6 casos y trastornos hemodinámicos 10 casos. PCR-TR en el líquido cefalorraquídeo para VCHIK fue positivo en 22 de 24 niños. La ecocardiografía en 16 casos mostró: hipertrofia miocárdica en 5, disfunción ventricular en 2, pericarditis en 2 y dilatación de la arteria coronaria en 6. Un recién nacido murió de enterocolitis necrotizante (53)

Las anormalidades de laboratorio en la fase aguda incluyen: leucopenia, trombocitopenia, aumento de transaminasas, entre otros. En una serie de pacientes con artralgia febril, 180 pacientes con viremia (PCR-TR VCHIK positivo), las alteraciones de laboratorio más frecuentes fueron: leucopenia (38,3%), trombocitopenia (37,3%), aumento de los niveles de ASAT y ALAT en sangre (31,6 y 7,3%, respectivamente) e hipocalcemia (38,7%). Linfopenia $<1,000$ / mm se correlacionó estrechamente con los pacientes virémicos (54).

En general la tasa de letalidad es baja, la mayoría de las muertes ocurren en neonatos, adultos con enfermedades subyacentes y personas mayores. La mortalidad en pacientes ingresados en terapia intensiva puede ser elevada (55).

De 33 pacientes, admitidos en una unidad de cuidados intensivos, 19 (58%) presentaron manifestaciones específicas de VCHIK, 8 (24%) tenían una enfermedad infecciosa aguda asociada y 6 (18%) exacerbaciones de enfermedades previas. Entre las manifestaciones específicas de VCHIK, se identificaron 14 casos de encefalopatía; miocarditis, hepatitis y síndrome de Guillain Barré un caso cada uno. El 85% de los pacientes tenían una puntuación McCabe = 1 (para no fatal o ninguna enfermedad subyacente). La mortalidad fue del 48% (55).

El diagnóstico diferencial incluye dengue, malaria, leptospirosis, rubeola, hepatitis viral, infección por otras arbovirosis (ejemplo Mayaro) y artritis post infecciosa, entre otras (38).

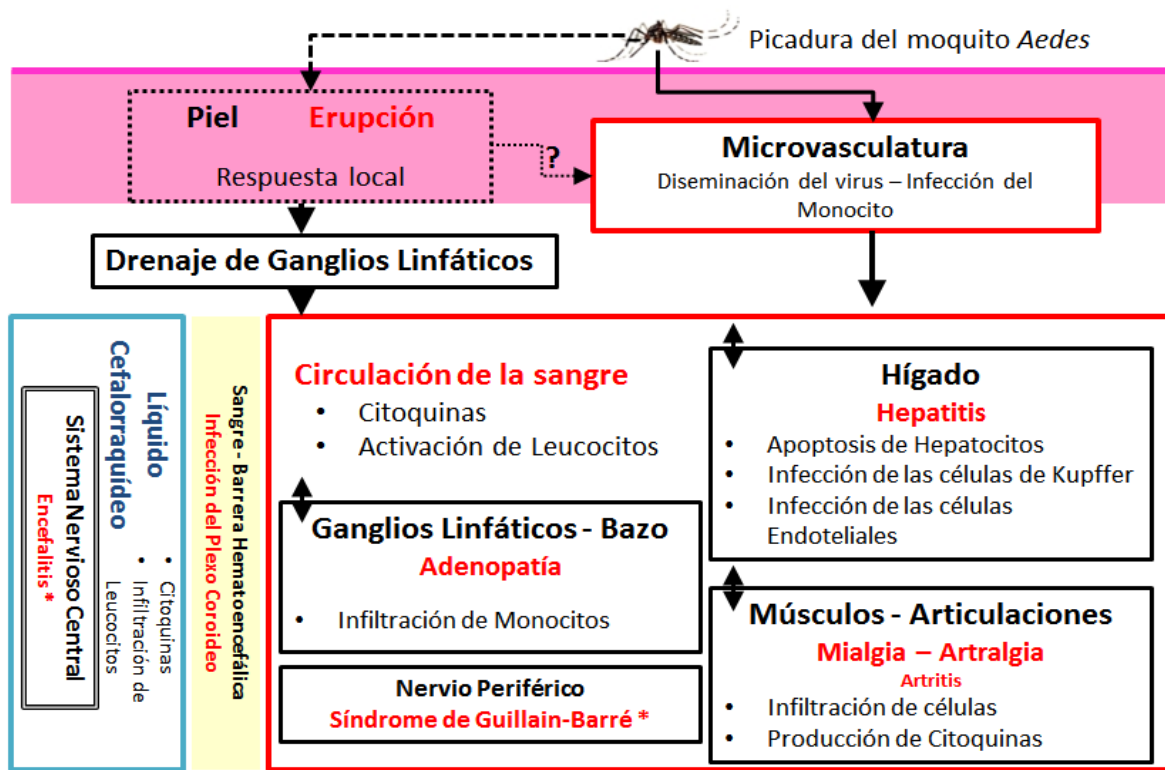
Patogenia

La patogenia de la fiebre Chikungunya no está bien entendida, investigaciones actuales o recientes han tratado de esclarecerla. El VCHIK infecta principalmente fibroblastos, células epiteliales y células linfoides. En los seres humanos, la fase aguda cursa con altos niveles de IFN- α , lo que implica una fuerte inmunidad innata, junto con la producción de IL-4, IL-10, e IFN- γ , lo que sugiere la participación de la inmunidad adaptativa (56). Los niveles de IL12 se elevan dramáticamente durante la fase aguda, regresando a la normalidad en pacientes que se recuperan. Por el contrario, los pacientes que

desarrollan artritis crónica muestran niveles persistentemente altos de IL12. El examen histológico de la sinovia revela inflamación de las articulaciones debido a los macrófagos que contienen material viral. La enzima metalo-proteasa también contribuye al daño tisular. Virus de Chikungunya conduce a la apoptosis las vías intrínseca y extrínseca. (57). La patogenia de la difusión del virus a órganos y tejidos ha sido publicada en un estudio realizado por Dupuis-Maguiraga y colaboradores, año 2012 (43), la misma puede ser revisada en la figura N° 4.

Figura N° 4

Difusión de virus Chikungunya en órganos y tejidos diana



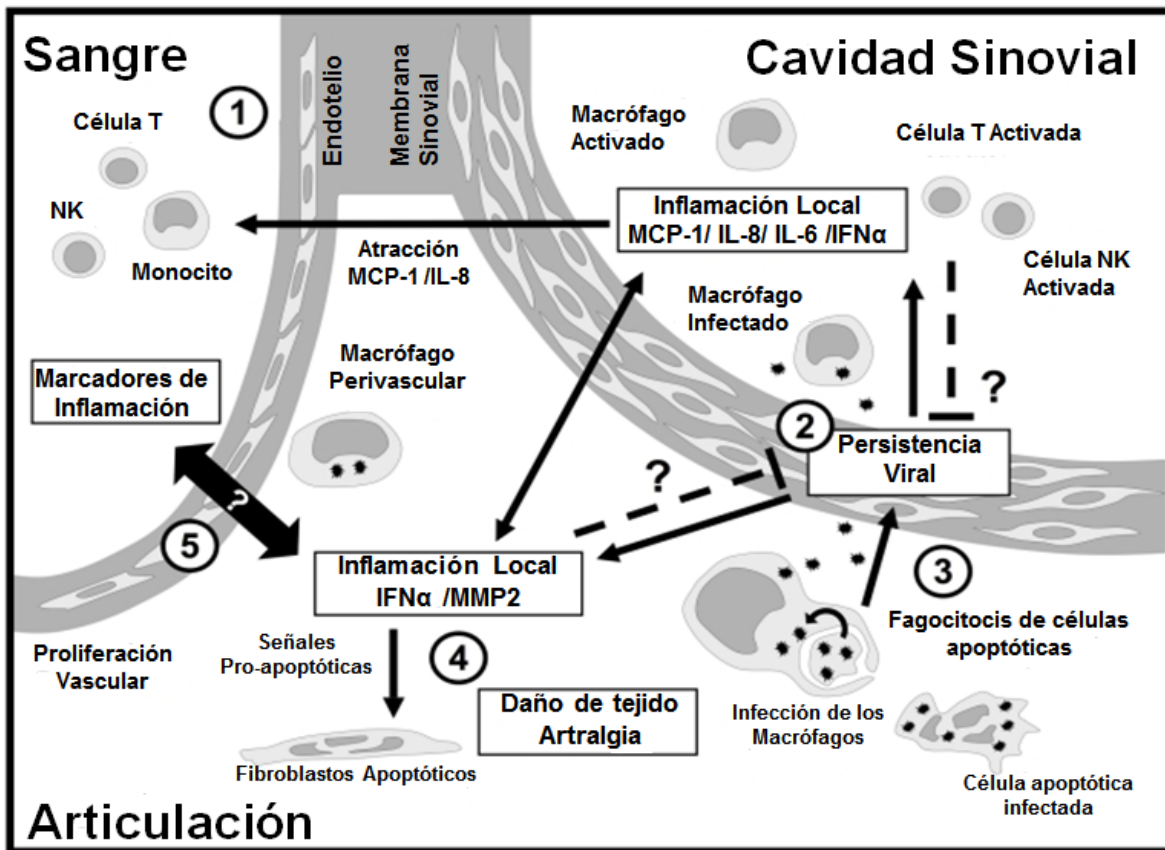
Fuente: Dupuis- Maguiraga et al, 2012 (43). Figura tiene reproducción permitida. (Traducido por Ana Carvajal)

Leyenda de la figura: Difusión del virus Chikungunya en órganos diana: Tras la inoculación del VCHIK través de la picadura de mosquito, el virus entra directamente a la capilares subcutáneos, algunos virus infectan a las células susceptibles en la piel , tales como los macrófagos o fibroblastos y células endoteliales .La replicación viral local parece ser menor y limitada en el tiempo, el virus replicado localmente probablemente es transportado a los órganos linfoides secundarios cercanos al sitio de la inoculación .La sangre lleva la mayoría de los virus , los viriones libres o en forma de monocitos infectados a los órganos diana : hígado, músculo, articulaciones y órganos linfáticos distantes. En estos tejidos, la infección está asociada con una marcada infiltración de células mononucleares, incluyendo los macrófagos, sobre todo cuando se produce

la replicación viral. Los acontecimientos patológicos asociados con la infección del tejido son en su mayoría subclínica en el hígado (apoptosis de hepatocitos) y los órganos linfoides (adenopatía), mientras que la infiltración de células mononucleares y la replicación viral en los músculos y las articulaciones están asociados con dolor muy fuerte, algunos de los pacientes presentan artritis .
* Síndrome de Guillain -Barré y la encefalitis son eventos muy raros .Artritis verdadera sigue siendo un evento raro (del 2% al 10 %).

A raíz de la epidemia de 2005-2006 en la isla La Reunión, 36% de los pacientes reportaron persistencia de los síntomas (artralgia y/o artritis) 15 meses después de iniciada de la enfermedad, 21% reportó al menos una recurrencia. Osteoartritis pre existente y edad mayor de 45 años, se asoció con persistencia de los síntomas (58). Investigadores como Hoarau y colaboradores sugieren un vínculo entre la enfermedad crónica y una fuerte respuesta inflamatoria Th1 durante la infección aguda. Los pacientes con enfermedad crónica mostraron una fuerte inflamación sistémica durante la fase aguda (mayores niveles de PCR, $p = 0.07$), potencialmente asociada con niveles más altos de TNF-alfa, IL-8, IL-6, y IL-12, aunque estas diferencias no fueron significativas (2). Investigaciones recientes también demuestran que los mediadores inflamatorios juegan un papel importante no sólo en la fase aguda y de resolución de Chikungunya, sino también en el establecimiento de la enfermedad crónica (59). La cronicidad de la infección por el VCHIK no está bien entendida y puede variar entre las cohortes de pacientes estudiadas, enfermedad crónica se asocia con factores como: edad mayor de 45 años, carga viral elevada en la fase aguda y niveles de citoquinas elevadas (IF alfa en polimorfonucleares, detección de antígeno de VCHIK en los macrófagos de la articulación y expresión de marcadores Th1) (43) .La Figura N°5 muestra cómo la Infección por el VCHIK puede conducir a daño articular crónico (43).

Figura N° 5
Patogenia de daño articular crónico por el virus de Chikungunya



Fuente: Dupuis-Maguiraga et al. 2012 (43) .Figura tiene reproducción permitida. (Traducido por Ana Carvajal)

Leyenda de la figura: (1) Meses después de la infección aguda, monocitos , células T y células asesinas naturales (NK) son atraídas a la articulación inflamada ,donde son activadas .(2) La infección de los macrófagos en las articulaciones se asocia con inflamación local y producción de citocinas, quimiocinas, y efectores pro-inflamatorias , tales como MCP-1/CCL-2 , IL - 8 , IL - 6 , IFN- α y MMP2.(3) La fagocitosis de los cuerpos apoptóticos a partir de células infectadas probablemente contribuye a la persistencia viral .Sin embargo, el efecto beneficioso o perjudicial de la inflamación local en la persistencia viral sigue siendo poco clara. (4) Cuando se presenta, la artritis es acompañada por altas tasas de apoptosis de fibroblastos y destrucción del cartílago. La inflamación crónica probablemente juega un papel importante en el daño y dolor asociado (5) La posible relación entre la inflamación local de la articulación y un estado de activación sistémica, como lo demuestra la presencia de marcadores de inflamación en plasma y células de la sangre, sigue siendo poco clara.

Diagnóstico de laboratorio de la fiebre de Chikungunya.

El estándar de oro para el diagnóstico de infección por el VCHIK, es el aislamiento del virus en cultivo celular o inoculaciones en animales con sueros de fase aguda, sin embargo esta método es costoso, laborioso y de acceso limitado, otras técnicas más novedosas económicas y rápidas

están disponibles como el PCR (Reacción de cadena polimerasa) en tiempo real (PCR-TR) o variantes de PCR y métodos serológicos. El PCR-TR es actualmente el método más sensible para detectar y cuantificar ARNm viral de VCHIK (60,8). Detección serológica clásica incluye varios métodos: ELISA, inmunofluorescencia, unión del complemento y hemaglutinación, entre otros (61).

Una cohorte de pacientes infectados con VCHIK de Sri Lanka (n=292 pacientes, 17.8% de prevalencia), fue usada para asesorar dos test diagnósticos estándar de IgM de VCHIK. Los resultados evidenciaron que el test Inmunocromatográfico, tiene una sensibilidad en una muestra aguda de 1.3 a 3.9 % y una especificidad de 92 a 95%. La prueba de ELISA en una muestra aguda tuvo una sensibilidad de 3.9% y una especificidad de 92.5%, y en la muestra convaleciente la sensibilidad fue de 84% y la especificidad de 91%. Por lo tanto, estas pruebas no son de utilidad para el diagnóstico de infección aguda por el VCHIK. En ese mismo estudio el PCR -TR tuvo una especificidad de 84 % y una especificidad de 100 % en la fase aguda (62).

Usualmente la muestra recomendada para el diagnóstico de VCHIK es la sangre. En pacientes con manifestaciones neurológicas el estudio de líquido cefalorraquídeo es útil, en derrame articular el líquido sinovial y en personas fallecidas se puede utilizar muestra de tejidos. (8)

Definiciones de caso

Debido a la introducción de casos autóctonos del VCHIK en el Continente Americano, los países de la región deben proveerse de los métodos apropiados para el diagnóstico de la enfermedad. A continuación se presenta la definición de casos y criterios diagnósticos (38):

Caso sospechoso

- Un paciente con aparición brusca de fiebre por lo general con escalofríos / rigidez, que duran 3-5 días, con dolor en múltiples articulaciones / edema de las extremidades que pueden continuar durante semanas o meses

Caso probable

Un caso sospechoso con uno cualquiera de los siguientes:

- Historia de viajes o residencia en áreas de notificación de brotes
- Posibilidad de excluir dengue, malaria y/o cualquier otra causa conocida de fiebre con dolores en las articulaciones

Caso confirmado

Cualquier paciente que cumple uno o más de los siguientes hallazgos independientemente de la presentación clínica

- Aislamiento del virus en cultivo celular o inoculaciones en animales de sueros de fase aguda
- Presencia de ARN viral en el suero de fase aguda por PCR -TR
- La presencia de anticuerpos IgM específicos contra el virus en la muestra de suero en la etapa aguda o convaleciente
- Aumento de cuatro veces en el título de anticuerpos IgG específicos contra el virus en muestras recogidas al menos tres semanas de diferencia

A continuación se presenta la definición de casos de fiebre de Chikungunya que está siendo utilizado en Saint Barthélemy, Guadalupe, Martinica y la Guyana francesa (19)

Caso sospechoso: Una persona con fiebre > 38,5 °C y aparición repentina de dolor en las articulaciones de las extremidades como principal característica clínica y ausencia de otra orientación causal.

Caso probable: un caso sospechoso como se definió anteriormente con anticuerpos IgM positivo o límite de Chikungunya

Caso confirmado: caso sospechoso con uno de los siguientes criterios virológicos o serológicos:

- Aislamiento del virus
- demostración de genoma viral por PCR -TR
- seroconversión o aumento reciente en el título de IgG 4 veces, 2 sueros a intervalos de 2 semanas mínimo
- Anticuerpos específicos contra el VCHIK IgM positivo o límite por sero neutralización

Tratamiento

No existe una terapia antiviral específica, la enfermedad es generalmente auto-limitada y el objetivo de la terapia es el alivio sintomático de los síntomas como la fiebre y los dolores articulares con paracetamol o AINES (38). Los casos severos y atípicos, así como la atención de las embarazadas y recién nacidos deben ser realizados por un equipo multidisciplinario. Medicamentos que contengan ácido acetilsalicílico deben ser evitados debido a su efecto sobre las plaquetas. La Cloroquina no ha demostrado efectividad en las artralgias durante la etapa aguda (63).

El impacto económico de las epidemias de VCHIK ha sido importante, en consultas médicas, hospitalización y medicamentos. Las artralgias

y/o artritis causan ausencia laboral y disminución en la calidad de vida (64,65). La rehabilitación es muy importante en el cuidado de los casos crónicos junto con estrategias destinadas a mitigar el dolor y la discapacidad.

No hay vacunas disponibles comercialmente para la inducción de inmunidad activa contra la enfermedad, las investigaciones están en progreso. Se estima que la inmunidad de la fiebre Chikungunya en las personas que sufren la enfermedad es de por vida.

Prevención

Las únicas medidas disponibles en la actualidad para evitar la enfermedad es el control de vectores y las medidas de protección personal. La Sociedad de Parasitología de Francia, la Sociedad de Medicina del Viajero de Francia y otras sociedades científicas han elaborado 31 recomendaciones sobre la protección personal de mosquitos y garrapatas, la cual puede ser revisada en la referencia 66.

Protección personal contra vectores (66). La recomendación para el uso de repelentes debe ir acompañada de las siguientes medidas:

1. Adaptar la frecuencia de aplicación de las principales actividades humanas y de vectores presentes en el área geográfica visitada o habitada;
2. Aplicar sobre la piel sana, sin tapar (inútiles debajo de la ropa);
3. No rocíe directamente en la cara debido al riesgo probado de irritación en los ojos, en lugar rociar las manos y luego aplicar sobre la cara, evitando el contacto con las zonas peri-mucosas y oculares;
4. enjuague la piel antes de dormir para evitar la irritación Y maceración de los pliegues cutáneos.
5. El repelente debe ser aplicada a los niños por los adultos.
6. La aplicación del repelente debe ser colocada 20 minutos después de aplicar el protector solar.

En las embarazadas es importante el uso de barreras físicas y limitar la exposición, el uso de repelentes será utilizado si los beneficios sobrepasan los riesgos.

Otras medidas de protección incluyen: el uso de mosquiteros en los pacientes en la etapa aguda de la enfermedad y en las personas sanas para evitar la picadura de los mosquitos, uso de mallas protectoras en puertas y ventanas, uso de ropa protectora (mangas largas y pantalones) (66,8).

Medidas de salud pública (8,19, 66)

- Saneamiento ambiental, eliminación de los criaderos de los mosquitos, eliminación de las larvas, fumigación.
- Educación de los profesionales de la salud, la comunidad y los medios de comunicación

Recomendaciones

En sitios donde hay reporte de casos (8, 19,67)

- Notificación de los casos, según el Reglamento de Salud Internacional. a los organismos de salud Internacional (OPS, OMS)
- Vigilancia epidemiológica incluyendo la vigilancia sindromática de casos severos y atípicos.
- Monitoreo de la diseminación del virus para detectar la introducción en nuevas áreas geográficas
- Identificar los linajes del virus Chikungunya circulante.
- Establecer cohortes de pacientes con infección aguda para definir comportamiento clínico de la enfermedad.
- Establecer normas para el manejo de casos, criterios de hospitalización y definiciones de casos, entre otros.
- Actividades de control de vectores en la zona afectada, extendida a los aeropuertos, escuelas, guarderías, hospitales.
 - Comunicación y movilización social a: profesionales de la salud, comunidad (protección individual, eliminación de los criaderos de del mosquito transmisor) y viajeros (información específica)

En países en riesgo de introducción de la enfermedad (8, 19,67)

- Activar los sistemas de vigilancia para identificar y detectar precozmente la introducción de casos importados
- Medidas de saneamiento ambiental y control de los mosquitos vectores (*Aedes aegypti* y *A. albopictus*)
- Sensibilización de los profesionales de la salud acerca de los síntomas, así como de la evolución y posibles complicaciones de la enfermedad
- Establecer laboratorios de referencia para la detección temprana de posibles casos.
- Educación o sensibilización de la comunidad en relación a los síntomas de la enfermedad y al control de vectores
- Elaborar normas para la definición de casos, criterios diagnósticos y tratamiento de la enfermedad, entre otros.

- En caso de presentarse una epidemia las autoridades de salud deben trabajar en conjunto con las Sociedades Científicas y la Academia
- Realizar actividades de control de la epidemia sugeridas por la OPS, OMS y los CDC.

Conclusión

Se desconoce el impacto que tendrá esta infección en la salud pública, la tendencia y su distribución geográfica en las Américas, sin embargo se estima que debido a la amplia diseminación de los vectores en la Región, pudiera presentarse grandes epidemias tal como ha sucedido en otras partes del mundo donde la enfermedad se ha introducido en poblaciones vírgenes (11). Los expertos consideran que la fiebre Chikungunya es una amenaza potencial de epidemia (68). Es necesaria una estrecha vigilancia epidemiológica para el control de la enfermedad, fortalecimiento de la red hospitalaria y de la capacidad diagnóstica, además de la formación de equipos multidisciplinarios para el cuidado de los pacientes y estudio de la patología. El trabajo en equipo con las Sociedades Científicas y la Academia es fundamental.

Nota: La autora declara no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Lumsden WH. 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.
2. Hoarau J, Bandjee MJ, Trotot PK, et al. Persistent chronic inflammation and infection by Chikungunya arthritogenic alphavirus in spite of a robust host immune response. *Journal of Immunology.* 2010;184(10):5914-5927.
3. Jupp PG, McIntosh BM. Chikungunya virus disease. In: Monath TP, editor. *The Arbovirus: Epidemiology and Ecology.* Vol. II. CRC Press; 1988. pp. 137-157.
4. Robinson MC. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. I. Clinical features. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1955;49:28-32.
5. Solignat Maxime, Gay Bernard, Higgs Stephen, Briant Laurence, and Devauxa Christian. Replication cycle of chikungunya: A re-emerging arbovirus. *Virology.* 2009 October 25; 393(2): 183-197.
6. Robillard PY, Boumahni B, Gérardin P, Michault A, Fourmaintraux A, Schuffenecker I, Carbonnier M, Djémili S, Choker G, Roge-Wolter M, Barau G. Vertical maternal

- fetal transmission of the chikungunya virus. Ten cases among 84 pregnant women. *Presse Med.* 2006 May; 35(5 Pt 1):785-8
7. Couderc T, Gangneux N, Chrétien F, Caro V, Le Luong T, Ducloux B, Tolou H, Lecuit M, Grandadam M . Chikungunya virus infection of corneal grafts. *J Infect Dis.* 2012 Sep 15; 206(6):851-9
 8. CDC. OPS/OMS Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus Chikungunya en las Américas. Washington, D.C: OPS, 2011. 159p.
Disponible en:
http://www.paho.org/uru/index.php?option=com_content&view=article&id=487%3Anueva-gua%C2%ADa-de-preparacion-y-respuesta-ante-eventual-introduccion-del-virus-chikungunya&catid=697%3Anoticias&Itemid=1
 9. ECDC. Rapid risk assessment. Autochthonous cases of chikungunya fever on the Caribbean island, Saint Martin .11 December 2013. Disponible en:
<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/chikungunya-st-martin-rapid-risk-assessment.pdf>
 10. Pialoux G, Gaüzère BA, Jauréguiberry S, Strobel M. Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:319–327.
 11. Renault P, Solet JL, Sissoko D, Balleydier E, Larrieu S, et al. A major epidemic of chikungunya virus infection on Reunion Island, France, 2005–2006. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77:727–731
 12. Yergolkar PN, Tandale BV, Arankalle VA, Sathe PS, Sudeep AB, et al. Chikungunya outbreaks caused by African genotype, India. *Emerg Infect Dis.*2006;12:1580–3.
 13. Lahariya C, Pradhan SK. Emergence of chikungunya virus in Indian subcontinent after 32 years: A review. *J Vector Borne Dis.* 2006;43:151–60.
 14. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Panella AJ, Velez JO, et al. Chikungunya virus in US travelers returning from India, 2006. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:764–767.
 15. Pistone T, Ezzedine K, Schuffenecker I, Receveur MC, Malvy D. An imported case of Chikungunya fever from Madagascar: use of the sentinel traveller for detecting emerging arboviral infections in tropical and European countries. *Travel Med Infect Dis.* 2009;7:52–54.
 16. Konstantin A. Tsetsarkin, Rubing Chen, Michael B. Sherman, and Scott C. Weaver. Chikungunya Virus: Evolution and Genetic Determinants of Emergence .*Curr Opin Virol.* 2011 October 1; 1(4): 310–317.
 17. Centers for Disease Control and Prevention. Chikungunya fever diagnosed among international travelers—United States, 2005–2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006;55:1040–1042
 18. ECDC. Epidemiological update: Autochthonous cases of chikungunya fever on the Caribbean island of Saint Martin. 20 Dec 2013
 19. Le chikungunya dans les Antilles. Le point épidémiologique | Antilles Guyane | — N° 03, 26 de diciembre / 2013 .
 20. Comunicado de: International Society for Infectious diseases .*Pro Med Mail.* Chikungunya (57): Caribbean . 28 de diciembre de 2013.

21. L. R. Petersen, M. P. Busch. Transfusion-transmitted arboviruses *Vox Sanguinis*. Volume 98, Issue 4, pages 495–503, May 2010
22. José Luis San Martín, Olivia Brathwaite, Betzana Zambrano, José Orlando Solórzano, Alain Bouckenoghe, Gustavo H. Dayan, and María G. Guzmán. The Epidemiology of Dengue in the Americas Over the Last Three Decades: A Worrisome Reality. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 82(1), 2010, pp. 128–135
23. Rodrigo Ramírez Alvarez, Yarys Estrada & Hernán Guzmán. Primer registro para el estado Aragua de *Aedes (Stegomyia) albopictus* Skuse, 1894 (Diptera: Culicidae) *Bol Mal Salud Amb* vol.52 no.2 Maracay ago. 2012
Disponible en:
www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S1690-46482012000200013&script=sci_arttext
24. Navarro, Juan-Carlos; Zorrilla, Adriana Y Moncada, Nelson. Primer registro de *Aedes albopictus* (Skuse) en Venezuela: Importancia como vector de Dengue y acciones a desarrollar. *Bol Mal Salud Amb*[online]. 2009, vol.49, n.1, pp. 161-166.
25. Mills JN, Gage KL, and Khan AS. Potential Influence of Climate Change! On Vector Borne and Zoonotic Diseases: A Review and Proposed Research Plan *Environmental Health Perspectives* .2010. vol 118 number 11 Nov.
26. E.A. Goulda,b, and S. Higgsc. Impact of climate change and other factors on emerging. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009 February ; 103(2): 109–121.
27. Yasmin Rubio-Palis, Luis Manuel Pérez-Ybarra, Mariagabriela Infante-Ruiz, Guillermo Comach & Ludmel Urdaneta-Márquez. Influencia de las variables climáticas en la casuística de dengue y la abundancia de *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) en Maracay, Venezuela. *Boletín De Malariología y Salud Ambiental* Vol. LI, Nº 2, Agosto-Diciembre, 2011. Disponible en:
http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-46482011000200004
28. Yasmin Rubio Palis. Universidad de Carabobo, conferencia: “Influencia del Cambio Climático en la emergencia y re emergencia de enfermedades tropicales”. Primer Simposio Nacional de Cambio Climático. Perspectivas para Venezuela. Nov 2013. Disponible en:
www.acfiman.org/cambioclimatico/envio_de_trabajos/memorias.html
29. Jorge Rabinovich. Universidad Nacional de la Plata Argentina, conferencia: “Vulnerabilidad de la población de Venezuela sobre potencial transmisión vectorial de la enfermedad de Chagas en escenario futuro del Cambio Climático Global”. Primer Simposio Nacional de Cambio Climático. Perspectivas para Venezuela. Nov 2013. Disponible en:
www.acfiman.org/cambioclimatico/envio_de_trabajos/memorias.html
30. Dominik Fischer, Stephanie M Thomas, Jonathan E Suk, Bertrand Sudre, Andrea Hess, Nils B Tjaden, Carl Beierkuhnlein and Jan C Semenza. Climate change effects on Chikungunya transmission in Europe: geospatial analysis of vector’s climatic suitability and virus’ temperature requirements. *International Journal of Health Geographics* 2013, 12:51. Disponible en: www.ij-healthgeographics.com/content/pdf/1476-072X-12-51.pdf
31. Simizu B, Yamamoto K, Hashimoto K, Ogata T. Structural proteins of chikungunya virus. *J. Virol.* 1984;51(1):254–258.

32. Strauss JH, Strauss EG. The alphaviruses: gene expression, replication, and evolution. *Microbiol. Rev.* 1994;58(3):491–562.
33. Anderson CR, Downs WG, Wattley GH, Ahin NW, et al. Mayaro virus: a new human disease agent. II. Isolation from blood of patients in Trinidad, B.W.I. *Am J Trop Med Hyg.* 1957;6:1012–1016.
34. Maria Paula Gomes Mourão, Michele de Souza Bastos, Regina Pinto de Figueiredo, João Bosco Lima Gimaque, Elizabeth dos Santos Galusso, Valéria Munique Kramer, Cintia Mara Costa de Oliveira, Felipe Gomes Naveca, Luiz Tadeu Moraes Figueiredo. Mayaro Fever in the City of Manaus, Brazil, 2007–2008. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2012 January; 12(1):4246.
35. Jaime R. Torres, Kevin L. Russell, Clovis Vasquez, Robert B. Tesh, Rosalba Salas, Douglas M. Watts. Family Cluster of Mayaro Fever, Venezuela. *Emerg Infect Dis.* 2004 July; 10(7): 1304–1306.
36. José F. Oletta L. Ana Carvajal, Saúl O. Peña. Brote epidémico de fiebre Mayaro en Venezuela. *RSCMV. ALERTA EPIDEMIOLÓGICA* Nº 132. Mayo 2010. Disponible en: www.rscmv.org.ve/pdf/ALERTA_132.pdf
37. Vazeille M, Moutailler S, Coudrier D, Rousseaux C, Khun H, Huerre M, 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.
38. Alladi Mohan, DHN Kiran, I Chiranjeevi Manohar, and D Prabath Kumar. Epidemiology, Clinical Manifestations, And Diagnosis Of Chikungunya Fever: Lessons Learned From The Re-Emerging Epidemic. *Indian J Dermatol.* 2010 Jan-Mar; 55(1): 54–63.
39. Fourie ED, Morrison JG. Rheumatoid arthritic syndrome after chikungunya fever. *S Afr Med J.* 1979;56:130–2.
40. Kennedy AC, Fleming J, Solomon L. Chikungunya viral arthropathy: A clinical description. *J Rheumatol.* 1980;7:231–6
41. Denis Malvy, Khaled Ezzedine, Maria Mamani-Matsuda, Brigitte Autran, Hugues Tolou, Marie-Catherine Receveur, Thierry Pistone, Jérôme Rambert, Daniel Moynet, Djavad Mossalayi. Destructive arthritis in a patient with chikungunya virus infection with persistent specific IgM antibodies. *BMC Infect Dis.* 2009; 9: 200.
42. Ahmad Faudzi Yusoff, Amal Nasir Mustafa, Hani Mat Husaain, Wan Mansor Hamzah, Apandi Mohd Yusof, Rozilawati Harun, and Faezah Noor Abdullah 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 Infect Dis.* 2013; 13: 211.
43. Laurence Dupuis-Maguiraga, Marion Noret, Sonia Brun, Roger Le Grand, Gabriel Gras, and Pierre Roques. Chikungunya Disease: Infection-Associated Markers from the Acute to the Chronic Phase of Arbovirus-Induced Arthralgia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012 March; 6(3): e1446
44. S. S. Singh, S. P. Manimunda, A. P. Sugunan, Sahina, And P. Vijayachari. Four cases of acute flaccid paralysis associated with chikungunya virus infection. *Epidemiol Infect.* 2008 September; 136(9): 1277–1280.

45. Ernoult S, Walters H, Alessandri JL, et al. Chikungunya in paediatrics: epidemic of 2005–2006 in Saint-Denis, Reunion Island. *Arch Pediatr*. 2008;15:253–62
46. Sarkar JK, Chatterjee SN, Chakravarty SK. Haemorrhagic fever in Calcutta: some epidemiological observations. *Indian J Med Res* 1964; **52**:651–659.
47. Nimmannitiya S, Halstead SB, Cohen SN, Margiotta MR. Dengue and chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962-1964. I. Observations on hospitalised patients with haemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1969; **18**:954–971.
48. Ramesh M Bhat, Yashaswi Rai, Amitha Ramesh, B Nandakishore, D Sukumar, Jacintha Martis, and Ganesh H Kamath. Mucocutaneous Manifestations Of Chikungunya Fever: A Study From An Epidemic In Coastal Karnataka. *Indian J Dermatol*. 2011 May-Jun; 56(3): 290–294
49. Padmamalini Mahendradas, Kavitha Avadhani, and Rohit Shetty. Chikungunya and the eye: a review
50. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2013; 3: 35.
50. Mahendradas P, Ranganna SK, Shetty R, Balu R, Narayana KM, Babu RB, et al. Ocular manifestations associated with chikungunya. *Ophthalmology*. 2008;115:287–91.
51. Xavier Fritel, corresponding author Olivier Rollot, Patrick Gérardin, Bernard-Alex Gaüzère, Jacques Bideault, Louis Lagarde, Barbara Dhuime, Eric Orvain, Fabrice Cuillier, Duksha Ramful, Sylvain Sampéris, Marie-Christine Jaffar-Bandjee, Alain Michault, Liliane Cotte, Monique Kaminski, Alain Fourmaintraux. Chikungunya Virus Infection during Pregnancy, Réunion, France, 2006 *Emerg Infect Dis*. 2010 March; 16(3): 418–425.
52. Patrick Gérardin, Georges Barau, Alain Michault, Marc Bintner, Hanitra Randrianaivo, Ghassan Choker, Yann Lenglet, Yasmina Touret, Anne Bouveret, Philippe Grivard, Karin Le Roux, Séverine Blanc, Isabelle Schuffenecker, Thérèse Couderc and al. Multidisciplinary Prospective Study of Mother-to-Child Chikungunya Virus Infections on the Island of La Réunion *PLoS Med*. 2008 March; 5(3): e60.
53. Ramful D, Carbonnier M, Pasquet M, Bouhmani B, Ghazouani J, Noormahomed T, Beullier G, Attali T, Samperiz S, Fourmaintraux A, Alessandri JL. Mother-to-child transmission of Chikungunya virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Sep;26(9):811-5.
54. Staikowsky F, Talarmin F, Grivard P, Souab A, Schuffenecker I, Le Roux K, Lecuit M, Michault A. Prospective study of Chikungunya virus acute infection in the Island of La Réunion during the 2005-2006 outbreak. *PloS One*. 2009 Oct 28;4(10):e7603.
55. Lemant J, Boisson V, Winer A, et al. Serious acute chikungunya virus infection requiring intensive care during the Reunion Island outbreak in 2005–2006. *Crit. Care Med*. 2008;36(9):2536–2541.
56. Ng, L.F.P., Chow, A., Sun, Y.J., Kwek, D.J.C., Lim, P.L., Dimatatac, F., et al. (2009) IL-1beta, IL-6, and RANTES as biomarkers of Chikungunya severity. *PLoS ONE* 4: e4261.
57. Jaffar-Bandjee MC, Gasque P. Physiopathology of chronic arthritis following chikungunya infection in man. *Med Trop (Mars)* 2012;72(Spec No):86–87.

58. Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, Renault P, Moscetti F, et al. Post-epidemic chikungunya disease on Reunion Island: course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15-month period. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3:e389.
59. Schilte C, Staikowsky F, Couderc T, Madec Y, Carpentier F, et al. Chikungunya Virus-associated Long-term Arthralgia: A 36-month. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013 March; 7(3): e2137
60. Saxena P, Dash PK, Santhosh S, Shrivastava A, Parida M, Rao PV. Development and evaluation of one step single tube multiplex RT-PCR for rapid detection and typing of dengue viruses. *Virol J.* 2008;5:20.
61. Hundekar SL, Thakare JP, Gokhale MD, Barde PV, Argade SV, et al. Development of monoclonal antibody based antigen capture ELISA to detect chikungunya virus antigen in mosquitoes. *Indian J Med Res.* 2002;115:144–148.
62. Stuart D, Blacksell, Ampai Tanganuchitcharnchai, Richard G. Jarman, Robert V. Gibbons, Daniel H. Paris, Mark S. Bailey, Nicholas P. J. Day, Ranjan Premaratna, David G. Lalloo, and H. Janaka de Silva. Poor Diagnostic Accuracy of Commercial Antibody-Based Assays for the Diagnosis of Acute Chikungunya Infection. *Clin Vaccine Immunol.* 2011 October; 18(10): 1773–1775.
63. De Lamballerie X, Boisson V, Reynier JC, Enault S, Charrel RN, Flahault A, et al. On chikungunya acute infection and chloroquine treatment. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2008;8:837–9
64. Krishnamoorthy K, Harichandrakumar KT, Krishna Kumari A, Das LK. Burden of chikungunya in India: estimates of disability adjusted life years (DALY) lost in 2006 epidemic. *J Vector Borne Dis.* 2009;46: 26–35.
65. Man-Koumba Soumahoro, Pierre-Yves Boelle, Bernard-Alex Gaüzere, Kokuvi Atsou, Camille Pelat, Bruno Lambert, Guy La Ruche, Marc Gastellu-Etchegorry, Philippe Renault et al. The Chikungunya Epidemic on La Réunion Island in 2005–2006: A Cost-of-Illness Study *PLoS Negl Trop Dis.* 2011 June; 5(6): e1197.
66. PPAV Working Groups. Personal protection against biting insects and ticks. *Parasite.* 2011 February; 18(1): 93–111.
67. OPS.OMS. Alerta Epidemiológica .Fiebre por Chikungunya .9 de diciembre 2013.Disponible en:
www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=23808+&Itemid=999999&lang=es
68. Michelle M. Thiboutot, Senthil Kannan, Omkar U. Kawalekar, Devon J. Shedlock, Amir S. Khan, Gopalsamy Sarangan, Padma Srikanth, David B. Weiner, and Karuppiah Muthumani' Simon Brooker, Editor. Chikungunya: A Potentially Emerging Epidemic? *PLoS Negl Trop Dis.* 2010 April; 4(4): e623.