

Virus chikunguña: un nuevo reto para la salud en Colombia

Chikungunya virus: a new health challenge in Colombia

Carolina Hernández-Castro MSc¹, Verónica Tangarife-Castaño MSc²,
Germán Campuzano-Maya, MD³

Resumen: El virus chikunguña ha llamado la atención mundial debido a su reciente reemergencia, la cual ha provocado considerable morbilidad y sufrimiento. Este virus ha causado importantes epidemias en Asia, África y Europa y, desde finales de 2013, se encuentra presente en las Américas. Debido a que los mosquitos del género *Aedes*, vectores de la enfermedad, se encuentran ampliamente distribuidos en el continente americano, existe un alto riesgo de introducción, invasión y diseminación del virus chikunguña por toda la región de Suramérica. Actualmente no existe vacuna ni tratamiento antiviral para la infección por chikunguña y su presentación clínica suele confundirse con la producida por el virus dengue, principalmente en las zonas tropicales y subtropicales donde éste último es frecuente; sin embargo, es de vital importancia realizar el diagnóstico diferencial entre ambas entidades para garantizar un manejo clínico adecuado. En esta revisión se realiza un abordaje general del virus chikunguña, desde la epidemiología, el agente causal, los vectores, los signos y síntomas de la enfermedad, el diagnóstico clínico y por laboratorio, y la vigilancia epidemiológica; información importante para la preparación y la respuesta ante la eventual aparición de casos de chikunguña en nuestra población, como se espera suceda en un futuro cercano.

Palabras clave: Virus chikungunya, fiebre, artralgia, salud pública.

Abstract: Chikungunya virus has drawn worldwide attention due to its recent reemergence causing considerable morbidity and suffering. A number of chikungunya outbreaks have occurred in Asia, Africa, and Europe, and since late 2013, the virus is present in Americas. The mosquitoes in the genus *Aedes*, the main disease vectors of chikungunya, have a broad distribution throughout the Americas. Therefore, there is a high risk to the virus invasion and spread in South America region. Currently, there is neither a vaccine nor an antiviral treatment available for chikungunya virus infection. The clinical presentation of chikungunya is often confused with dengue fever, especially in tropical and subtropical areas where this infection is frequent, so doing an appropriate differential diagnosis between both is crucial to ensure an appropriate clinical management. This review include a general view of the chikungunya virus, from the epidemiology, the causative agent, the vectors, the signs and symptoms of the disease, the clinical diagnosis and laboratory and the epidemiological surveillance. This information is important to preparation and response before the eventual introduction of chikungunya in our population, which will probably happen in the near future.

Key words: Chikungunya virus, fever, arthralgia, public health.

Hernández-Castro C, Tangarife-Castaño V, Campuzano-Maya G. Virus chikunguña: un nuevo reto para la salud en Colombia. *Medicina & Laboratorio* 2014; 20: 311-336.

¹ Microbióloga y Bioanalista. MSc en Biología. Docente Investigadora, Grupo de Parasitología. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. e-mail: carohedz@gmail.com

² Microbióloga y Bioanalista. Candidata a MSc en Ciencias Básicas Biomédicas, Universidad de Antioquia. Coordinadora Científica Editora Médica Colombiana S.A. Medellín, Colombia.

³ Médico Especialista en Hematología y Patología Clínica. Docente Ad Honorem, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Coordinador Grupo de Investigación en Patología Clínica. Médico Director, Laboratorio Clínico Hematológico. Medellín, Colombia.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.
Medicina & Laboratorio 2014; 20: 311-336

Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 105. Editora Médica Colombiana S.A., 2014[©]
Recibido el 18 de agosto de 2014; aceptado el 29 de agosto 2014

Chikunguña es un virus transmitido por mosquitos del género *Aedes*, que produce una enfermedad caracterizada por fiebre, exantema y artralgias. En el último año, este virus ha llamado la atención de diferentes organismos a nivel mundial debido a su reciente reemergencia, con una considerable aparición de casos en diferentes poblaciones de Asia, África, Europa y recientemente de América. Teniendo en cuenta que los mosquitos de *Aedes* spp. se encuentran ampliamente distribuidos por todo el continente americano existe un alto riesgo de introducción, invasión y diseminación del virus chikunguña en la región de Suramérica. Actualmente no existen vacunas para la prevención ni tratamiento antiviral efectivo contra el virus; únicamente se recomienda suministrar a los pacientes infectados terapia de soporte con analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos.

La infección por el virus chikunguña está estrechamente ligada con la del virus dengue, dado que tienen los mismos vectores de transmisión, igual distribución geográfica y una sintomatología común. Por tal razón, es importante realizar un diagnóstico diferencial preciso entre estas dos entidades, que asegure un manejo clínico adecuado y la identificación oportuna de nuevos casos de chikunguña en América. En esta revisión se realiza un abordaje del virus chikunguña desde la epidemiología, el agente causal, el ciclo replicativo, los vectores, la transmisión, los principales signos y síntomas de la enfermedad, el diagnóstico clínico y por laboratorio, y la vigilancia epidemiológica, para que sea de conocimiento del médico y los profesionales de la salud, como medio de preparación ante la eventual aparición de casos de chikunguña en nuestra población, como se espera suceda en un futuro cercano.

Epidemiología e historia de chikunguña

La palabra chikunguña se utiliza tanto para referirse al virus como a la enfermedad y se deriva de algunas lenguas del sur de Tanzania (África), donde significa «caminar encorvado», en relación con la apariencia inclinada de las personas que padecen las artralgias características de esta enfermedad [1]. El virus fue aislado por primera vez entre 1952 y 1953 durante un brote en Tanzania (África central) [2,3], desde donde se diseminó y produjo brotes iniciales en Sudáfrica (África) en 1956 [4] y en Bangkok (Asia) en 1958 [5]. Durante los años siguientes el virus pasó a ser endémico en África tras brotes reportados en Uganda [6,7], República Democrática del Congo [8], Zimbabue [9,10], Senegal [11], Nigeria [12,13], Sudáfrica [14,15] y Kenia; y en Asia luego de su aparición en Tailandia [16,17], Camboya [18], Vietnam [19], Malasia [20] y la India [21,22].

Entre la década de los ochenta y los noventa ocurrieron brotes esporádicos en regiones de los continentes africano y asiático, pero con poca actividad del virus [23]. Para el año 1999-2000 el virus reemergió con un brote urbano en la República Democrática del Congo (África) [24]; entre 2001 y 2003 resurgió en Indonesia (Asia) [25] y durante 2005 y 2006 en la India (Asia) [26]. Además, en 2004 surgió un brote en ciudades costeras de Kenia (África) [27], que para 2005 se había extendido a las Islas Comoras [28]. Ese mismo año el virus se identificó por primera vez en la Reunión, una isla francesa situada en el océano Índico, con 266.000 casos y 284 muertes [29]. Se estima que desde la primavera de 2004 hasta el verano de 2006 ocurrieron 500.000 casos de chikunguña en el mundo [30].

A partir de 2006 se reportaron casos importados en Europa, principalmente en Francia, Australia e Inglaterra, y en los Estados Unidos, provenientes de regiones endémicas de las islas

del océano Índico y Asia [23,31]. En 2007 se notificó por primera vez la transmisión de forma autóctona (humano-mosquito-humano) del virus en Europa, en el noreste de Italia, con 197 casos [32] y, en el año 2010, en Francia [33]. En diciembre de 2013 se notificaron dos casos autóctonos confirmados mediante pruebas de laboratorio en la parte francesa de la isla caribeña de San Martín [34]. Desde entonces y hasta la fecha (2014) se ha confirmado la transmisión local del virus en diferentes países de América.

La Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud durante la semana epidemiológica 33 del 15 de agosto de 2014, reportaron un total de 580.526 casos sospechosos y 5.272 casos confirmados de transmisión autóctona del virus en América, distribuidos de la siguiente manera [35]:

- Norteamérica (Bermuda, Canadá, México y Estados Unidos): 4 casos confirmados;
- Istmo centroamericano (Belice, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua y Panamá): 3.575 casos sospechosos y 10 confirmados;
- Caribe latino (Cuba, República Dominicana, Guayana Francesa, Haití, Martinica, Puerto Rico, San Bartolomé y San Martín): 572.810 casos sospechosos y 4.642 casos confirmados;
- Área Andina (Bolivia, Colombia, Ecuador, Perú y Venezuela): 82 casos confirmados;
- Cono Sur (Brasil, Chile y Paraguay): sin casos reportados; y
- Caribe no latino (Anguila, Antigua y Barbuda, Aruba, Bahamas, Barbados, Islas Caimán, Curasao, Dominica, Granada, Guyana, Jamaica, Monserrat, San Cristóbal y Nieves, Santa Lucía, San Vicente y las Granadinas, San Martín, Surinam, Trinidad y Tobago, Islas Turcas y Caicos y las Islas Vírgenes Británicas): 4.141 casos sospechosos y 534 casos confirmados.

Teniendo en cuenta que el virus chikunguña es relativamente nuevo en América, que el *Aedes aegypti* se encuentra distribuido en más del 90% del territorio colombiano y que el *Aedes albopictus* se encuentra presente en el país desde 1998, la mayoría de la población colombiana es susceptible de la infección por este virus [36]. Por tal razón, el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia estableció el plan nacional de respuesta frente a la introducción del virus chikunguña en el país, donde se establece la implementación del diagnóstico por el laboratorio del virus en todo paciente con sospecha de la enfermedad y la correspondiente vigilancia epidemiológica [37].

El Instituto Nacional de Salud (INS) de Colombia, el 16 julio de 2014, en el boletín de la semana epidemiológica 31 (27 de julio al 02 de agosto de 2014), correspondiente a la semana epidemiológica 30 de la Organización Panamericana de la Salud (31 de julio de 2014), confirmó el primer caso importado de chikunguña en Colombia [38]. Durante la semana epidemiológica 33 del 10 al 16 agosto de 2014 (semana epidemiológica 32 de la Organización Panamericana de la Salud del 8 de agosto de 2014), la distribución de casos de chikunguña en el país fue: 45 casos notificados en 12 entidades territoriales de los cuales 16 cumplían con la definición de caso sospechoso, correspondientes a cuatro casos provenientes de Antioquia, ocho de Bogotá D.C., uno de Cartagena y tres del Valle del Cauca, incluyendo el primer caso confirmado importado desde República Dominicana [39]. Sin embargo, no existe hasta la fecha (agosto 15 de 2014) confirmación por el laboratorio de la circulación autóctona del virus chikunguña en Colombia [35,39].

Agente etiológico

El agente transmisor de la enfermedad es el virus chikunguña, el cual comparte ciertas características con el virus dengue, entre ellas, el ácido nucleico de tipo ARN de cadena sencilla de polaridad positiva, la forma esférica, la envoltura y la cápside de simetría icosaédrica; sin embargo, estos virus pertenecen a familias virales diferentes. El virus chikunguña pertenece a la familia *Togaviridae*, género *Alphavirus* [40]; tiene una cápside con simetría tipo T=4, formada por 12 capsómeros pentaméricos y 30 hexaméricos, para un total de 240 proteínas de la cápside; una envoltura con 80 picos trimétricos, cada pico formado por tres heterodímeros de las proteínas E1/E2; un genoma de 11,8 Kb y una partícula viral infecciosa de 65 a 70 nm de diámetro (ver figura 1) [41,42]. Por su parte, el virus dengue pertenece a la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus* [43]; está formado por una cápside con simetría tipo T=3, correspondiente a 12 capsómeros pentaméricos y 20 hexaméricos, para un total de 180 proteínas de la cápside; un genoma de aproximadamente 10 Kb y una partícula viral infecciosa con un diámetro de 40 a 50 nm (ver figura 1) [44].

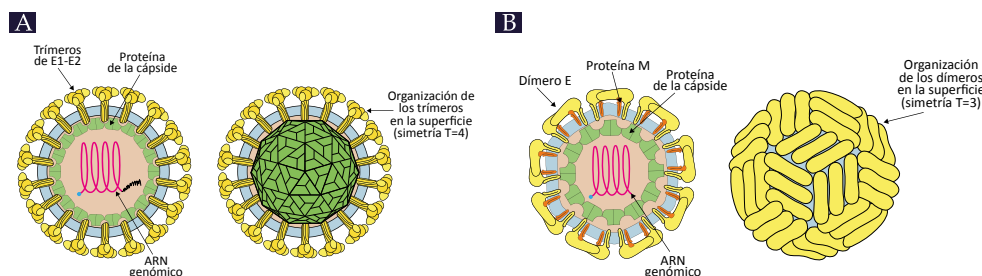


Figura 1. Partícula viral de A. virus chikunguña y B. virus dengue. Tomado y modificado de ViralZone, SIB Swiss Institute of Bioinformatics. Lausana, Suiza [41,44].

El genoma de los virus chikunguña y dengue está constituido por un ARN de cadena sencilla de sentido positivo, que codifica para una poliproteína que, por efecto de las proteasas virales y celulares, originan proteínas individuales y maduras. En el virus chikunguña la poliproteína codifica para cinco proteínas estructurales correspondientes a una proteína de la cápside (CP), dos glicoproteínas de superficie de la envoltura (E1 y E2) y dos péptidos pequeños (E3 y 6k); y para cuatro proteínas no estructurales: nsP1, nsP2, nsP3 y nsP4 (ver figura 2) [45]. Por otro lado, el genoma del virus dengue codifica para una poliproteína que da origen a tres proteínas estructurales: una de la cápside (C), una pre-matriz/matriz (prM/M) y una de la envoltura (E); y para siete proteínas no estructurales: NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5 (ver figura 2) [46].

Las proteínas estructurales y las no estructurales cumplen diferentes funciones importantes en el virus chikunguña. La proteína de la cápside hace parte de la poliproteína estructural, que después del procesamiento autoproteolítico por una furina es liberada para empaquetar el ARN viral y formar la nucleocápside. Las glicoproteínas E1 y E2 son las principales responsables de la interacción de la partícula viral con el receptor celular. La proteína E3 se considera que participa en el plegamiento correcto del precursor pE2, que da origen a E2 y E3, y en la posterior asociación de E2 con E1 para formar el heterodímero de la envoltura en la partícula viral madura. El péptido 6k se ha descrito que puede actuar como una secuencia señal para la translocación de E1. La proteína no estructural nsP1 está implicada en la iniciación (o conti-

nuación) de la síntesis del ARN viral intermediario de cadena negativa, la nsP2 tiene funciones de ARN helicasa y proteinasa, la nsP3 actúa como una replicasa de ARN que participa en la síntesis del ARN de cadena negativa durante las etapas tempranas de la infección y la nsP4 corresponde a la polimerasa de ARN viral [42].

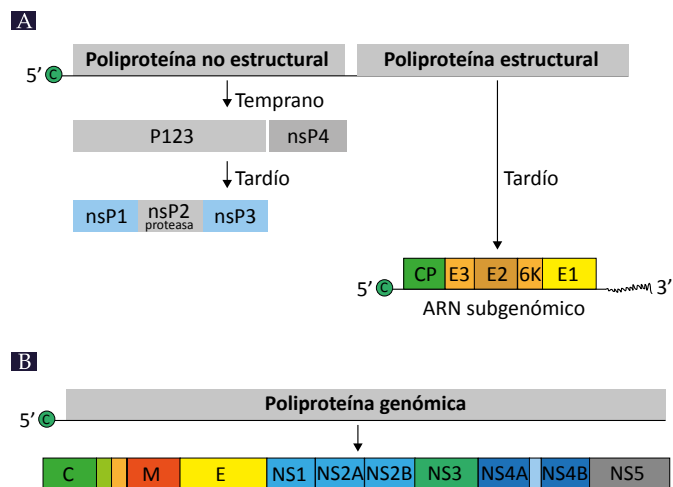


Figura 2. Genoma de A. virus chikunguña y B. virus dengue. Tomado y modificado de ViralZone, SIB Swiss Institute of Bioinformatics. Lausana, Suiza [41,44].

Con base en la secuencia de la proteína E1 de la envoltura de aislados clínicos de chikunguña, se ha establecido la presencia de tres genotipos virales con características antigénicas diferentes: el africano occidental, el africano oriental/central/sur y el asiático. El genotipo africano oriental/central/sur fue el responsable del brote inicial en Tanzania en 1953, los brotes en la República Democrática del Congo y los brotes del océano Índico, al igual que los brotes de la India durante 2005 y 2007 y los presentados en Europa, en Italia en 2007 y en Francia en 2010. El genotipo africano occidental fue el causante de los brotes que se presentaron en Senegal, Nigeria y Costa Marfil, y el genotipo asiático de los de la India entre 1963 y 1965, y en 1973; además de los diferentes brotes en Tailandia e Indonesia [47,48]. Recientemente se confirmó este genotipo en un aislado clínico proveniente de las Islas Vírgenes Británicas en el Caribe [47]. Por su parte, para el virus dengue se han reportado cuatro genotipos antigénicamente diferentes: DENV 1, DENV 2, DENV 3 y DENV 4 [49], los cuales no son objeto de esta revisión.

Ciclo replicativo

El ciclo replicativo del virus chikunguña se inicia cuando un mosquito del género *Aedes* infectado con el virus pica a un hospedero susceptible y le transfiere partículas virales infecciosas. Una vez dentro del hospedero el virus se adhiere a la célula blanco por unión de la proteína E2 del virus con un receptor celular específico, cuya identidad no está totalmente determinada. Luego, el virus entra a la célula por endocitosis mediada por vesículas recubiertas de clatrina. Dentro del endosoma la acidificación del pH produce una reorganización del complejo de envoltura E1-E2 del virus, que induce la exposición del péptido de fusión E1 para permitir la fusión de la envoltura del virión con la membrana del endosoma y por lo tanto, la liberación de la nucleocápside en el citoplasma de la célula [50,51].

Dentro de la célula el ARN de cadena sencilla es liberado y traducido a una poliproteína no estructural (P1234) que es procesada por una furina en la poliproteína P123 y la proteína nsP4. A su vez, el ARN viral sirve como molde para la síntesis de un ARN intermediario de polaridad negativa por medio de un complejo replicativo formado por la nsP4 y la poliproteína P123. Cuando se alcanza el máximo nivel de replicación, la poliproteína P123 es procesada en las proteínas maduras nsP1, nsP2 y nsP3, que regulan la síntesis de un ARN genómico de polaridad positiva y la transcripción de un ARN mensajero subgenómico también de polaridad positiva, utilizando como molde el ARN intermediario de polaridad negativa [50,51].

Posteriormente, el ARN subgenómico es traducido en la poliproteína estructural precursora C-pE2-6k-E1, que es procesada por una proteasa de serina autoproteolítica para liberar la proteína C. Como resultado la poliproteína pE2-6k-E1 entra a la vía secretora y es procesada en el retículo endoplasmático en las proteínas pE2 y E1, las cuales son transportadas a través del aparato de Golgi para luego ser exportadas a la superficie de la célula. Antes de llegar a la membrana plasmática la pE2 es cortada por una furina o una proteinasa celular en las proteínas E2 y E3. De forma simultánea, la proteína C y el genoma ARN positivo se ensamblan para formar la nucleocápside, la cual migra libremente por el citoplasma hasta la membrana plasmática, donde se une con las glicoproteínas virales E1 y E2. Finalmente, la cápside adquiere la envoltura, para dar origen a un nuevo virión maduro que sale de la célula por exocitosis [50,51].

En la [figura 3](#) se esquematiza el ciclo replicativo del virus chikunguña, al igual que el ciclo replicativo del virus dengue, el cual puede encontrarse con más detalle en Gutiérrez y colaboradores [52].

Vectores

El virus chikunguña es un arbovirus (del inglés *arthropod-borne viruses*), es decir, un virus transmitido por artrópodos [1]. Las enfermedades por arbovirus son causadas por una gran variedad de virus de genoma ARN, con ciclos de replicación que involucran dos o más hospederos, uno mamífero y un vector biológico, y cuya transmisión está precedida por el mantenimiento del virus en diferentes reservorios, algunos de ellos animales salvajes. Actualmente existen más de 130 arbovirus de los cuales son considerados de importancia para la salud pública los pertenecientes a los géneros virales *Flavivirus*, *Alfavirus* y *Bunyavirus* [53]. La evolución y diversificación de estas arbovirosis en las zonas tropicales ha resultado en cepas más invasivas y virulentas; además, algunos de estos virus, como dengue y chikunguña, al utilizar al humano como reservorio son causantes de extensas epidemias [54].

El virus dengue y el virus chikunguña comparten un mismo vector para transmitir la infección: los mosquitos del género *Aedes*, principalmente las especies *A. aegypti* y *A. albopictus* (ver [figura 4](#)), las cuales están ampliamente distribuidas en América, lo que hace que toda la región sea susceptible de la invasión y la diseminación del virus chikunguña [40]. Además, otras especies como *A. furcifer*, *A. vittatus*, *A. fulgens*, *A. luteocephalus*, *A. dalzielii*, *A. vigilax* y *A. camptorhynchites* pueden transmitir la infección, al igual que otros mosquitos como *Culex annulirostris*, *Mansonia uniformis* y *Anopheles stephensi*, los cuales han sido implicados ocasionalmente como vectores de chikunguña [55].

Aedes aegypti es considerado el vector clásico de chikunguña; ha sido responsable de la transmisión en las zonas epidémicas de Tanzania, Tailandia, Calcuta, India y otros países del

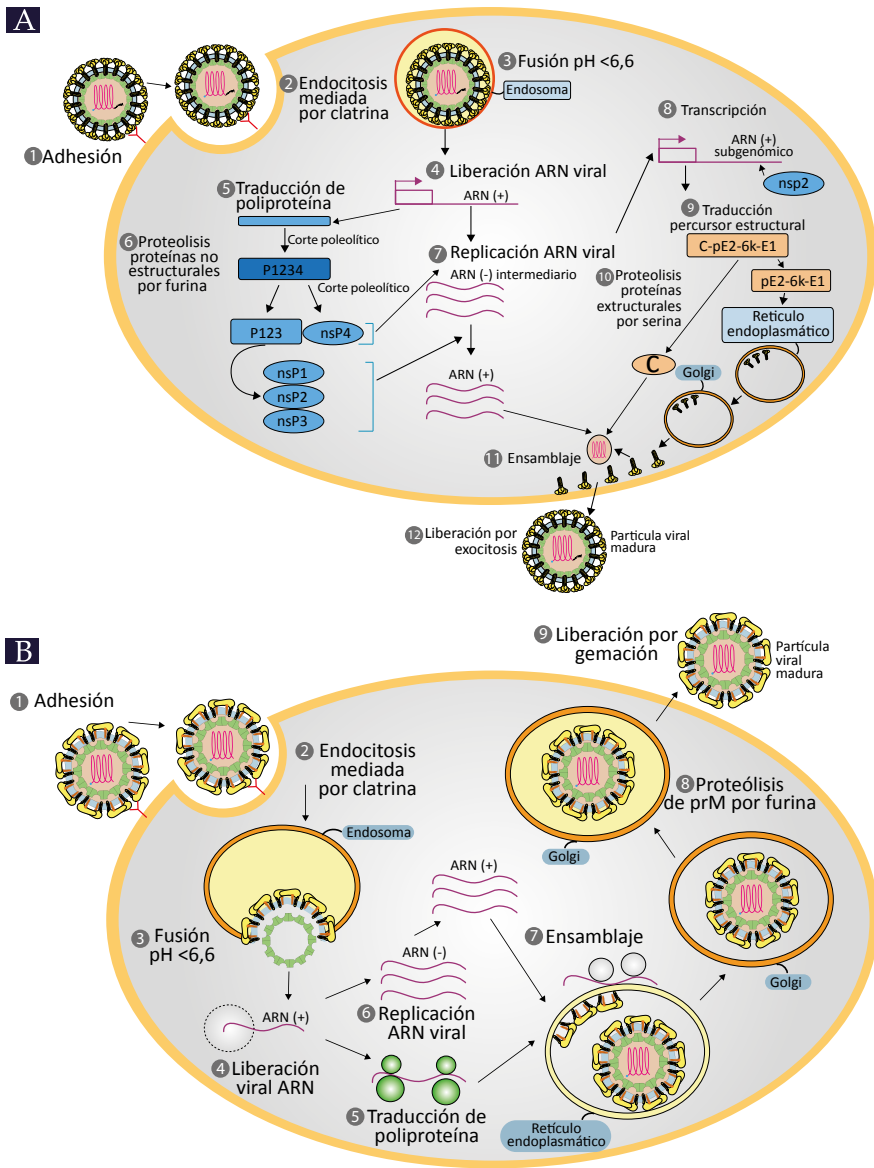


Figura 3. Ciclo replicativo de A. virus chikunguña y B. virus dengue.

sudeste asiático [56]; tiene hábitos domésticos y peridomésticos, y está presente en todo el trópico en los territorios por debajo de los 1.000 metros sobre el nivel del mar (m.s.n.m), ocasionalmente hasta los 2.400 m.s.n.m [55]. Los mosquitos hembra son altamente antropofílicos, tienden a alimentarse de forma múltiple e interrumpida antes de completar el ciclo gonadotrófico y prefieren depositar sus huevos en agua limpia contenida en recipientes artificiales [57].

Aedes albopictus, conocido como el «mosquito tigre asiático», es un vector zoológico y antropofílico, que ha sido introducido en diferentes países donde antes de 1980 no circulaba [58]. A partir de 2006 fue reconocido como el segundo vector de mayor transmisión del virus chikunguña, atribuyéndole los brotes producidos entre 2005 y 2009 en la isla de la Reunión, partes de la India,

Singapur, Malasia, Tailandia, Filipinas, Italia y Francia [59,60]. Este mosquito ha demostrado tener características biológicas que le confieren un alto potencial para actuar como vector, entre ellas, la adaptación a ambientes peridomésticos, una vida media más larga que otros mosquitos (cuatro a ocho semanas) y la capacidad para volar distancias relativamente largas (radio de vuelo entre 400 y 600 m) [61]. Además, se ha descrito que *A. albopictus* pone sus huevos en el interior de pequeñas cavidades que están por encima del nivel del agua, donde permanecen latentes hasta que las lluvias elevan el agua sobre estos, lo que genera numerosas crías en un espacio breve de tiempo. Estos mosquitos son picadores agresivos, vuelan directo y pican inmediatamente, en lugar de zumbar alrededor, principalmente durante el día y con un comportamiento exofílico (entran a la vivienda, se alimentan y la abandonan antes o durante el amanecer) [50].



Figura 4. Vectores transmisores de chikunguña y de dengue: mosquitos de *Aedes aegypti* (izquierda) y *Aedes albopictus* (derecha). Cortesía de Florida Medical Entomology Laboratory, University of Florida. Florida, Estados Unidos.

Transmisión

La transmisión de chikunguña se puede mantener en dos tipos de ciclo: urbano (humano-mosquito-humano) o selvático (animal-mosquito-humano). En el ciclo selvático el virus es mantenido entre los mosquitos con hábitat selvático (*A. furcifer*, *A. vittatus*, *A. fulgens*, *A. luteocephalus*, *A. dalzieli*, *A. vigilax*, *A. camptorhynchites*) que actúan como vectores, y los primates no humanos, como aves y roedores, que participan como reservorios u hospederos para el mantenimiento del virus; en estos casos el mosquito puede infectar a las personas que viven en zonas selváticas o cerca de éstas [45,54,55]. Por su parte, en el ciclo urbano el virus se mantiene entre las especies de mosquitos urbanos, *A. aegypti* y *A. albopictus*, y los humanos [54], lo que implica que este ciclo sea altamente epidémico, teniendo en cuenta que estos vectores conviven estrechamente con las personas [50], y que el humano sea el principal reservorio del virus durante los períodos epidémicos [55].

El ciclo de transmisión inicia cuando los mosquitos hembra de *Aedes* spp. se infectan con el virus chikunguña al picar un hospedero que se encuentra en la fase virémica, es decir, con el virus circulante en la sangre. Dentro del mosquito se da la incubación extrínseca del virus, con

una duración mínima de 48 horas y aproximadamente hasta de 10 días, momento para el cual puede transmitir el virus a un nuevo hospedero susceptible como el humano, en quien después del período de incubación intrínseca aparecen los síntomas de la enfermedad y el cual se mantiene virémico durante tres a siete días (rango de uno a 12 días) (ver figura 5) [30,55].

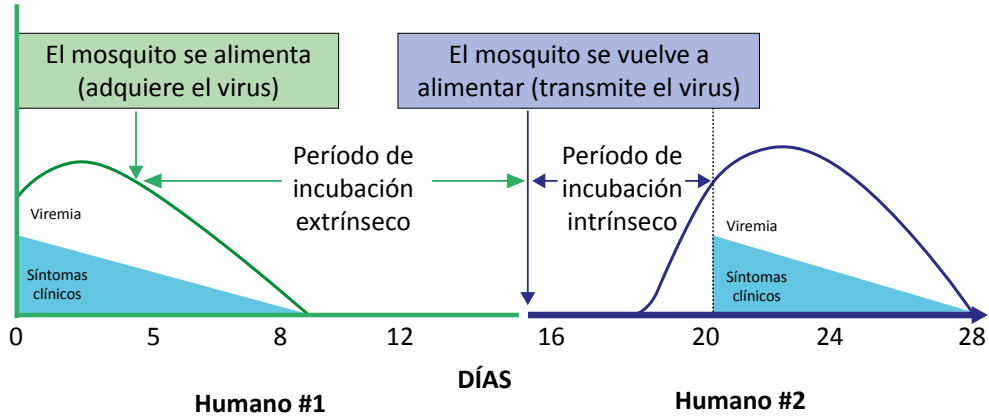


Figura 5. Períodos de incubación extrínseco e intrínseco del virus chikunguña. Tomado y modificado de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades [30].

Debido a que la infección por el virus chikunguña tiende a ser episódica y epidémica, y que no se han descrito múltiples subtipos antigénicos del virus, se cree que una vez un individuo ha sido infectado desarrolla una inmunidad prolongada que le brinda protección durante el resto de la vida contra una posible reinfección con el virus [62]. Diferente ocurre con el virus dengue, en el que la inmunidad es específica para cada serotipo viral, es decir, la infección con uno de los serotipos del virus provee inmunidad para toda la vida hacia ese serotipo específico, pero no hacia los otros tres serotipos [63].

Patogénesis

La patogénesis del virus chikunguña inicia con la entrada al hospedero a través de la picadura del mosquito infectado. Una vez ingresa a la piel se replica inicialmente en los fibroblastos y, eventualmente, en las células endoteliales de los capilares subcutáneos y algunos macrófagos residentes. Posteriormente, el virus es transportado a los ganglios linfáticos cercanos al sitio de la inoculación, donde se producen nuevas partículas virales que infectan las células residentes y son liberadas a la circulación linfática y luego a la sangre. De igual forma, el virus puede entrar a la circulación sanguínea directamente a través de los capilares subcutáneos [54]. Desde la sangre el virus puede diseminarse al hígado, donde infecta las células endoteliales; al cerebro, donde infecta las células endoteliales y epiteliales del sistema nervioso central; al músculo, donde infecta los fibroblastos y las células satélites; hacia las articulaciones, donde infecta los fibroblastos del tejido sinovial; o hacia algunos tejidos linfoides, como el bazo y los nódulos linfáticos, donde infecta las células estromales y los macrófagos residentes (ver figura 6) [54,64]. Los fibroblastos humanos del tejido sinovial cuando son infectados con el virus sufren apoptosis, liberando cuerpos apoptóticos que contienen el virus, los cuales al ser removidos por los macrófagos producen su infección [65].

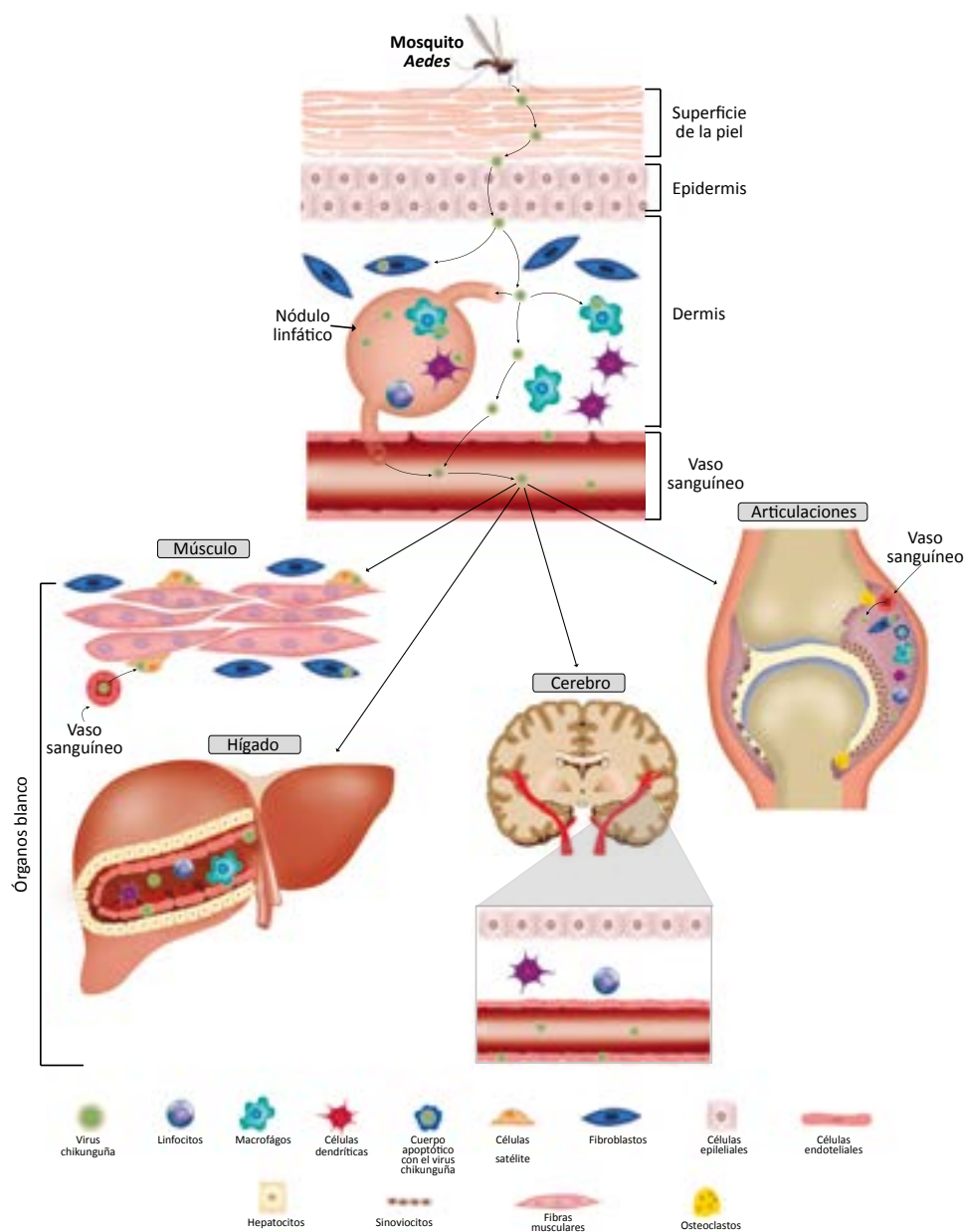


Figura 6. Patogénesis del virus chikunguña.

En un modelo murino se demostró que tras la alta tasa de replicación en el hígado el virus se dirige a los músculos, las articulaciones y la piel, órganos donde se producen los síntomas en el humano, y que las principales células blanco tanto *in vitro* como *in vivo* son los fibroblastos, las células endoteliales y las células epiteliales [66]. Los principales cambios histopatológicos en el músculo esquelético y los tejidos conectivos adyacentes son necrosis e inflamación focal, seguido de fibrosis y calcificación distrófica. En la piel se observa infiltrado inflamatorio en la dermis superior y necrosis de los haces musculares subcutáneos con calcificación [67]. Por otra parte, en un modelo de primates no humano, el macaco cangrejero (*Macaca fascicularis*), se en-

contró un alto infiltrado mononuclear, compuesto principalmente por macrófagos, en órganos como el bazo, nódulos linfáticos, hígado, músculo y tejidos sinoviales, en los cuales se demostró la presencia del virus hasta por tres meses después de la infección; lo que sugiere que estas células son los principales reservorios celulares para la persistencia del virus en las etapas tardías de la infección, lo que podría explicar la cronicidad de los síntomas en los humanos [68].

En los macrófagos derivados de monocitos humanos el virus se replica *in vitro* de forma productiva mientras que las células inmunes de sangre periférica como los linfocitos, los monocitos y las células dendríticas no son susceptibles a la infección [69]. No obstante, se ha encontrado al chikunguña presente en los monocitos de los pacientes infectados y en los monocitos aislados de donantes sanos después de la infección *in vitro* [70]; lo que sugiere que estas células sufren infección por el virus y probablemente son las responsables de su diseminación por todo el organismo. Por su parte, se ha encontrado un aumento en los niveles plasmáticos de la interleucina 2R (IL-2R), la interleucina 10 (IL-10), el interferón alfa (IFN- α), la monocina inducida por interferón gamma (MIG) y la proteína inducida por interferón gamma 10 (IP-10); y una disminución de la interleucina 8 (IL-8) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF) en los pacientes infectados. Además, un aumento en los niveles de la interleucina 1b (IL-1b) y la interleucina 6 (IL-6), que en conjunto con la disminución de la quimiocina RANTES se asocian con la severidad de la enfermedad [71]. Algunas citocinas y quimiocinas como la interleucina 6, la monocina inducida por interferón gamma y la proteína inducida por interferón gamma 10 disminuyen después de la fase aguda de la enfermedad, mientras que la interleucina 1b, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 12 (IL-12), la interleucina 10 y el interferón gamma (IFN- γ) se incrementan durante la fase convalescente de la enfermedad [72]. A su vez, la artralgia persistente se ha asociado con los niveles aumentados de la interleucina 6 [73] y la interleucina 12 (IL-12) [74].

En los primeros cinco días de la infección el virus se encuentra en la sangre y puede ser confirmado por cultivo celular o por la detección de su genoma mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés *polymerase chain reaction*), con un pico máximo de viremia al segundo día postinfección. Entre los días cuatro y siete el virus es eficientemente eliminado, siendo indetectable en sangre después del día siete [75-77]. Por su parte, se ha encontrado en las primeras etapas de la enfermedad una respuesta inmune de tipo celular mediada por los linfocitos T CD8+, los cuales están probablemente implicados en el control y la eliminación de la infección, y en las fases posteriores por los linfocitos T CD4+, que entre sus múltiples funciones participan en la inducción de la respuesta inmune humoral [78]. En el suero de los pacientes se detecta la inmunoglobulina M (IgM) contra chikunguña a partir del tercer día de iniciados los síntomas y la inmunoglobulina G (IgG) a partir del sexto día [77,79,80], lo que indica una rápida seroconversión y el desarrollo de una respuesta inmune humoral alta en los individuos infectados con el virus. Estas inmunoglobulinas específicas contra el virus pueden persistir en el suero de los pacientes por varios meses después de iniciada la enfermedad [80-82]; sin embargo, su rol en el desarrollo de la cronicidad y en la severidad no ha sido bien definido.

Manifestaciones clínicas

La infección por el virus chikunguña clásicamente presenta tres fases clínicas: la aguda, la subaguda y la crónica, las cuales se describen a continuación.

Fase aguda

La fase aguda se presenta en los 10 primeros días de la enfermedad [83,84]. En la práctica, la mayoría de los pacientes que son infectados por el virus chikunguña presentan un cuadro agudo, usualmente, entre los dos a seis días después de la picadura del mosquito. Entre los síntomas más frecuentes se encuentran la fiebre alta, con temperaturas de más de 38,5 °C, que aparece de forma súbita y característicamente con respuesta pobre a los antipiréticos, y las artralgias generalizadas, típicamente bilaterales y simétricas, que pueden ser progresivas por unos días [84]. Además, los pacientes con fiebre chikunguña pueden presentar dolor de espalda que les hace tomar la posición encorvada típica de la enfermedad, cefalea, fatiga intensa, mialgias, anorexia, náuseas, vómitos y confusión mental; de forma más pronunciada en los pacientes de edad avanzada [85]. Durante la fase aguda de la enfermedad alrededor del 50% de los pacientes puede presentar un exantema maculopapular transitorio, a veces edematoso y con prurito, en la cara, el cuello y el tronco [84]. Así mismo, puede presentar fotosensibilidad, estomatitis, úlceras en la boca, dermatitis exfoliativa, vesículas, ampollas y lesiones purpúricas [83].

El estudio de la evolución diaria clásica de la enfermedad por chikunguña hasta el día 14 después de su inicio ha permitido identificar dos etapas: la etapa viral, que se presenta entre los días uno y cuatro, y está asociada con la aparición de la viremia con una rápida disminución, al comienzo de la respuesta inmune innata con detección de los anticuerpos tipo IgM a partir del tercer día, y al desarrollo de los síntomas con una pronta mejoría; y la fase de convalecencia, que se presenta entre los días cinco y 14, y está asociada con una viremia no detectable, una mejoría clínica lenta y la aparición de los anticuerpos tipo IgG a partir del sexto día (ver [figura 7](#)) [86]. Por su parte, en la infección primaria por el virus dengue se presenta la fase virémica acompañada de fiebre, eritema, mialgias, artralgias y cefalea en los primeros dos a siete días después de la infección; el inicio de la respuesta inmune de forma lenta con la aparición de anticuerpos de tipo IgM entre el tercer y quinto día, que alcanzan los niveles máximos entre el quinto y décimo día y luego comienzan a descender; y el desarrollo a partir de la primera semana de los anticuerpos de tipo IgG en títulos bajos con un aumento gradual hasta alcanzar los niveles donde se mantienen por varios meses e incluso durante el resto de la vida (ver [figura 7](#)) [87].

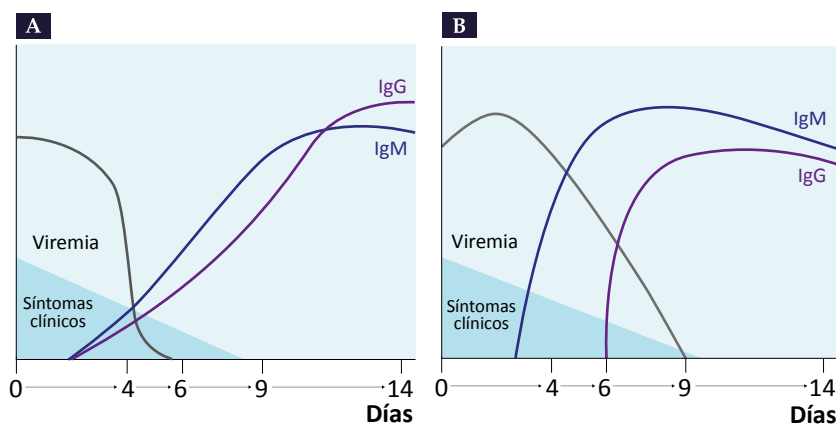


Figura 7. Cinética de la viremia, la respuesta de anticuerpos tipo IgM e IgG y los síntomas clínicos en la infección por A. virus chikunguña y B. virus dengue. Tomado y modificado de [88].

En la fase aguda de chikunguña la viremia se caracteriza por cargas virales de aproximadamente 10^7 unidades formadoras de placa por mililitro (pfu/mL), con una duración media de seis días (pico máximo al segundo día postinfección) [75-77]. Además, se puede observar leucopenia transitoria y linfopenia, trombocitopenia leve, aumento moderado de la proteína C reactiva y citólisis hepática [83,84,89]. Vale la pena anotar que, de acuerdo con lo observado en otras epidemias, en particular en la presentada en la isla de la Reunión, entre 2005 y 2006, la infección por el virus de chikunguña puede cursar asintomática entre el 5% y el 16% de los individuos infectados [90,91]. Por otra parte, durante el brote del noreste de Italia en 2007 la infección cursó asintomática en el 18% de los pacientes [92].

Fase subaguda

En la mayoría de los pacientes que presentan un cuadro agudo por el virus de chikunguña se observa mejoría clínica a partir del décimo día de haberse iniciado la enfermedad; sin embargo, en algunos pacientes se presenta una recidiva, que puede variar entre el 43% y el 70% de los casos [55]. Usualmente reaparecen los síntomas articulares dos o tres meses después de la recuperación de la fase aguda, con desarrollo de artralgias en las articulaciones previamente afectadas, poliartritis distal y tenosinovitis hipertrófica subaguda en muñecas y tobillos [55,83]. Además, durante esta fase reaparecen la astenia y la adinamia, también se pueden presentar síndromes depresivos y en algunos pacientes síndrome de Raynaud, entre otras manifestaciones [55,83].

Fase crónica

Se considera que la enfermedad se torna crónica cuando los síntomas persisten o reaparecen después de los tres meses de iniciada la fase aguda de la enfermedad [30,93], con deterioro del estado general y de la calidad de vida del paciente hasta por meses [83]. El porcentaje de pacientes que llega a esta fase varía entre el 12% y 36%, de acuerdo con la epidemia tenida como referente [14,94,95]. De acuerdo con la experiencia acumulada de estas epidemias, la enfermedad crónica tiende a resolverse con el tiempo: el 93% de los casos persisten sintomáticos hasta por tres meses después de definida la enfermedad como crónica, luego de los 15 meses el porcentaje se reduce al 57% y al cabo de dos años sólo persisten en el 47% de los casos [30]. Después de la epidemia de 2005-2006 en la Reunión, se encontró la persistencia de los síntomas hasta por 15 meses después de iniciada la enfermedad en el 36% de los pacientes, de los cuales el 86% eran mayores de 45 años, el 87% presentaron mayor intensidad de dolor durante la fase aguda y el 63% tenían una comorbilidad al momento de adquirir la enfermedad, principalmente hipertensión y osteoartritis [94], hallazgos que se correlacionan con otra serie de pacientes estudiados en la Reunión [96].

Cinco estudios más se realizaron en diferentes grupos de pacientes con chikunguña después de los brotes en Singapur (2008) [73,97], la Reunión (2006-2007) [74], India (2006 y 2008) [98-100] y en Italia (2007) [72] para identificar los factores asociados con la enfermedad crónica por chikunguña. En Singapur se encontró que del 35,9% de los pacientes con artralgias persistentes, la mayoría eran mujeres con niveles de creatinina significativamente menores respecto a los pacientes sin persistencia de los síntomas [97]. En la India la tasa de curación a los 10 meses disminuyó con la edad, encontrando recuperación completa en los pacientes entre 10 y 19 años y sólo en el 24% de los pacientes mayores de 45 años [100]. Por su parte, en la Reunión (2006-2007) los casos

de enfermedad crónica se encontraron en pacientes ancianos (mayores de 60 años) que mostraron cargas virales altas y niveles elevados de la proteína C reactiva, además de una respuesta inflamatoria de tipo Th1 durante la infección aguda [74]. Sin embargo, aún no hay claridad en los factores de riesgo asociados al desarrollo de la enfermedad crónica de chikunguña.

La manifestación más frecuente de la etapa crónica es el reumatismo, el cual consta de tres componentes clínicos que pueden presentarse de forma independiente o en combinación: *i*) poliartritis distal o monoartritis que mejoran levemente tras el uso de antiinflamatorios no esteroideos, *ii*) tenosinovitis en las manos, muñecas o tobillos, altamente sensibles a los corticosteroides sistémicos a corto plazo, *iii*) exacerbación del dolor en las articulaciones y los huesos previamente lesionados, que requieren analgésicos [84]. Durante esta etapa son comunes las recaídas, que se desencadenan después de la exposición al frío, con presencia de fiebre leve, astenia, aumento de la inflamación en las articulaciones previamente implicadas y, en algunas ocasiones, en nuevas articulaciones [83].

Además de las manifestaciones clásicas de la fase crónica durante este período se han informado abortos espontáneos en mujeres embarazadas infectadas por el virus chikunguña [101]. De igual forma, cuando la infección de la madre ocurre justo antes o durante el parto se puede presentar transmisión vertical (madre a feto), en la cual el bebé nace asintomático y al cabo de unos días presenta los síntomas propios de la infección [102,103]. Excepcionalmente se pueden presentar formas graves de la enfermedad con manifestaciones atípicas, entre las cuales se destacan la miocarditis [104,105], la meningoencefalitis, los cuadros hemorrágicos leves [104], el síndrome de Guillain-Barré [106,107], la pérdida de la agudeza auditiva [106,108,109], la uveítis y la retinitis [110,111], entre otras alteraciones oculares [112].

Relación entre chikunguña y la artritis reumatoide

La respuesta inflamatoria en las articulaciones durante la infección con chikunguña ha demostrado ser similar a la desarrollada durante la artritis reumatoide, con un patrón equivalente de infiltración de leucocitos y producción de citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina 1 y la interleucina 6 [68,71,72,113-115], las cuales han sido objetivos terapéuticos para la artritis reumatoide. Por tal razón, algunos autores predicen que la infección por chikunguña puede conducir a la exacerbación o a la aparición de la artritis reumatoide y de otras afecciones articulares [116]; incluso se han reportado previamente algunas características clínicas de la artritis reumatoide, con destrucción de las articulaciones y positividad del factor reumatoideo, tras la infección con el virus chikunguña [14,117].

Chopra y colaboradores, después de la infección con chikunguña en el estado de Maharashtra, India en 2006, encontraron 156 pacientes con secuelas musculoesqueléticas, de los cuales 95 presentaban por primera vez este tipo de trastorno. Los pacientes referían dolor e inflamación en los pies y los tobillos, algunos en las manos y las muñecas. En la totalidad de los pacientes se encontraron poliartralgias crónicas y en unos cuantos tenosinovitis. En 17 de los 95 pacientes se determinó una enfermedad tipo artritis reumatoide con base en los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología/Liga Europea contra el Reumatismo [118], de los cuales uno fue seropositivo para el factor reumatoide y para los anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado; aunque no se observaron las erosiones clásicas en las radiografías de las manos y los pies [119].

Por otra parte, Bouquillard y colaboradores reportaron 21 pacientes que cumplían con los criterios del Colegio Americano de Reumatología/Liga Europea contra el Reumatismo para la artritis reumatoide, tras la infección por chikunguña durante el brote de 2005-2006 en la isla de la Reunión. En 18 (85,7%) de los pacientes se encontró poliartritis simétrica y el tiempo medio entre el inicio de la fiebre chikunguña y el diagnóstico de la artritis reumatoide fue de 10 meses (rango 4 a 18 meses). Las pruebas del laboratorio mostraron un aumento de la velocidad de sedimentación globular (mayor de 20 mm/h) y de los niveles de la proteína C reactiva (mayor a 30 mg/L). Además, se encontró positividad para el factor reumatoide en 12 (57,1%) de los pacientes y para los anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico de segunda generación en seis (28,6%) de ellos. Después de un año de seguimiento sólo cuatro pacientes tuvieron radiografías de manos y pies normales [120,121]. Estos hallazgos sugieren el rol de la infección por chikunguña en el inicio de la artritis reumatoide.

Dado que el diagnóstico de la artritis reumatoide se realiza varios meses después del inicio de la infección por chikunguña, es un reto importante para los médicos realizar un diagnóstico diferencial adecuado entre la artritis reumatoide y la artritis persistente secundaria a la fiebre chikunguña. Algunos autores recomiendan que, incluso en regiones donde la infección no es endémica, se considere al virus chikunguña durante la evaluación de la poliartritis simétrica de más de seis semanas de evolución, obteniendo la información de viajes o residencia en regiones endémicas. Para esto, la detección de los anticuerpos anti-chikunguña es probablemente la mejor herramienta de los médicos y los reumatólogos para distinguir la artritis asociada a chikunguña de la artritis reumatoide seronegativa y para orientar la conducta a seguir antes de iniciar una terapia inmunosupresora.

Mortalidad por chikunguña

En términos generales, la mortalidad por la fiebre chikunguña es muy baja, con variaciones entre una epidemia y otra. En la India [122], en la isla Mauricio [123] y en la Reunión [91] la mortandad fue particularmente alta al comparar los datos de la mortalidad registrada durante las epidemias y la mortalidad esperada, la cual fue estimada a partir de los datos de las muertes de años anteriores a la epidemia y los datos demográficos. En la isla de la Reunión, para 2006, se obtuvieron más de 200 certificados de defunción que reportaban la infección por chikunguña como la causa directa o como una condición mórbida que contribuyó a la muerte [29,91]. Durante los meses de febrero y marzo las tasas brutas de mortalidad mensuales fueron 34,4% y 25,2%, respectivamente, correspondientes a un aumento del 18,4% (260 muertes más) y una tasa de letalidad por chikunguña de aproximadamente 1/1.000 casos [91]. La tasa de mortalidad en la Isla Mauricio y en Ahmedabad, India, en 2006 aumentó aproximadamente en el 4,5% (743 muertes en exceso) y el 4,9% (2.944 muertes en exceso), respectivamente [122,123].

Economolopoudou y colaboradores determinaron que, de todos los casos de chikunguña presentados durante el brote de la isla de la Reunión en 2006 el 0,3% fueron hospitalizados con uno o más síntomas, además de la fiebre y las artralgias, y con confirmación por el laboratorio de una infección aguda o reciente por chikunguña. De éstos el 36% fueron casos graves (exigían el mantenimiento de al menos una función vital), el 14% fueron ingresados a una unidad de cuidados intensivos y el 10,7% murieron. Del total de muertes registradas el 7,7% eran personas sanas antes de la hospitalización y el resto de ellas presentaban hipertensión, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, trastornos neurológicos, enfermedad pulmonar

crónica, abuso de alcohol, enfermedad renal, cáncer y alergias, entre otras enfermedades de base. Las causas de la muerte reportadas fueron insuficiencia cardíaca, síndrome de insuficiencia orgánica múltiple, hepatitis tóxica, encefalitis o meningoencefalitis, dermatosis ampollosa, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, neumonía, infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular, hipotiroidismo o septicemia. Además, la mortalidad se encontró 50 veces más en los pacientes mayores de 65 años respecto al resto de edades, y el abuso de alcohol se asoció al incremento de la mortalidad [124]. Durante la epidemia de 2006 en Maharashtra, India, se confirmaron 87 casos de chikunguña, de los cuales tres (3,4%) murieron, dos por encefalitis y uno por manifestaciones hemorrágicas [125].

En todos los casos reportados el exceso en la mortalidad se encontró principalmente en las personas mayores de 60 años [29,91,122-124]; sin embargo, hasta nuestro conocimiento no existen investigaciones sistemáticas y exhaustivas que establezcan la relación de las muertes con la infección por chikunguña por parte de las entidades gubernamentales; incluso son varios los gobiernos que afirman que los casos de mortalidad reportados no son directamente atribuibles a este virus. Por tal razón, es importante que las autoridades de salud pública investiguen las epidemias presentadas en sus países para determinar si el virus ha aumentado su virulencia y puede llegar a ser mortal, lo que probablemente lo convertiría en una amenaza mayor; para detectar y controlar nuevas epidemias y para ayudar a los gobiernos a crear advertencias adecuadas para las personas que realicen viajes a zonas endémicas.

Diagnóstico por el laboratorio

La atención de los pacientes tiene como objetivo prevenir los casos graves y la muerte, por lo que debe estar orientada a la detección temprana, la identificación de los signos de alarma y la instauración de un tratamiento adecuado y oportuno, independiente de la enfermedad que se sospeche (dengue o chikunguña). El diagnóstico debe realizarse con base en los datos clínicos y epidemiológicos y los hallazgos por el laboratorio, los cuales confirman la infección por chikunguña [31,54]. La elección de la prueba de laboratorio apropiada y la interpretación de los resultados se realizan con base en el momento de la recolección de la muestra en relación con el comienzo de los síntomas, teniendo en cuenta la cinética de la viremia y la respuesta de los anticuerpos en los humanos (ver [figura 7](#)) [93].

La confirmación del diagnóstico por el laboratorio en la fase aguda de la enfermedad consiste en la positividad de al menos una de las siguientes tres pruebas: *i*) detección directa del virus, *ii*) identificación de los ácidos nucleicos virales tipo ARN y, *iii*) determinación de inmunoglobulinas tipo IgM e IgG específicas del virus, a partir de muestras de suero de pacientes infectados [126]. La muestra de sangre total debe recolectarse en tubos separadores de suero o sin aditivos. El suero separado debe ser almacenado y transportado en frío (entre 2 °C y 8 °C) con la mayor brevedad posible (menos de 48 horas) para el análisis serológico. Para el aislamiento viral y el diagnóstico molecular debe conservarse congelado a -20 °C para el almacenamiento a corto plazo o a -70 °C para el almacenamiento a largo plazo. Otras muestras que pueden ser procesadas son el líquido cefalorraquídeo en los casos de meningoencefalitis, el líquido sinovial en los casos de artritis con derrame y el material de autopsia (suero o tejidos disponibles) [30,93].

El aislamiento viral en líneas celulares del mosquito *A. albopictus* (clona C6/36, ATCC CRL-1660) o de mamífero (células Vero E6, ATCC CRL-1586) es útil a partir de muestras recolectadas durante la fase de la viremia inicial, en el inicio de los síntomas, y hasta por tres días después [31,54,61,83]. El efecto citopático producido por el virus se observa dentro de los tres días posteriores a la inoculación en la línea celular. Posteriormente, debe confirmarse el aislamiento de chikunguña por inmunofluorescencia, utilizando anticuerpos específicos contra el virus, o por detección del genoma mediante la reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa reversa (RT-PCR) del sobrenadante del cultivo. Este procedimiento sólo debe realizarse en los laboratorios con nivel de bioseguridad 3 (BSL-3) para reducir el riesgo de la transmisión viral [30].

La detección de los ácidos nucleicos virales tipo ARN por la reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa reversa en tiempo real puede realizarse desde el inicio de la enfermedad y durante los siguientes ocho días. Después de la primera semana de la infección el diagnóstico está basado únicamente en la detección de la respuesta inmune específica por métodos serológicos. El método más utilizado para la detección de los anticuerpos anti-chikunguña es el inmunoensayo enzimático (ELISA) de captura, con el cual pueden detectarse la inmunoglobulina M a partir del tercer día de iniciados los síntomas y hasta por tres o cuatro meses luego de la infección, y la inmunoglobulina G a partir del sexto día, con detección hasta por más de seis meses después (ver [figura 7](#)) [77,79-81]. Para descartar de forma definitiva el diagnóstico de chikunguña en los pacientes cuyas muestras de la fase aguda fueron negativas, se debe obtener y analizar una segunda muestra durante la fase convaleciente (10 a 14 días después de la recolección de la muestra de la fase aguda) [30].

Diagnóstico diferencial

Las manifestaciones clínicas de la fiebre chikunguña son muy frecuentes en otras enfermedades con las que puede coexistir o confundirse. Entre las enfermedades que deben considerarse para el diagnóstico diferencial se encuentran la fiebre por dengue, la infección por otros alfavirus (virus Mayaro, del río Ross, del bosque Barmah, O'nyong-nyong y Sindbis), enfermedades reumáticas como la artritis postinfecciosa (incluyendo la fiebre reumática) y la artritis reumatoide juvenil, la leptospirosis y la malaria endémica [30]. El diagnóstico diferencial no solo es de carácter obligatorio de acuerdo con los diferentes organismos internacionales y nacionales [30,127] sino desde el punto de vista médico, debido a que cada una de estas enfermedades tiene un manejo clínico diferente y lo que para una enfermedad es adecuado para la otra puede resultar inadecuado o catastrófico [127].

Es común confundir la fiebre chikunguña con la fiebre por dengue, con la cual comparte vectores y distribución geográfica; sin embargo, estas dos enfermedades presentan características clínicas propias que orientan su diferenciación [83]. En la fiebre chikunguña es poco común observar choque y hemorragias severas, el inicio de la enfermedad es más agudo, la duración de la fiebre es menor y el exantema maculopapular es más frecuente que en la fiebre por dengue. En ambas enfermedades los pacientes pueden sufrir dolor corporal difuso; no obstante, el dolor es más intenso y localizado principalmente en las articulaciones y los tendones en la fiebre chikunguña [30].

En la [tabla 1](#) se especifican las principales diferencias clínicas y biológicas entre la fiebre chikunguña y la fiebre por dengue.

Tabla 1. Principales diferencias clínicas y biológicas entre chikunguña y dengue

	Chikunguña	Dengue
Signos clínicos		
Fiebre (> 38,5 °C)	Muy frecuente	Frecuente
Exantema	Muy frecuente, día 1 al 4	Raro, día 5 al 7
Dolor retroorbital	Raro	Frecuente
Artralgias	Constante	Raro
Artritis	Frecuente, edematosa	Ausente
Mialgias	Frecuente	Muy frecuente
Tenosinovitis	Frecuente	Ausente
Hipotensión	Posible	Frecuente, día 5 al 7
Sangrado menor	Raro	Frecuente, día 5 al 7
Cefalea	Frecuente	Frecuente
Choque	Ausente	Raro
Cambios biológicos		
Trombocitopenia	Temprana y leve	Tardía y posiblemente grave
Leucopenia	Frecuente	Muy frecuente
Neutropenia	Raro	Muy frecuente
Linfopenia	Muy frecuente	Frecuente
Hematocrito elevado	Ausente	Frecuente
Pronóstico	Posible síndrome de Raynaud, mes 2 al 3 Posible tenosinovitis, mes 2 al 3 Frecuente persistencia de artralgia durante meses o años	Posible fatiga durante semanas
<i>Tomado y modificado de [30] y [84]</i>		

En la **figura 8** se muestra el algoritmo de trabajo recomendado por los organismos internacionales y nacionales de salud pública, y adoptado regionalmente para el diagnóstico de chikunguña en toda muestra clínica de pacientes que cumplan con la definición de caso [93,128]. Este algoritmo parte del diagnóstico confirmatorio de dengue, debido al patrón de endemicidad de éste en el país, mientras se establece el comportamiento del virus chikunguña en Colombia [93]. La confirmación de un caso de dengue no necesariamente descarta la infección por chikunguña, debido a la posible coinfección en áreas donde se presenta la circulación de ambos virus, lo que significa que la descripción clínica de cada caso debe ser analizada en detalle [128].

Por otra parte, ante la sospecha de la artritis reumatoide por chikunguña los criterios recomendados para el diagnóstico son la presencia de anticuerpos tipo IgM e IgG específicos contra el virus, la ausencia de otro diagnóstico definitivo para la artritis y la persistencia de los síntomas de la artritis desde el inicio de la infección por chikunguña hasta el diagnóstico de la artritis reumatoide, en conjunto con los criterios del Colegio Americano de Reumatología/Liga Europea contra el Reumatismo para el diagnóstico de la artritis reumatoide [83,120].

Prevención y tratamiento

Actualmente no existen vacunas para la prevención de la enfermedad ni antivirales específicos para el tratamiento de chikunguña; sin embargo, debe instaurarse un tratamiento adecua-

do y oportuno independiente si se sospecha o no la enfermedad, y excluirse otras enfermedades graves como la malaria, el dengue y las infecciones bacterianas [30]. Considerando las diferencias clínicas entre dengue y chikunguña todo paciente, en particular los niños, debe ser manejado como un caso de dengue hasta que no se demuestre por el laboratorio lo contrario.

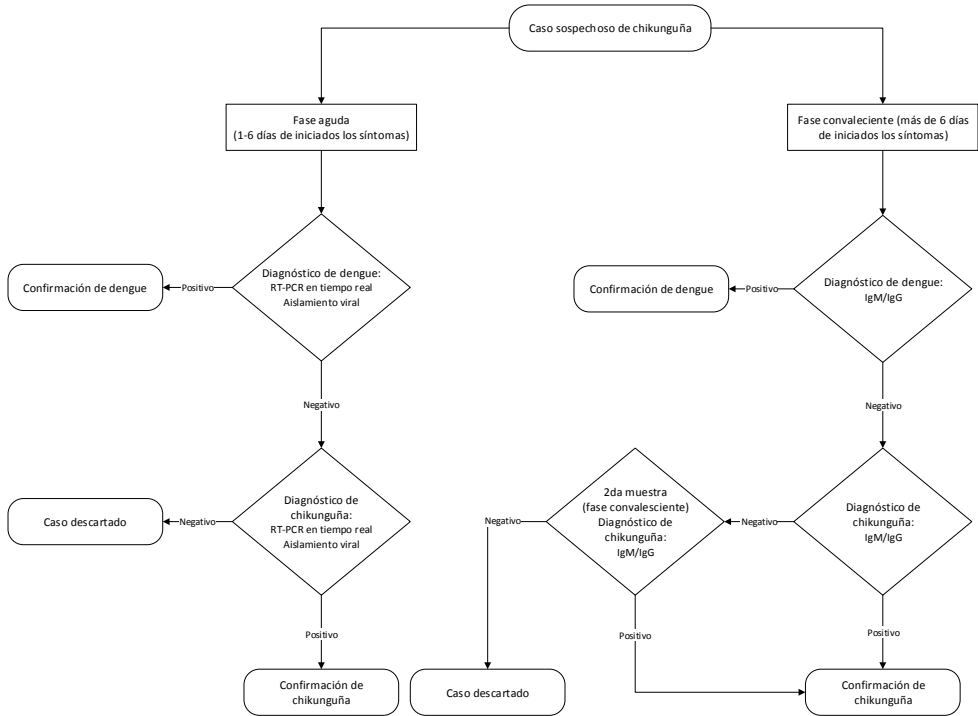


Figura 8. Algoritmo diagnóstico del virus chikunguña. Tomado y modificado del Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia [93] y la Organización Mundial de la Salud / Organización Panamericana de la Salud [128].

En los pacientes en fase aguda se recomienda evaluar el estado de hidratación (diuresis, signo del pliegue cutáneo, enoftalmos u ojos hundidos, sequedad de mucosas) y administrar suero oral en caso de ser necesario. De igual manera, se sugiere reposo y una adecuada ingesta de líquidos [127]. Además, debe suministrarse terapia de soporte con el uso de analgésicos y antipiréticos como el paracetamol (acetaminofén), y si el dolor persiste después del séptimo día del inicio de la enfermedad, debe indicarse el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) [45,61,83,127,129], como el diclofenaco, el ibuprofeno y el naproxeno, luego de descartar cualquier posible alergia, acompañado de omeprazol o algún inhibidor de la bomba de protones si su uso es superior a una semana para disminuir el riesgo de gastritis aguda asociada. Los antiinflamatorios no esteroideos deben administrarse después de haber descartado otras enfermedades febriles, entre ellas la más importante es la fiebre por dengue, por los efectos adversos que generan a nivel endotelial; además, deben ser usados en lo posible durante un corto tiempo, por los efectos producidos sobre los sistemas gastrointestinal y renal [127].

No es recomendable el uso del ácido acetilsalicílico (aspirina) por el riesgo de sangrado ni tampoco el uso de corticosteroides tópicos o sistémicos debido al efecto de rebote que se produce cuando se interrumpe el tratamiento [45,61,83]. En los casos de exantema y prurito se recomiendan lociones a base de óxido de zinc y lociones refrescantes y humectantes con aloe

vera, mentol y alcanfor, como Oxina[®], Dermizinc[®], Prurinol[®] y Caladril[®]; además de la administración de antihistamínicos de uso común, como la difenhidramina y la loratadina, y el uso de compresas. El tratamiento en las mujeres embarazadas, los recién nacidos y los niños es diferente y debe realizarse según los lineamientos para el manejo clínico de los pacientes con el virus chikunguña del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia [127].

A todos los pacientes infectados y sus familiares debe informárseles sobre los signos de alarma, los cuales son motivo de consulta inmediata. Entre éstos se encuentran: fiebre que persiste por más de cinco días, dolor abdominal intenso y continuo, vómito persistente que no tolera la vía oral, petequias, hemorragias subcutáneas o sangrado de mucosas, alteración del estado de conciencia, mareo postural, dolor articular intenso incapacitante por más de cinco días, extremidades frías, disminución en la producción de la orina, sangrado por cualquier orificio y los recién nacidos con signos y síntomas de madres virémicas al momento del parto. Los casos de infección sub-aguda y crónica deben referirse a un especialista en Medicina Interna/ Reumatología para la evaluación del tratamiento sintomático, principalmente para la artritis [127]. En los casos crónicos de artritis asociada a chikunguña se ha propuesto el uso de medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluyendo el metotrexato, la hidroxicloroquina o la sulfasalazina [121].

La prevención consiste principalmente en tres aspectos: *i*) reducción de los criaderos de mosquitos, tapando adecuadamente los contenedores donde se acumule agua (tanques, albercas, baldes, cubos, pimplinas, entre otros) y lavándolos con cloro al menos una vez por semana para eliminar los huevos; y eliminando el agua acumulada en los recipientes como llantas, botellas, floreros y otros objetos que estén a la intemperie y puedan almacenar agua lluvia [93]; *ii*) eliminación del vector, realizando fumigación para matar los mosquitos y usando larvicidas para eliminar las larvas y, *iii*) en las zonas epidémicas, la implementación de barreras de protección contra la picadura del mosquito, usando ropa que evite la exposición de la piel, aplicando repelentes en la ropa o directamente en la piel expuesta y descansando bajo mosquiteros [61].

Vigilancia epidemiológica

En julio de 2014, el Instituto Nacional de Salud (INS) de Colombia publicó los lineamientos de la vigilancia epidemiológica para el virus chikunguña, donde se especifica la importancia de detectar los casos de chikunguña de manera temprana. De esta manera, deben ser objeto de investigación serológica, virológica y epidemiológica todos los pacientes con sospecha clínica y antecedentes de viajes a las zonas con transmisión autóctona de chikunguña, al igual que aquellos casos o conglomerados de casos sospechosos que viven o no en áreas de circulación activa de dengue [93].

Según la Organización Panamericana de la Salud y lo publicado por el Ministerio de Salud y la Protección Social y el Instituto Nacional de Salud en la circular conjunta externa N.º 000014 del 12 de marzo de 2014, en la cual se establecen las instrucciones para la detección y alerta temprana ante la eventual introducción de chikunguña en Colombia, la definición de un caso de chikunguña [30,126] es:

- Caso sospechoso: paciente con fiebre mayor a 38,5 °C y artralgia grave o artritis de comienzo agudo, que no se explica por otras condiciones médicas, y que reside o ha visitado áreas epidémicas o endémicas para chikunguña durante las dos semanas anteriores al inicio de los síntomas.

- Caso confirmado: caso sospechoso confirmado por cualquier prueba específica para chikunguña:
 - Aislamiento viral
 - Detección de ARN viral
 - Determinación de la inmunoglobulina M/inmunoglobulina G específica para chikunguña
 - Aumento de cuatro veces en el título de los anticuerpos específicos para chikunguña entre muestras pareadas con diferencia de 15 días respecto a la muestra inicial.

Una vez identificado un caso sospechoso de chikunguña se debe realizar la notificación de manera inmediata al Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) bajo el código 217, con remisión obligatoria, una copia de la historia clínica y el resultado de la inmunoglobulina M para dengue (si el paciente tiene más de seis días de inicio de los síntomas). Además, debe enviarse al Grupo de Virología del Instituto Nacional de Salud de Colombia o a uno de los laboratorios departamentales de salud del país las siguientes muestras con su debida remisión [93]:

- Muestra de suero (1 mL dividido en dos alícuotas) tomada dentro de los primeros ocho días del inicio del cuadro clínico, para la detección del ARN viral.
- Muestra de suero (1 mL dividido en dos alícuotas) tomado después de los seis días del inicio del cuadro clínico, para la detección de los anticuerpos tipo IgM/IgG.

De igual forma, ante la detección de un caso sospechoso o confirmado importado de chikunguña que se encuentre en fase aguda, deben identificarse los posibles escenarios en el que se encuentra el paciente, para establecer las actividades de vigilancia correspondientes:

- Escenario de riesgo: cuando el caso sospechoso o confirmado importado de chikunguña:
 - Tiene antecedente de viajes a zonas donde se presenta la transmisión autóctona del virus chikunguña
 - Reside o ha visitado áreas endémicas para dengue
 - Reside o ha visitado áreas urbanas o periurbanas donde se encuentra el vector y los factores ecoepidemiológicos necesarios para la transmisión de chikunguña
- Escenario de no riesgo: cuando el caso sospechoso o confirmado importado de chikunguña reside o ha visitado áreas donde no se encuentra el vector ni hay circulación activa de dengue.

En caso de identificar un escenario de riesgo se debe realizar la búsqueda activa comunitaria del virus mediante una entrevista epidemiológica estructurada, que permita identificar los casos sospechosos que puedan existir y que no han consultado los servicios de salud. Esta búsqueda se realiza en una manzana aledaña a donde reside o permanece el caso y de todos los lugares que visitó durante el período de transmisión que son considerados en riesgo. Además, debe solicitarse el último índice aedico municipal. En los escenarios de no riesgo no se requiere de la búsqueda de chikunguña en la comunidad. Finalmente, si el caso sospechoso o confirmado importado se encuentra en fase aguda se considera la comunidad en alerta epidemiológica [93].

Conclusiones

Chikunguña es una infección viral que se acompaña con frecuencia de fiebre, exantemas, artralgias, artritis, mialgias, tenosinovitis y cefalea, y es transmitida por la picadura de los

mosquitos vectores del género *Aedes*, *A. aegypti* y *A. albopictus*, los cuales a su vez son los mayores transmisores del virus dengue. Una vez se ha infectado el humano, el virus puede diseminarse a diferentes órganos como el músculo, el hígado, el cerebro y las articulaciones, provocando deterioro del estado general de los pacientes; sin embargo, hasta la fecha no existe vacuna ni tratamiento específico para esta enfermedad.

Teniendo en cuenta que la infección por chikunguña ha sido recientemente introducida en América y que los vectores de esta enfermedad circulan por la mayor parte del territorio nacional colombiano, es altamente probable que en un futuro próximo se reporten los primeros casos autóctonos en Colombia. Por tal razón, es de vital importancia que el personal del área de la salud del país esté preparado ante la eventual aparición de chikunguña, en nuestro medio, acogiéndose a las guías internacionales y nacionales para la vigilancia epidemiológica y el diagnóstico oportuno y específico de chikunguña.

Bibliografía

1. Pialoux G, Gauzere BA, Jaureguiberry S, Strobel M. Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 319-327.
2. Ross RW. The Newala epidemic. III. The virus: isolation, pathogenic properties and relationship to the epidemic. *J Hyg (Lond)* 1956; 54: 177-191.
3. 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.
4. Gear J, Reid FP. The occurrence of a dengue-like fever in the North-Eastern Transvaal. I. Clinical features and isolation of virus. *S Afr Med J* 1957; 31: 253-257.
5. Aikat BK, Konar NR, Banerjee G. Haemorrhagic fever in Calcutta area. *Indian J Med Res* 1964; 52: 660-675.
6. McCrae AW, Henderson BE, Kirya BG, Sempa-la SD. Chikungunya virus in the Entebbe area of Uganda: isolations and epidemiology. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1971; 65: 152-168.
7. Weinbren MP. The occurrence of chikungunya virus in Uganda. II. In man on the Entebbe peninsula. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1958; 52: 258-259.
8. Osterrieth P, Deleplanque-Liegeois P, Renoirte R. [Research on the chikungunya virus in the Belgian Congo. II. Serological investigation]. *Ann Soc Belg Med Trop (1920)* 1960; 40: 205-213.
9. Swanepoel R, Cruickshank JG. Arthropod borne viruses of medical importance in Rhodesia 1968-1973. *Cent Afr J Med* 1974; 20: 71-79.
10. McIntosh BM, Harwin RM, Paterson HE, Westwater ML. An epidemic of chikungunya in South-Eastern Southern Rhodesia. *Cent Afr J Med* 1963; 43: 351-359.
11. Roche S, Robin Y. [Human infections by chikungunya virus in Rufisque (Senegal), october-november, 1966]. *Bull Soc Med Afr Noire Lang Fr* 1967; 12: 490-496.
12. Tomori O, Fagbami A, Fabiyi A. The 1974 epidemic of chikungunya fever in children in Ibadan. *Trop Geogr Med* 1975; 27: 413-417.
13. Moore DL, Reddy S, Akinkugbe FM, Lee VH, David-West TS, Causey OR, et al. An epidemic of chikungunya fever at Ibadan, Nigeria, 1969. *Ann Trop Med Parasitol* 1974; 68: 59-68.
14. Fourie ED, Morrison JG. Rheumatoid arthritic syndrome after chikungunya fever. *S Afr Med J* 1979; 56: 130-132.
15. Kaschula VR, Van Dellen AF, de Vos V. Some infectious diseases of wild vervet monkeys (*Cercopithecus aethiops pygerythrus*) in South Africa. *J S Afr Vet Assoc* 1978; 49: 223-227.
16. Halstead SB, Udomsakdi S, Scanlon JE, Rohitayodhin S. Dengue and chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962-1964. V. Epidemiologic observations outside Bangkok. *Am J Trop Med Hyg* 1969; 18: 1022-1033.
17. Halstead SB, Scanlon JE, Umpaivit P, Udomsakdi S. Dengue and chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962-1964. IV. Epidemiologic studies in the Bangkok metropolitan area. *Am J Trop Med Hyg* 1969; 18: 997-1021.
18. Chastel C. [Human Infections in Cambodia by the chikungunya virus or an apparently closely related agent. I. Clinical aspects. Isolations and identification of the viruses. Serology]. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1963; 56: 892-915.
19. Vu Qui D, Nguyen-Thi K-T. [Hemorrhagic fever in Vietnam in 1964-1965. Serologic study with a brief clinical and epidemiologic note]. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1967; 60: 21-33.
20. Bowen ET, Simpson DJ, Platt GS, Way HJ, Bright WF, Day J, et al. Arbovirus infections in Sarawak, October 1968-February 1970: human serological studies in a land Dyak village. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1975; 69: 182-186.
21. Padbidri VS, Gnaneswar TT. Epidemiological investigations of chikungunya epidemic at Barsi, Maharashtra state, India. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1979; 23: 445-451.

22. **Shah KV, Gibbs CJ, Jr., Banerjee G.** Virological investigation of the epidemic of haemorrhagic fever in Calcutta: isolation of three strains of chikungunya virus. *Indian J Med Res* 1964; 52: 676-683.
23. **Powers AM, Logue CH.** Changing patterns of chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus. *J Gen Virol* 2007; 88: 2363-2377.
24. **Pastorino B, Muyembe-Tamfum JJ, Bessaud M, Tock F, Tolou H, Durand JP, et al.** Epidemic resurgence of chikungunya virus in democratic Republic of the Congo: identification of a new central African strain. *J Med Virol* 2004; 74: 277-282.
25. **Laras K, Sukri NC, Larasati RP, Bangs MJ, Kosim R, Djauzi, et al.** Tracking the re-emergence of epidemic chikungunya virus in Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005; 99: 128-141.
26. **Naresh Kumar CV, Sai Gopal DV.** Reemergence of chikungunya virus in Indian subcontinent. *Indian J Virol* 2010; 21: 8-17.
27. **Sergon K, Njuguna C, Kalani R, Ofula V, Onyango C, Konongoi LS, et al.** Seroprevalence of chikungunya virus (CHIKV) infection on Lamu Island, Kenya, October 2004. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 78: 333-337.
28. **Sergon K, Yahaya AA, Brown J, Bedja SA, Mlindasse M, Agata N, et al.** Seroprevalence of chikungunya virus infection on Grande Comore Island, union of the Comoros, 2005. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 76: 1189-1193.
29. **Renault P, Solet JL, Sissoko D, Balleydier E, Larrrieu S, Filleul L, et al.** A major epidemic of chikungunya virus infection on Reunion Island, France, 2005-2006. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77: 727-731.
30. **Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud.** Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus chikungunya en las Américas. 2011. Disponible: http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/CHIKV_Spanish.pdf. Consultado: agosto 2014.
31. **Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, Mahalingam S, Heise MT.** Chikungunya: a re-emerging virus. *Lancet* 2012; 379: 662-671.
32. **Angelini R, Finarelli AC, Angelini P, Po C, Petropulacos K, Macini P, et al.** An outbreak of chikungunya fever in the province of Ravenna, Italy. *Euro Surveill* 2007; 12: E070906 070901.
33. **Institut de Veille Sanitaire.** Cas autochtones d'infection à chikungunya dans le Var. Point au 27 septembre 2010. Disponible: http://www.invs.sante.fr/display/?doc=presse/2010/le_point_sur/point_chik_270910/index.htm. Consultado: agosto 2014.
34. **Centros para el Control y Prevención de Enfermedades.** Notice to public health Officials and Clinicians: Recognizing, Managing, and Reporting Chikungunya Virus Infections in Travelers Returning from the Caribbean. CDC Health Alert Network. Diciembre 13, 2013. Disponible: <http://emergency.cdc.gov/han/han00358.asp>. Consultado: agosto 2014.
35. **Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud.** Número de casos reportados de chikungunya en países o territorios de las Américas 2013-2014 (por semanas). Casos acumulados. *Semana Epidemiológica/SE* 33 (actualizada al 15 de agosto del 2014). Disponible: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topic&view=readall&cid=5932&Itemid=40931&lang=es. Consultado: agosto 2014.
36. **República de Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Salud.** Vigilancia entomológica dengue-chikungunya. Agosto, 2014. Disponible: http://www.redaedes.org/curso/memorias/conferencias/Vectores_de_dengue_y_chikungunya.pdf. Consultado: agosto 2014.
37. **República de Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Salud.** Plan nacional de respuesta frente a la introducción del virus chikungunya en Colombia. 2014. Disponible: <http://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/PLAN%20NACIONAL%20DE%20RESPUESTA%20CHIKUNGUNYA%20COLOMBIA%202014.pdf>. Consultado: agosto 2014.
38. **República de Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Salud, Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA).** Boletín Epidemiológico Semanal. Semana epidemiológica número 31 de 2014 (27 jul. al 02 ago.). Disponible: http://ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiologico/2014%20Boletin%20epidemiologico%20semana%2031.pdf?Mobile=1&Source=%2Fboletin-epidemiologico%2F_layouts%2Fmobile%2Fmblwp.aspx%3FUrl%3D%252Fboletin-epidemiologico%252FPaginas%252Fdefault.aspx%26Source%3D%252Fboletin-epidemiologico%252F_layouts%252Fmobile%252Fview.aspx%253FList%253D59810c81-37d0-4e09-bdee-d821ba803626%2526View%253D58ac166-c5bd-4e87-b352-3d6a1f53id79%2526CurrentPage%253D1%26CurrentPage%3D1. Consultado: agosto 2014.
39. **República de Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Salud, Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA).** Boletín Epidemiológico Semanal. Semana epidemiológica número 33 de 2014 (10 ago. - 16 ago.). Disponible: http://ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiologico/2014%20Boletin%20epidemiologico%20semana%2033.pdf?Mobile=1&Source=%2Fboletin-epidemiologico%2F_layouts%2Fmobile%2Fmblwp.aspx%3FUrl%3D%252Fboletin-epidemiologico%252FPaginas%252Fdefault.aspx%26CurrentPage%3D1. Consultado: agosto 2014.
40. **Leparc-Goffart I, Nougairade A, Cassadou S, Prat C, de Lamballerie X.** Chikungunya in the Americas. *Lancet* 2014; 383: 514.
41. **ViralZone.** Alphavirus. Lausana, Suiza: Swiss Institute of Bioinformatics. 2014. Disponible: http://viralzone.expasy.org/all_by_species/625.html. Consultado: agosto 2014.
42. **Solignat M, Gay B, Higgs S, Briant L, Devaux C.** Replication cycle of chikungunya: a re-emerging arbovirus. *Virology* 2009; 393: 183-197.
43. **Lindenbach BD, Thiel HJ, Rice CM.** Flaviviridae: The viruses ant their replication. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology* (ed 5a).

- Filadelfia, Estados Unidos: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: 1101-1152.
44. **ViralZone**. Flavivirus. Lausana, Suiza: Swiss Institute of Bioinformatics. 2014. Disponible: http://viralzone.expasy.org/all_by_protein/24.html. Consultado: agosto 2014.
 45. **Thiberville SD, Moyer N, Dupuis-Maguiraga L, Nougaiere A, Gould EA, Roques P, et al.** Chikungunya fever: epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Res* 2013; 99: 345-370.
 46. **Perera R, Kuhn RJ.** Structural proteomics of dengue virus. *Curr Opin Microbiol* 2008; 11: 369-377.
 47. **Lanciotti RS, Valadere AM.** Transcontinental movement of Asian genotype chikungunya virus. *Emerg Infect Dis* 2014; 20: 1400-1402.
 48. **Soni M, Singh AK, Sharma S, Agarwal A, Gopalan N, PVL R, et al.** Molecular and Virological Investigation of a Focal Chikungunya Outbreak in Northern India. *ScientificWorldJournal* 2013; 2013: 1-6.
 49. **Calisher CH, Karabatsos N, Dalrymple JM, Shope RE, Porterfield JS, Westaway EG, et al.** Antigenic relationships between flaviviruses as determined by cross-neutralization tests with polyclonal antisera. *J Gen Virol* 1989; 70 (Pt 1): 37-43.
 50. **Singh SK, Unni SK.** Chikungunya virus: host pathogen interaction. *Rev Med Virol* 2011; 21: 78-88.
 51. **Chevillon C, Briant L, Renaud F, Devaux C.** The chikungunya threat: an ecological and evolutionary perspective. *Trends Microbiol* 2008; 16: 80-88.
 52. **Gutiérrez Ruiz L, Quintero Gil DC, Martínez Gutiérrez M.** Actualización en diagnóstico del dengue: evolución de las técnicas y su aplicación real en la clínica. *Medicina & Laboratorio* 2012; 18: 411-441.
 53. **Dash AP, Bhatia R, Sunyoto T, Mourya DT.** Emerging and re-emerging arboviral diseases in Southeast Asia. *J Vector Borne Dis* 2013; 50: 77-84.
 54. **Caglioti C, Lalle E, Castilletti C, Carletti F, Capobianchi MR, Bordi L.** Chikungunya virus infection: an overview. *New Microbiol* 2013; 36: 211-227.
 55. **Montero A.** Fiebre chikungunya. Una nueva amenaza global. *Med Clin (Barc)* 2014; Epub 2014 Jul 30.
 56. **Sudeep AB, Parashar D.** Chikungunya: an overview. *J Biosci* 2008; 33: 443-449.
 57. **Halstead SB.** Dengue virus-mosquito interactions. *Annu Rev Entomol* 2008; 53: 273-291.
 58. **Charrel RN, de Lamballerie X, Raoult D.** Chikungunya outbreaks--the globalization of vectorborne diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 769-771.
 59. **Tsetsarkin KA, Chen R, Leal G, Forrester N, Higgs S, Huang J, et al.** Chikungunya virus emergence is constrained in Asia by lineage-specific adaptive landscapes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 7872-7877.
 60. **Tsetsarkin KA, Chen R, Sherman MB, Weaver SC.** Chikungunya virus: evolution and genetic determinants of emergence. *Curr Opin Virol* 2011; 1: 310-317.
 61. **Kucharz EJ, Cebula-Byrska I.** Chikungunya fever. *Eur J Intern Med* 2012; 23: 325-329.
 62. **Weaver SC, Osorio JE, Livengood JA, Chen R, Stinchcomb DT.** Chikungunya virus and prospects for a vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2012; 11: 1087-1101.
 63. **Halstead SB, Rojanasuphot S, Sangkawibha N.** Original antigenic sin in dengue. *Am J Trop Med Hyg* 1983; 32: 154-156.
 64. **Schwartz O, Albert ML.** Biology and pathogenesis of chikungunya virus. *Nat Rev Microbiol* 2010; 8: 491-500.
 65. **Krejchich-Trotot P, Denizot M, Hoarau JJ, Jaffar-Bandjee MC, Das T, Gasque P.** Chikungunya virus mobilizes the apoptotic machinery to invade host cell defenses. *FASEB J* 2011; 25: 314-325.
 66. **Couderc T, Chretien F, Schilte C, Disson O, Brigitte M, Guivel-Benhassine F, et al.** A mouse model for Chikungunya: young age and inefficient type-I interferon signaling are risk factors for severe disease. *PLoS Pathog* 2008; 4: e29.
 67. **Ziegler SA, Lu L, da Rosa AP, Xiao SY, Tesh RB.** An animal model for studying the pathogenesis of chikungunya virus infection. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 79: 133-139.
 68. **Labadie K, Larcher T, Joubert C, Mannioui A, Delache B, Brochard P, et al.** Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages. *J Clin Invest* 2010; 120: 894-906.
 69. **Sourisseau M, Schilte C, Casartelli N, Trouillet C, Guivel-Benhassine F, Rudnicka D, et al.** Characterization of reemerging chikungunya virus. *PLoS Pathog* 2007; 3: e89.
 70. **Her Z, Malleret B, Chan M, Ong EK, Wong SC, Kwek DJ, et al.** Active infection of human blood monocytes by Chikungunya virus triggers an innate immune response. *J Immunol* 2010; 184: 5903-5913.
 71. **Ng LF, Chow A, Sun YJ, Kwek DJ, Lim PL, Dimatatac F, et al.** IL-1beta, IL-6, and RANTES as biomarkers of Chikungunya severity. *PLoS One* 2009; 4: e4261.
 72. **Kelvin AA, Banner D, Silvi G, Moro ML, Spataro N, Gaibani P, et al.** Inflammatory cytokine expression is associated with chikungunya virus resolution and symptom severity. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5: e1279.
 73. **Chow A, Her Z, Ong EK, Chen JM, Dimatatac F, Kwek DJ, et al.** Persistent arthralgia induced by Chikungunya virus infection is associated with interleukin-6 and granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *J Infect Dis* 2011; 203: 149-157.
 74. **Hoarau JJ, Jaffar Bandjee MC, Krejchich Trotot P, Das T, Li-Pat-Yuen G, Dassa B, et al.** Persistent chronic inflammation and infection by Chikungunya arthritogenic alphavirus in spite of a robust host immune response. *J Immunol* 2010; 184: 5914-5927.
 75. **Lakshmi V, Neeraja M, Subbalaxmi MV, Parida MM, Dash PK, Santhosh SR, et al.** Clinical features and molecular diagnosis of Chikungunya fever from South India. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1436-1442.
 76. **Laurent P, Le Roux K, Grivard P, Bertil G, Naze F, Picard M, et al.** Development of a sensitive real-time reverse transcriptase PCR assay with an internal control to detect and quantify chikungunya virus. *Clin Chem* 2007; 53: 1408-1414.

77. Carey DE, Myers RM, DeRanitz CM, Jadhav M, Reuben R. The 1964 chikungunya epidemic at Vellore, South India, including observations on concurrent dengue. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1969; 63: 434-445.
78. Wauquier N, Becquart P, Nkoghe D, Padilla C, Ndjoi-Mbiguino A, Leroy EM. The acute phase of Chikungunya virus infection in humans is associated with strong innate immunity and T CD8 cell activation. *J Infect Dis* 2011; 204: 115-123.
79. Taubitz W, Cramer JP, Kapaun A, Pfeffer M, Drosten C, Dobler G, et al. Chikungunya fever in travelers: clinical presentation and course. *Clin Infect Dis* 2007; 45: e1-4.
80. Panning M, Grywna K, van Esbroeck M, Emmerich P, Drosten C. Chikungunya fever in travelers returning to Europe from the Indian Ocean region, 2006. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 416-422.
81. Aoyama I, Uno K, Yumisashi T, Takasaki T, Lim CK, Kurane I, et al. A case of chikungunya fever imported from India to Japan, follow-up of specific IgM and IgG antibodies over a 6-month period. *Jpn J Infect Dis* 2010; 63: 65-66.
82. Malvy D, Ezzedine K, Mamani-Matsuda M, Auran B, Tolou H, Receveur MC, et al. Destructive arthritis in a patient with chikungunya virus infection with persistent specific IgM antibodies. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 200.
83. Simon F, Javelle E, Oliver M, Leparc-Goffart I, Marimoutou C. Chikungunya virus infection. *Curr Infect Dis Rep* 2011; 13: 218-228.
84. Simon F, Parola P, Grandadam M, Fourcade S, Oliver M, Brouqui P, et al. Chikungunya infection: an emerging rheumatism among travelers returned from Indian Ocean islands. Report of 47 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 123-137.
85. Queyriaux B, Simon F, Grandadam M, Michel R, Tolou H, Boutin JP. Clinical burden of chikungunya virus infection. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 2-3.
86. Thiberville SD, Boisson V, Gaudart J, Simon F, Flahault A, de Lamballerie X. Chikungunya fever: a clinical and virological investigation of outpatients on Reunion Island, South-West Indian Ocean. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e2004.
87. Organización Mundial de la Salud, Programa Especial para Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales. Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. 2009. Disponible: <http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2011/ndeng31570.pdf>. Consultado: agosto 2014.
88. Tangarife-Castaño V. Diagnóstico diferencial del virus del Chikungunya y el virus Dengue. *Medicina & Laboratorio* 2014; 20: 197-198.
89. Borgherini G, Poubeau P, Staikowsky F, Lory M, Le Moullec N, Becquart JP, et al. Outbreak of chikungunya on Reunion Island: early clinical and laboratory features in 157 adult patients. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1401-1407.
90. Gerardin P, Guernier V, Ferrau J, Fianu A, Le Roux K, Grivard P, et al. Estimating Chikungunya prevalence in La Reunion Island outbreak by serosurveys: two methods for two critical times of the epidemic. *BMC Infect Dis* 2008; 8: 99.
91. Josseran L, Paquet C, Zehgnoun A, Caillere N, Le Tertre A, Solet JL, et al. Chikungunya disease outbreak, Reunion Island. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1994-1995.
92. Moro ML, Gagliotti C, Silvi G, Angelini R, Sambri V, Rezza G, et al. Chikungunya virus in North-Eastern Italy: a seroprevalence survey. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 82: 508-511.
93. República de Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Salud. Lineamientos de vigilancia en salud pública, entomológica y de laboratorio ante la introducción del virus chikungunya en Colombia. Julio, 2014. Disponible: <http://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/Anexo%203%20Lineamientos%20de%20Vigilancia%20CHIKV%202014.pdf>. Consultado: agosto 2014.
94. Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, Renault P, Moschetti F, Ledrans M, 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.
95. Brighton SW, Prozesky OW, de la Harpe AL. Chikungunya virus infection. A retrospective study of 107 cases. *S Afr Med J* 1983; 63: 313-315.
96. Borgherini G, Poubeau P, Jossaume A, Goux A, Cotte L, Michault A, et al. Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: a study of 88 adult patients on reunion island. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 469-475.
97. Win MK, Chow A, Dimatatac F, Go CJ, Leo YS. Chikungunya fever in Singapore: acute clinical and laboratory features, and factors associated with persistent arthralgia. *J Clin Virol* 2010; 49: 111-114.
98. Chopra A, Anuradha V, Ghorpade R, Saluja M. Acute Chikungunya and persistent musculoskeletal pain following the 2006 Indian epidemic: a 2-year prospective rural community study. *Epidemiol Infect* 2012; 140: 842-850.
99. Chaaitanya IK, Muruganandam N, Sundaram SG, Kawalekar O, Sugunan AP, Manimunda SP, et al. Role of proinflammatory cytokines and chemokines in chronic arthropathy in CHIKV infection. *Viral Immunol* 2011; 24: 265-271.
100. Manimunda SP, Vijayachari P, Uppoor R, Sugunan AP, Singh SS, Rai SK, et al. Clinical progression of chikungunya fever during acute and chronic arthritic stages and the changes in joint morphology as revealed by imaging. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010; 104: 392-399.
101. Touret Y, Randrianaivo H, Michault A, Schuffenecker I, Kauffmann E, Lenglet Y, et al. [Early maternal-fetal transmission of the Chikungunya virus]. *Presse Med* 2006; 35: 1656-1658.
102. Fritel X, Rollot O, Gerardin P, Gauzere BA, Bideault J, Lagarde L, et al. Chikungunya virus infection during pregnancy, Reunion, France, 2006. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 418-425.
103. Robillard PY, Boumahni B, Gerardin P, Michault A, Fourmaintraux A, Schuffenecker I, et al. [Verti-

- cal maternal fetal transmission of the chikungunya virus. Ten cases among 84 pregnant women]. *Presse Med* 2006; 35: 785-788.
104. **Simon F, Paule P, Oliver M.** Chikungunya virus-induced myopericarditis: toward an increase of dilated cardiomyopathy in countries with epidemics? *Am J Trop Med Hyg* 2008; 78: 212-213.
 105. **Obeyesekere I, Hermon Y.** Myocarditis and cardiomyopathy after arbovirus infections (dengue and chikungunya fever). *Br Heart J* 1972; 34: 821-827.
 106. **Lebrun G, Chadda K, Reboux AH, Martinet O, Gauzere BA.** Guillain-Barré syndrome after chikungunya infection. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 495-496.
 107. **Wielanek AC, Monredon JD, Amrani ME, Roger JC, Serveaux JP.** Guillain-Barré syndrome complicating a chikungunya virus infection. *Neurology* 2007; 69: 2105-2107.
 108. **Bhavana K, Tyagi I, Kapila RK.** Chikungunya virus induced sudden sensorineural hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008; 72: 257-259.
 109. **Singh SS, Manimunda SP, Sugunan AP, Sahina, Vijayachari P.** Four cases of acute flaccid paralysis associated with chikungunya virus infection. *Epidemiol Infect* 2008; 136: 1277-1280.
 110. **Lalitha P, Rathinam S, Banushree K, Maheshkumar S, Vijayakumar R, Sathe P.** Ocular involvement associated with an epidemic outbreak of chikungunya virus infection. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 552-556.
 111. **Mittal A, Mittal S, Bharathi JM, Ramakrishnan R, Sathe PS.** Uveitis during outbreak of Chikungunya fever. *Ophthalmology* 2007; 114: 1798.
 112. **Mahendradas P, Avadhani K, Shetty R.** Chikungunya and the eye: a review. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2013; 3: 35.
 113. **Nakaya HI, Gardner J, Poo YS, Major L, Pulendran B, Suhrbier A.** Gene profiling of Chikungunya virus arthritis in a mouse model reveals significant overlap with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3553-3563.
 114. **Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW.** Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376: 1094-1108.
 115. **Gardner J, Anraku I, Le TT, Larcher T, Major L, Roques P, et al.** Chikungunya virus arthritis in adult wild-type mice. *J Virol* 2010; 84: 8021-8032.
 116. **Burt F, Chen W, Mahalingam S.** Chikungunya virus and arthritic disease. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 789-790.
 117. **Brighton SW, Simson IW.** A destructive arthropathy following Chikungunya virus arthritis—a possible association. *Clin Rheumatol* 1984; 3: 253-258.
 118. **Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al.** 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2569-2581.
 119. **Chopra A, Anuradha V, Lagoo-Joshi V, Kunjir V, Salvi S, Saluja M.** Chikungunya virus aches and pains: an emerging challenge. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2921-2922.
 120. **Bouquillard E, Combe B.** Rheumatoid arthritis after Chikungunya fever: a prospective follow-up study of 21 cases. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1505-1506.
 121. **Bouquillard E, Combe B.** A report of 21 cases of rheumatoid arthritis following Chikungunya fever. A mean follow-up of two years. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 654-657.
 122. **Mavalankar D, Shastri P, Bandyopadhyay T, Parmar J, Ramani KV.** Increased mortality rate associated with chikungunya epidemic, Ahmedabad, India. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 412-415.
 123. **Beesoon S, Funkhouser E, Kotea N, Spielman A, Robich RM.** Chikungunya fever, Mauritius, 2006. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 337-338.
 124. **Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, et al.** Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Reunion. *Epidemiol Infect* 2009; 137: 534-541.
 125. **Suryawanshi SD, Dube AH, Khadse RK, Jalgaonkar SV, Sathe PS, Zavar SD, et al.** Clinical profile of chikungunya fever in patients in a tertiary care centre in Maharashtra, India. *Indian J Med Res* 2009; 129: 438-441.
 126. **República de Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Salud.** Circular 000014 de 2014: Instrucciones para la detección y alerta temprana ante la eventual introducción del virus de la fiebre chikunguña en Colombia. Marzo 12, 2014. Disponible: <http://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/Circular%20Conjunta%20Externa%200014%20de%202014.pdf>. Consultado: agosto 2014.
 127. **República de Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Salud.** Anexo 4: Lineamientos para el manejo clínico de los pacientes con el virus chikungunya (CHIKV). Plan nacional de respuesta frente a la introducción del virus chikungunya en Colombia. 2014. Disponible: <http://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/Anexo%204%20Lineamientos%20para%20el%20manejo%20cl%C3%ADnico%20de%20pacientes%20CHIKV%20202014.pdf>. Consultado: agosto 2014.
 128. **Organización Mundial de la Salud, Organización panamericana de la Salud.** CHIKV Surveillance in The Americas: Detection and laboratory diagnosis. 2014. Disponible: https://www.google.com/url?q=http://www.paho.org/hq/index.php%3Foption%3Dcom_docman%26task%3Ddoc_download%26gid%3D23978%26Itemid%3D%26language%3Den&sa=U&ei=YV7jVK-zjsywgSjy4OgAw&ved=0CAUQFjAA&client=internal-uds-cse&usq=AFQjCNFexTAD971FWUR1s8HUKaDzBYCteg. Consultado: agosto 2014.
 129. **Bettadapura J, Herrero LJ, Taylor A, Mahalingam S.** Approaches to the treatment of disease induced by chikungunya virus. *Indian J Med Res* 2013; 138: 762-765.