

Frías Salcedo, José Antonio

Artículo de revisión aspectos clínico epidemiológicos de la infección por Virus Chikungunya

Clinical and epidemiological aspects of
Chikungunya virus infection

Fecha de aceptación: Septiembre 2014

Resumen

En el presente artículo de revisión, se actualizan los datos clínicos y epidemiológicos de la fiebre de Chikungunya, que se manifiesta por fiebre y artralgias severas. Es un problema prevalente en África, Asia y Europa, ahora emergente en América e islas del Caribe desde 2013, asociado al cambio climático mundial, a la movilidad de la población debido a la migración, invasión de zonas selváticas o rurales, que representa una amenaza seria para la salud pública de la región tropical y subtropical del sureste de México. Se describen datos históricos, la cadena epidemiológica, los mecanismos de transmisión, información sobre los vectores, las principales formas de presentación clínica, morbilidad y complicaciones, diagnóstico diferencial, los métodos de laboratorio y el tratamiento. No hay vacuna actual. Se dan recomendaciones a viajeros para la prevención y control.

Palabras clave: *virus Chikungunya, fiebre, artritis.*

Abstract

This paper updates clinical and epidemiologic information of Chikungunya virus, transmitted to people by mosquitoes. The most common symptoms of Chikungunya virus infection are fever and joint pain. Other symptoms may include headache, muscle pain, joint swelling, or rash. Outbreaks have occurred in countries in Africa, Asia, and Europe. In late 2013, Chikungunya virus was found for the first time in the Americas on islands in the Caribbean. There is a risk that the virus will be imported to new areas by infected travelers. There is no vaccine to prevent or medicine to treat Chikungunya virus infection. Recommendations for prevention and control are described.

Keywords: *Chikungunya virus, fever, arthritis.*

Justificación e historia

Los primeros datos sobre esta enfermedad se remontan a 1770-1788, cuando se describieron epidemias clínicamente compatibles en la India y el sudeste de Asia. Pero la enfermedad recién es conocida en 1952- 1953 a partir de los trabajos de Robinson y Lumsden, cuando aislaron el virus de suero humano y de mosquitos de campo, en brote ocurrido en una aldea en la meseta de Makonde entre Tanzania y Mozambique.¹⁻⁵

El origen de la palabra "Chikungunya" proviene del Makonde (dialecto hablado por un grupo étnico del sureste de Tanzania y norte de Mozambique), significa "el hombre que camina encorvado", por el aspecto de los pacientes como consecuencia de la severidad del dolor articular que

sufren. En India se conoce como Aakydia que significa "hombre rígido".⁶⁻⁷

A partir de 2004 la fiebre Chikungunya ha alcanzado proporciones epidémicas, y es causa de considerables sufrimientos y morbilidad. Es prevalente en África, Asia y el subcontinente indio. En los últimos decenios los vectores de la enfermedad se han propagado a Europa y América. Se ha detectado en casi 40 países de Asia, África, Europa y América.¹⁻⁵ En África, las infecciones humanas han sido escasas durante varios años, pero en 1999-2000 se notificó brote en la República Democrática del Congo, y en 2007 hubo otro en Gabón. En febrero de 2005 comenzó un importante brote en las islas del Océano Índico, con el cual se

Correspondencia: Cor. Mc. Ret. José Antonio Frías Salcedo
Infectología de adultos. Asociación Mexicana de Infectología y
Microbiología A.C.

Dirección electrónica: friassja@prodigy.net.mx,
friassja@hotmail.com

relacionaron numerosos casos importados a Europa, sobre todo en 2006 cuando la epidemia estaba en su apogeo. En 2006 y 2007 hubo otro brote en la India, por el que también se vieron afectados otros países de Asia Sudoriental.⁶⁻⁹ Desde 2005, la India, Indonesia, las Maldivas, Myanmar y Tailandia han notificado más de 1.9 millones de casos. En 2007 se informó por vez primera la transmisión de la enfermedad en Europa, en un brote localizado en el nordeste de Italia en el que se registraron 197 casos, confirmándose así que los brotes transmitidos por *Ae. albopictus* son posibles en Europa.¹⁰⁻¹²

En diciembre de 2013, Francia notificó dos casos autóctonos confirmados mediante pruebas de laboratorio en la parte francesa de la isla caribeña de St. Martin.¹³ Desde entonces se ha confirmado la transmisión local en la parte holandesa de la isla (St. Maarten), Anguila, Dominica, Guayana Francesa, Guadalupe, Islas Vírgenes Británicas, Martinica y St. Barthélemy. Aruba ha notificado casos importados.

Hasta marzo de 2014 se han registrado más de 8 000 casos sospechosos en la región. El Ministerio de Salud de Venezuela informó a principios de agosto que subió a 94 el número de casos de fiebre Chikungunya en todo el país, de los cuales ocho fueron confirmados entre el 26 de julio y el primero de agosto; precisó en un comunicado que suman 59 los casos de la enfermedad importados de las islas del Caribe, principalmente de República Dominicana, y 35 los de transmisión local.¹⁴⁻¹⁵

La enfermedad ha afectado a millones de personas y sigue causando epidemias en muchos países. El sureste de México debe estar alerta para el diagnóstico temprano, tratamiento oportuno y aplicar las recomendaciones de control de los organismos sanitarios nacionales e internacionales.

Las autoridades sanitarias mexicanas confirmaron el primer caso de una persona infectada con Chikungunya, un virus transmitido por un mosquito que se ha propagado con rapidez en el Caribe y ha comenzado a contagiar a los viajeros.

El subsecretario de Prevención de la Secretaría de Salud, dijo a la agencia AP que se trata de un caso "importado", lo cual significa que el virus aún no se encuentra de manera autóctona en México.¹⁶⁻²⁰

En República Dominicana, aumentaron a 370,141 los casos sospechosos, según datos actualizados al 8 de agosto del 2014.^{17,19,85}

Cadena epidemiológica

Virus

Este agente se describió por primera vez durante un brote ocurrido en el sur de Tanzania en 1952. El virus Chikungunya es pequeño (60-70 nm de diámetro), envuelto, de genoma ARN, monocatenario, del género Alphavirus, grupo A de arbovirus, de la familia *Togaviridae*. Está relacionado con otros Alphavirus, como los virus O'nyong-nyong, Mayaro, del Río Ross, Sindbis y el virus de la encefalitis equina venezolana.²¹⁻²⁵ Estudios filogenéticos apoyan la teoría de que el virus es originario de África centro-oriental y se propagó al Asia central. Utilizando la secuenciación genética de la proteína de la envoltura E, se identificaron

tres linajes independientes que surgieron en forma casi simultánea:²⁵⁻³²

1. Linaje de Asia
2. Linaje de África occidental
3. Linaje de cepas africanas del este, centro y sur

Vector

Existen dos vectores principales: *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*. Ambos están presentes en los trópicos y zonas templadas. El *Aedes aegypti* es originario de África. En el continente americano existe alta infestación vectorial. Es una especie urbana y peridomiliaria. El *Aedes albopictus* (tigre asiático) es originario de Asia. En el continente americano está presente en los Estados Unidos, México, Guatemala, Bolivia, República Dominicana, Argentina y Brasil. Habita en áreas suburbanas y rurales. El *Aedes aegypti* siempre ha sido el principal vector transmisor de esta enfermedad, mientras que el *Aedes albopictus* fue vector secundario. Durante los periodos epidémicos el principal reservorio es el hombre. En los periodos interepidémicos se identificaron como reservorios primates no humanos, roedores, aves y mamíferos pequeños.³¹⁻³⁴

La mutación identificada en un gen de la envoltura viral llamado E1 (E1-Alanina226Valina), ha permitido que el virus se adapte satisfactoriamente al *Aedes albopictus*, el cual es el vector principal de la mayoría de los brotes recientes, facilitando la transmisión a la población humana expuesta. Los picos de actividad máxima de estos vectores es durante el día, en las primeras horas de la mañana y al atardecer. En el ciclo selvático se identificó la participación de *Aedes furcifer* y *Aedes africanus*. El virus se multiplica en el vector luego de la ingestión de sangre por el mosquito hembra del género *Aedes* al picar a personas infectadas en periodo de viremia, se produce dentro del vector la concentración infectante del virus en las glándulas salivales.³⁵⁻⁴⁰ La proximidad de las viviendas a los lugares de cría de los mosquitos vectores constituye un importante factor de riesgo, así como el aumento de los depósitos de agua naturales, fluviales y artificiales que sirven de criadero de los mosquitos, tales como cáscaras de coco, vainas de cacao, huecos de árboles, charcos en rocas, además de depósitos artificiales tales como neumáticos de vehículos o platos bajo macetas. Esta diversidad de hábitats explica la abundancia de *Ae. albopictus* en zonas rurales y periurbanas y en parques urbanos sombreados. *Ae. Aegypti* está asociado a las viviendas y tiene criaderos en espacios interiores, por ejemplo en floreros, recipientes de agua y tanques de agua en baños, además de los mismos hábitats exteriores artificiales que *Ae. albopictus*.⁴¹⁻⁴⁵

Hospedero

Afecta a todos los grupos de edad y de ambos géneros, los individuos no infectados previamente por el virus son susceptibles de adquirir la infección y desarrollar la enfermedad. Después de infectados, la inmunidad es prolongada, pensándose actualmente que es de por vida.⁴⁶⁻⁴⁸ Un factor de riesgo importante es la proximidad de las viviendas a lugares de cría de los mosquitos.⁴⁷⁻⁵⁰ Las epidemias pro-

vocadas por la picadura de insectos tienden a extenderse muy rápidamente a través de la comunidad infectada hasta que el desarrollo de inmunidad entre la población detiene la transmisión. La epidemia no suele recurrir entonces hasta que vuelve a existir un número importante de población susceptible. La transmisión entre personas no inmunes puede perpetuar la situación (endemia) e incluso prevenir la aparición de nuevas epidemias. La situación se ve condicionada por la duración de la inmunidad.⁴⁸⁻⁵⁰

Mecanismos de transmisión

El más importante es el biológico, en el cual el virus se multiplica en el vector. Luego de la ingestión de sangre por el mosquito hembra del género *Aedes* al picar a una persona infectada en periodo de viremia, se produce dentro del vector el periodo de incubación. En ese momento se alcanza la concentración infectante del virus en las glándulas salivales del vector; transmite la enfermedad al picar a un humano susceptible.⁵¹⁻⁵⁵

La transmisión vertical se ha descrito en el 50% de los casos de mujeres embarazadas infectadas, durante el intraparto.³² No hay evidencia de que el virus se transmita a través de la leche materna.³²

En un brote reciente, una enfermera que atendía a un paciente con la enfermedad también contrajo la infección, lo cual sugiere que ocurrió transmisión de persona a persona sin mediación por mosquitos vectores.⁵⁶ Otro mecanismo de transmisión descrito ocurre en trabajadores de laboratorio que contrajeron la infección después de manipular sangre infectada.³²

Cuadro clínico

A menudo los pacientes solo tienen síntomas leves y la infección pasa inadvertida. El 3 al 28% de las personas infectadas son asintomáticas, pero contribuye a la diseminación de la enfermedad.^{32, 56-59}

En las formas sintomáticas las manifestaciones clínicas son:

- a. **Aguda.** Fiebre alta de más de 39° C axilar, de comienzo brusco y dolores articulares severos, de 3 a 10 días de duración. Se acompaña de cefaleas, dolor de espalda difuso, mialgias, fatiga, náuseas, vómitos, poliartritis migratoria y conjuntivitis. Los síntomas articulares son simétricos en manos y pies, pero pueden estar presentes en articulaciones más proximales. Esta afectación articular obliga a los pacientes a permanecer postrados.

Una vez que desciende la fiebre, a los 2 ó 3 días, aparecer exantema maculopapular en tronco y extremidades. En los niños se presentan ampollas similares a las quemaduras. Pueden tener petequias y gingivorragias puntuales. En esta fase existe una ligera trombocitopenia (<100.000 mm³), leucopenia, así como enzimas hepáticas, velocidad de eritrose-

dimentación y proteína C elevadas.⁶⁰⁻⁶⁵ En general el cuadro es autolimitado. La etapa aguda dura unos pocos días a un par de semanas.

- b. **Subaguda.** La mayoría de los pacientes a los 10 días evolucionan a la mejoría clínica. Sin embargo a los 2 ó 3 meses los síntomas reaparecen y presentan síntomas reumáticos como poliartritis distal, exacerbación del dolor articular y tenosinovitis hipertrófica subaguda de muñecas y tobillos. Algunos pacientes desarrollan trastornos vasculares periféricos transitorios (Síndrome de Raynaud), así como síntomas depresivos, fatiga general y debilidad.⁶³⁻⁶⁸

- c. **Crónica.** Esta forma de presentación se define cuando los síntomas se mantienen por más de tres meses; y pueden permanecer durante un año o más. El síntoma más frecuente es la artralgia inflamatoria persistente en las articulaciones afectadas en la etapa aguda. También los pacientes presentan fatiga y depresión. Los factores de riesgo para las formas crónicas de la enfermedad son: edad menor de 5 años y mayor a 65 años, cuadro agudo severo y enfermedades articulares subyacentes.⁶⁸⁻⁷¹

Estudios realizados en Sudáfrica, reportan que 12 a 18% de los pacientes infectados persisten con síntomas hasta 3 años después de contraer la enfermedad.

Manifestaciones atípicas

Las manifestaciones atípicas por virus Chikungunya se deben a efectos directos del virus, la respuesta inmunológica frente al virus o la toxicidad de los medicamentos.⁶⁵⁻⁷²

Se han reportado: meningoencefalitis, encefalopatía, convulsiones, neuropatía, síndrome de Guillain-Barré, síndrome cerebeloso, paresia y parálisis, neuritis óptica, retinitis, uveítis, miocarditis, pericarditis, insuficiencia cardíaca, arritmia, hiperpigmentación fotosensible, úlceras intertriginosas, dermatosis vesiculobullosas; y más raras son algunas complicaciones como nefritis e insuficiencia renal aguda y respiratoria.

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico, de laboratorio y epidemiológico.^{10-15,25-30, 32,56-69} Para el diagnóstico de laboratorio se utilizan tres tipos de pruebas:

Aislamiento viral. Se realiza en muestras de suero en fase aguda o en mosquitos de campo, antes de los 8 días del inicio de la enfermedad.

RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa), para detección del ARN del CHIKV. Se recomienda para la confirmación de casos en suero, desde el primer día de aparición de los síntomas hasta el séptimo día.

Pruebas serológicas: ELISA de captura del anticuerpo IgM (MAC-ELISA), es positivo a partir del sexto día de la enfermedad y persiste durante dos meses; posteriormente

cae a niveles no detectables. La sensibilidad es de 93% y la especificidad de 95%. ELISA para IgG permanece positivo toda la vida.

Diagnóstico diferencial

Paludismo, dengue: ambas enfermedades pueden ocurrir al mismo tiempo en un mismo paciente; leptospirosis, infección por el virus de O'nyong nyong, el cuadro clínico es muy similar: artritis, fiebre y erupciones cutáneas (esta enfermedad se encuentra limitada a algunos países africanos); Fiebre reumática, artritis reumatoide juvenil.

Tratamiento^{50-62,72-78}

No existe un tratamiento farmacológico antiviral específico ni vacuna comercializada para esta enfermedad.

El tratamiento es sintomático. En la enfermedad aguda se indica reposo, abundantes líquidos y paracetamol. En pacientes con dolor severo se aconseja valorar la indicación de corticoides o narcóticos a corto plazo.

En la fase subaguda y crónica, según la severidad, deben evaluarse si se utilizan corticoides orales o intraarticulares, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tópicos.

Medidas de salud pública

La Organización Mundial de la Salud y la Secretaría de Salud de México, han emitido las siguientes recomendaciones para una estrecha vigilancia epidemiológica, estar alertas y prevenidos para una respuesta adecuada, pues con el cambio climático global, los hábitat se han modificado, así como el entorno de los domicilios rurales, y la movilidad aérea y terrestre del ser humano es más rápida, con lo que se favorece la emergencia de problemas infecciosos agudos o crónicos, con repercusiones sanitarias, políticas, sociales, económicas, impacto laboral y ausentismo escolar.^{16-20,57-60,72-85}

La notificación sanitaria es importante para el control y seguimiento.

Por consiguiente, las medidas de salud pública para reducir al mínimo la exposición a mosquitos se convierten en imperativas para prevenir la diseminación del brote.

Es importante educar al paciente y a otros miembros de la familia acerca del riesgo de transmisión y las maneras del control de los vectores y su disminuir el contacto vector-paciente, porque este problema está ya entre nosotros y debemos reconocerlo.⁸⁰⁻⁸⁵

Referencias

- Martin-Farfán AM, Calbo-Torrecillas F, Pérez de Pedro I. "Fiebre importada por el virus de Chikungunya." *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26:343-344.
- CDC. OPS/OMS Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus Chikungunya en América. Washington, D.C.: OPS, 2011. 159.
- Tsetsarkin KA, Chen R, Leal G, Forrester N y col. "Chikungunya virus emergence is constrained in Asia by lineage-specific adaptive landscapes." *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108:7872-7877.
- World Health Organization. Communicable Diseases Department. European Center for Disease Prevention and Control. "Chikungunya Fever". Disponible En: <http://www.searo.who.int/en/section10/section2246.htm>
- Martínez FN, González LJ, Fino G, Rossi L, Troncoso A. "Amenaza del virus Chikungunya: la globalización de las enfermedades transmitidas por insecto vector". *Pren Méd Argent* 2009; 96:671-680.
- OPS/CDC. *La preparación y la respuesta frente al virus Chikungunya en América*. Washington, D.C.: LA OPS, 2011. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=16984&Itemid=&lang=en.
- Rey Jorge R, Connolly C, Mores N, Smartt T, Tabachnick J. "La Fiebre Chikungunya". ENY-736S (IN729), FAS. University of Florida Disponible en: <http://edis.ifas.ufl.edu/pdf/IN/IN72900.pdf>
- Chikungunya Virus Net.com. Disponible en: <http://www.chikungunyavirusnet.com/treatment.html>.
- Boletín Situación Epidemiológica Internacional N° 394: p.6. Vigilancia en Salud. *Chikungunya* República Democrática del Congo (Brazaville). Disponible en: <http://files.sld.cu/vigilancia/files/2011/07/sei240611>
- World Health Organization. *Situation of Chikungunya Fever in de World*. India: WHO, 2006.
- Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, y col. "Infection with Chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region". *Lancet* 2007; 370: 1840-1846.
- Sánchez-Seco M, Negrado A, Puente S, Pinazo M y col. "Diagnóstico microbiológico del virus Chikungunya importado en España (2006- 2007): detección de casos en viajeros". *Enferm Microbiol Clin* 2009; 27:457-461.
- "Aviso Epidemiológico CoNaVE /3/ 2014 / CHIKUNGUNYA" 12 de junio de 2014.
- Organización Mundial de la Salud, Oficina Regional de Asia Sudoriental. *Directrices para el Manejo Clínico de la fiebre de Chikungunya*. Nueva Delhi, 2008. http://www.searo.who.int/entity/emerging_diseases/documents/SEA_CD_180/en/index.html
- CDC. *Información para médicos clínicos*. http://www.cdc.gov/chikungunya/pdfs/CHIKV_Clinicians.pdf
- "Número de Casos Notificados de Chikungunya Fiebre en América, por país o territorio 2013-2014". Los datos publicados por el punto *Le épidémiologique*, N° 11, 2014. Fuente de datos: *Los casos reportados en el RSI PFN a la OPS / OMS y / o a través de los sitios web de los Estados miembros o de Oficial publicación de noticias*.
- Información consultada en: www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task

18. Información consultada en: www.nc.cdc.gov/travel/chikungunya-saint-martin
19. Información consultada en: www.cenaprece.salud.gob.mx/.../agenda_reunion_nacional_CHIKV
20. Información consultada en: www.jornada.unam.mx 26-06-2014. "En México confirmaron el primer caso de una persona infectada con..."
21. De Souza LO: "Emergence of a new arbovirus disease in Brazil". *Epidemiologic studies on 1975 epidemic. Am J Epidemiol* 1978;108:394-411.
22. Schuffenecher I, Item I, Michault A, Murni y col. "Genome Microevolution of Chikungunya viruses causing the Indian Ocean Outbreak". *PLoS Med* 2006; 3: 263.
23. Fenner F, White DO. *Virología Médica*. 2a. ed. Prensa Médica Mexicana. Pág. 190-1350.
24. Andrews CH. *The Common Cold*. Weindendel & Nicoldon. Londres. 1965.
25. WHO. *Arbovirus and human disease*. WHO. Tech Rep Set 1967a.
26. Chamberlain RW. "Arboviruses, The arthropod-borne animal viruses". *Curr Top Microbiol Immunol* 1968; 42:38.
27. Simpson DIH. "Viral hemorrhagic fevers of man". *Bull WHO* 1978; 56:819-825.
28. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. *Manual de Microbiología médica*. Manual Moderno. 9ª. ed. 1981; 345, 379.
29. Reeves WC. "Overwintering of Arboviruses". *Prog Med Virol* 1974; 17:193-201.
30. Brighton SW, Prozesky OW, de la Harpe y col. "Chikungunya virus infection. A retrospective study of 107 cases". *S Afr Med J* 1983; 63:313-315.
31. Sanchez-Seco M, Negrado A, Puente S y col. "Diagnóstico microbiológico del virus Chikungunya importado en España (2006- 2007): detección de casos en viajeros." *Enferm Microbiol Clin* 2009; 27:457-461.
32. Porta L. "Fiebre Chikungunya Amenaza para la Región de América". *Salud Militar* 2012; 31 :25-32.
33. Theiler M, Downs WG. *The arthropod borne viruses of vertebrates: An account of the Rockefeller Foundation virus program*. 1951-1970. Yale Univ Press 1973.
34. Johnson KM, Halstead SB, Cohen SN. "Hemorrhagic fevers of Southeast Asia and South America. A comparative Appraisal" *Prog Med Virol* 1967;9:105-110.
35. Simpson DIH. "Arbovirus diseases". *Br Med Bull* 1972;28:10-9
36. C D C. "Viral hemorrhagic fever: Initial management of suspected and confirmed cases". *Ann Intern Med* 1984;101: 73-78.
37. FILIPE A. "Viral haemorrhagic fever in European Community state members". *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1993; 11: 385-390.
38. GENTILLINI M, DUFLO B. "Arboviruses et viroses apparentées". En: GENTILLINI M, DUFLO B (eds). *Medicine tropicale*, 4.a ed. Paris, Flammarion, 1986; 377-401.
39. LEDUC JW. "Epidemiology of hemorrhagic fever viruses". *Rev Infect Dis* 1989; 11: 730-735.
40. LOZANO A. "Viriasis hemorrágicas: ¿Un problema sanitario?" *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1991; 9: 420-424.
41. OPS/OMS *El Control de las enfermedades transmisibles en el hombre*. 11ª ed. 1972; 126-129.
42. Farreras-Rozman. *Medicina Interna*. 13ª ed. Editorial Marín. México 1996;pp 2506-2508.
43. Información consultada en: es.wikipedia.org/wiki/Aedes_aegypti.
44. Información consultada en: es.wikipedia.org/wiki/Aedes_albopictus.
45. Cook, G. 1998. *Manson's P. Tropical Diseases*. 12th ed. Saunders.
46. Mandell, G., Bennett, J. & Dolin, R., eds. 2005. *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Elsevier Churchill Livingstone.
47. Gaüzere, B. A. & Aubry, P. 2006. *Le chik, le choc, le chèque: l'épidémie de chikungunya à la Réunion 2005-2006 en questions*, Azalées éditions.
48. Martin, E. 2007. "Epidemiology: Tropical Disease Follows Mosquitoes to Europe." *Science*, 317(5844): 1485. doi:10.1126/science.317.5844.1485a.
49. MMWR. *Chikungunya Fever Diagnosed Among International Travelers* — United States, 2005—2006. Sep 29, 2006 / 55(38);1040-1042
50. MMWR. *Notes from the Field: Chikungunya Virus Spreads in the Americas — Caribbean and South America, 2013–2014*: Jun 6, 2014;63(22);500-501.
51. Gibney KB, Fischer M, Prince HE, St. George K, Staples JE. "Chikungunya fever in the United States: a fifteen year review of cases". *Clin Infect Dis* 2011;52:e121–126.
52. CDC. *Chikungunya virus*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2014. Available at <http://www.cdc.gov/chikungunya>.
53. Staples JE, Hills SL, Powers AM. "Chikungunya". In: *CDC health information for international travel*, 2014. New York, NY: Oxford University Press; 2013:156-158. Disponible en <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/chikungunya>.
54. Leparc-Goffart I, Nougaiere A, Cassadou S, Prat C, de Lamballerie X. "Chikungunya in the Americas". *Lancet*. 2014;383:514.
55. Moro ML, Gagliotti C, Silvi G y col. "Chikungunya virus in northeastern Italy: seroprevalence survey". *Am J Trop Med Hyg*. 2010 Mar;82(3):508-611.
56. Powers A. "The reemergence of Chikungunya virus: Options for control of a zoonotic arbovirus". 47th ICAAC, Chicago, Ill. sep 17-20,2007, S406A,631,p 491.
57. Staikowsky F, Talarmin F, Grivard P y col. "Prospective study of Chikungunya virus acute infection in the Island of la Reunion during 2005-2006". 48th ICAAC/IDSA 46th. Washington,DC.oct 25-28,2008.Abs V1858.p717.58.
58. Powers AM, Logue CH. "Changing patterns of Chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus". *J Gen Virol*. 2007 Sep;88(Pt 9):2363-2377.
59. Queyriaux B, Simon F, Grandadam M y col. "Clinical burden of Chikungunya virus infection". *Lancet Infect Dis*. 2008; 8:2–3.
60. Rajapakse S, Rodrigo C, Rajapakse A. "Atypical manifestations of Chikungunya infection". *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010; 104:89–96.
61. Renault P, Solet JL, Sissoko D y col. "A major epidemic of Chikungunya virus infection on Reunion Island, France, 2005–2006". *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77:727-731.
62. Staples JE, Breiman RF, Powers AM. "Chikungunya fever: an epidemiological review of a Re-emerging infectious disease". *Clin Infect Dis*. 2009; 49:942-948.
63. Thiberville SD, Moyen N, Dupuis-M y col. "Chikungunya fever: Epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy". *Antiviral Res* 2013; 99:345-370.
64. Jupp PG, McIntosh BM. "Chikungunya virus disease". In: Monath TP, ed. *The Arboviruses: epidemiology and ecology*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1988:137-157.

65. Lahariya C, Pradhan SK. "Emergence of Chikungunya virus in Indian subcontinent after years: a review". *J Vector Borne Dis* 2006; 43: 151-160.
66. CDC. *Outbreak news: Chikungunya, India*. MMWR 2006; 81:409-410.
67. Vanlandingham, DL, Hong, C, Klingler, K y col. "Differential infectivity of o'nyong-nyong and Chikungunya virus isolates in *Anopheles gambiae* and *Aedes Aegypti* mosquitoes". *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2005;72: 616-621.
68. Retuya TJA Jr, Ting DL, Dacula BD, y col. "Chikungunya fever outbreak in an agricultural Village in Indang, Cavite, Philippines". *Philipp J Microbiol and Infect Dis* 1998;27:93-96.
70. Parola P, de Lamballerie X, Jourdan J y col. "Novel Chikungunya virus variant in travelers returning from Indian Ocean islands". *Emerg Infect Dis* 2006; 12:1493-1499.
71. Weaver SC, Osorio JE, Livengood JA, Chen R, Stinchcomb DT. "Chikungunya virus and prospects for a vaccine". *Expert Rev Vaccines*. 2012;11:1087-1101.
72. Fleeta ZJ, Del Corral BE, Fleeta AB. "Fiebres hemorrágicas virales". *Ped Rur Ext* 2004;34:15-21.
73. Alyson KA. "Outbreak of Chikungunya in the Republic of Congo and the global picture". *J Infect Developing Countries* 2011; 5 : 441-444.
74. Cavrini F, Gaibani P, Pierro AM y col. "Chikungunya: an emerging and spreading Arthropod-borne viral disease". *J Infect Dev Ctries* 2009; 3: 744-752.
75. Shaman J. "Climate change and vector-borne infections". 47th *IDA Pha, Pha*. oct 29-nov 1, 2009; Abs 766, p 61-62.
76. McMichael AJ. "The infectious disease impact of global climate change". 47th *ICAAC*, Chicago, Ill. Sep-17-20, 2007. Abs 658, p 494.
77. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM y col. *The Sanford guide to antimicrobial therapy* 2010,144-146.
- WWW.OPS/OMS.GOV. "Reunión sobre manejo clínico de casos severos, atípicos y neonatales de Chikungunya". Santo Domingo, República Dominicana, 1 de agosto del 2014.
78. Peter JB. *Use and interpretations of test in medical microbiology*. 3th ed. 1993; Specialty Lab Inc, USA. 9-1166.
79. Ward VK, Marriot AC, Booth TF y col. "Detection of an arbovirus in an invertebrate and a vertebrate host using the PCR". *J Virol Methods* 1990; 30:291-300.
80. Martet G, Coue JC, Lecamus JL. "Epidémiologie et prophylaxie des fièvres hémorragiques Virales". *Med Trop*. 1990; 50:331-338.
81. Organización Panamericana de la Salud. *Número de casos reportados de fiebre Chikungunya en la región de las Américas*. Consultado en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9053&Itemid=39843&lang=es . 24-6-2014.
82. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. *Brote de fiebre Chikungunya en la Región de América Evaluación Rápida del Riesgo para España* información consultada en: www.msssi.gob.es/profesionales/.../docs/Chikungunya_24.06.2014.pdf.
83. Fritel X, "Chikungunya virus infection during pregnancy", Reunion, France, 2006. *Emerg Infect Dis*. 2010;16: 418-425.
84. Simon F. "Chikungunya virus infection". *Curr Infect Dis Rep*. 2011; 13: 218-228.
85. Thiboutot M. "Chikungunya: a potentially emerging epidemic?" *PLoS Negl.Trop Dis* 2010;4:e623.
86. Agencia de Noticias Xinhua de China. "Aumentan a 370.141 casos sospechosos de fiebre chikungunya en R. Dominicana". Actualizado 2014-08-08 09:47:24 | Spanish. xinhuanet . com