

Revisión Bibliográfica

Virus de Chikungunya, una amenaza latente para la salud pública de México

Macías-Hernández J.C., (1), López-Magaña M.M. (1), Fletes-Rayas A.L. (2), Cambero-González E.G. (1).

(1) Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, División de Disciplinas para el Desarrollo, Promoción y Preservación de la Salud, (2) Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, División de Disciplinas Clínicas.

Resumen

La fiebre de Chikungunya es una enfermedad infecciosa, con tasas de ataque amplias y en periodos de tiempos cortos, ocasionados por un *Alfavirus* y transmitidos por mosquitos de género *Aedes*, la cual representa un nuevo reto para la salud pública de México y de las Américas. La transmisión autóctona (mosquito-humano-mosquito) del virus se detectó por primera vez en la Región de las Américas el pasado diciembre de 2013, reportando 786 casos confirmados el 25 de enero de 2014, desde entonces y hasta la semana epidemiológica 26 del mismo año existen 180,972 casos sospechosos, 4,841 casos confirmados y 21 fallecidos; además, el día 26 de junio de 2014 se reporta por la Secretaría de Salud del Gobierno del Estado de Jalisco, el primer caso confirmado de virus de Chikungunya en la Zona Metropolitana de Jalisco, en una mujer de 38 años infectada durante un viaje que realizó al Caribe. El conocimiento en la etiopatogenia y manejo de la enfermedad resultan una herramienta eficaz para proporcionar un diagnóstico preciso y a tiempo, lo cual contribuirá en la minimización de la introducción y diseminación del virus. En este documento se hace una exhaustiva revisión de la información actual e internacional sobre las características genómicas del virus, su distribución geográfica, su forma de transmisión y los vectores utilizados para su propagación mundial. Por otra parte, se analiza la semejanza con el virus del Dengue por su similitud filogénica, además de exponer el impacto, la relevancia y la vulnerabilidad que enfrenta México ante esta nueva epidemia. Una revisión de estas contribuciones incluye los temas de investigación básica y aplicada más destacados para el futuro inmediato.

Palabras clave: Virus de Chikungunya, fiebre, infección autóctona.

Abstract

Chikungunya fever is an infectious disease with extensive attack rates and short periods of time, caused by a mosquito-borne Alphavirus and gender *Aedes*, which represents a new challenge for public health in Mexico and the Americas. Indigenous transmission (mosquito-human-mosquito) virus was first detected in the region of the Americas in December 2013, reporting 786 cases confirmed on January 25, 2014, from then until the epidemiological week 26 of the same year there are 180,972 suspected cases, 4,841 confirmed cases and 21 deaths, also; on June 26, 2014 is reported by the Ministry of Health of the Government of the State of Jalisco, the first confirmed case of Chikungunya virus in the Metropolitan Area of Jalisco, in a 38 year old woman infected during a trip he made the Caribbean. Knowledge in the pathogenesis and disease management are an effective tool to provide accurate and timely diagnosis, which will help in minimizing the introduction and spread of the virus. This paper provides a comprehensive review of information on current and international virus genomic features, geographical distribution, mode of transmission and the vectors used for global spread is. Moreover, the similarity with the Dengue virus by its similarity phylogenetic analyzes, in addition to exposing the impact, relevance and vulnerability faced by Mexico to this new epidemic. A review of these contributions includes the topics of basic and applied research highlights for the immediate future.

Keywords: Chikungunya virus, fever, autochthonous infection.

Introducción

El virus de Chikungunya (CHIKV) es un virus ARN envuelto de cadena positiva que pertenece al género *Alfavirus* de la familia *Togaviridae*. El nombre Chikungunya deriva de una palabra en Makonde que significa “aquel que se encorva” y describe la apariencia inclinada de las personas que padecen la característica y dolorosa artralgia.¹

El CHIKV es causante de la fiebre de Chikungunya, enfermedad emergente, transmitida principalmente por los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, mismas especies involucradas en la transmisión del virus del dengue en México. Es endémico en las regiones tropicales y subtropicales de África y Asia sudoriental, descubierto por primera vez en 1953 durante un brote masivo de enfermedades febriles en Tanzania, epidemia que ha mostrado históricamente una presentación cíclica, con periodos interepidémicos que oscilan entre 4 y 30 años.^{2,3}

El virus atacó a las Islas del Océano Índico infectando a más de 500 mil personas durante el periodo de 2004 a 2006; se diseminó a 17 de los 28 estados de la India, infectando a más de 1,39 millones de personas. El brote en la India continuó hasta 2010, con la aparición de nuevos casos en áreas no afectadas durante la fase inicial de la epidemia.^{4,5} En 2010 también se identificaron casos importados en Taiwán y Francia. En cuanto al continente Americano, entre el año 2006 y 2010 se detectaron 106 casos de probables infecciones por CHIKV en viajeros que regresaban a los Estados Unidos, frente a los 8 reportados entre 1995 y 2005.⁶ Estos casos se presentaron en viajeros virémicos que retornaban de Indonesia, la Reunión y la India. Actualmente en diversos países de América, de acuerdo a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en su actualización epidemiológica del 26 de junio de 2014, existen 180,972 casos sospechosos, 4,841 casos confirmados y 21 muertos por el CHIKV (figura 1).⁷

Figura 1

Países con transmisión autóctona y casos importados de virus de Chikungunya en las Américas, Semana Epidemiológica 23, 2014



- Países con transmisión autóctona.
- ★ Países sin transmisión autóctona, con casos importados.

Fuente: Tomado y modificado de OPS/OMS; número de casos reportados por fiebre de CHIKV en las Américas, 2014.

Agente etiológico

El agente etiológico de la fiebre de Chikungunya es un virus que pertenece a una de las 29 especies de la familia *Togaviridae*, género *Alfavirus*. Es un RNA monocatenario envuelto de cadena sencilla de sentido positivo, con un genoma aproximadamente de 11,7 kb y codifica 2 marcos de lectura abiertos (ORF), flanqueada por los extremos 5' y 3' no traducidas (del inglés *untranslated region* UTR). El ORF localizado en 5' del ARN genómico se traduce para formar 4 proteínas no estructurales: nsP1 a nsP4 (del inglés, non structural protein 1 a 4); la proteína nsP1: media la unión a la membrana celular y procesa las funciones de metiltransferasa y guaniltransferasa; en cuanto a la proteína nsP2; ésta posee actividad proteasa y helicasa; la nsP3, funciona como un macrodominio de dedos de zinc, además de tener una región hipervariable y finalmente la proteína nsP4; forma parte del complejo ARN polimerasa dependiente de ARN, dichas proteínas son responsables de la replicación del ARN citoplásmico y la modulación de las respuestas antivirales celulares. El ORF 3' produce 3 principales proteínas estructurales del virus (cápside, E2 y glicoproteínas de la envoltura E1). La proteína E2 es responsable de las interacciones con receptores celulares y la E1 promueve la fusión del virus dentro de los endosomas de las células diana. Después de la traducción, el precursor E2 y p62 forman heterodímeros en el retículo endoplásmico con E1, dando lugar al tránsito intracelular llegando a la membrana plasmática, donde interactúan con la nucleocápside para iniciar la gemación de los viriones icosaédricos. El virus entra en las células a través de un mecanismo dependiente del pH en los endosomas, que culmina en la formación del poro de fusión y la liberación de la nucleocápside en el citosol.⁸⁻¹²

Ciclo de vida

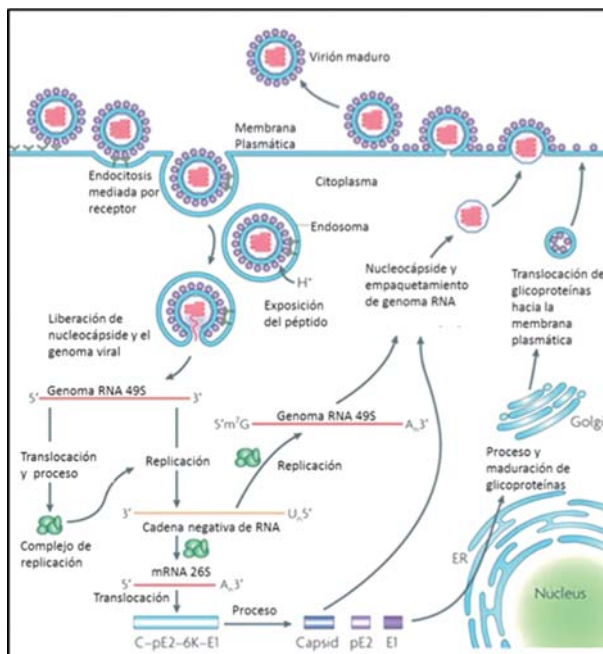
Los *Alfavirus* entran en las células diana mediante endocitosis, sus órganos diana son hígado y ganglios linfáticos y se unen a los receptores ICAM-3, lamininas e integrinas, sin embargo, su función no se ha establecido de manera concisa. Una vez que ha ocurrido la endocitosis, el endosoma proporciona el ambiente propicio para realizar cambios conformacionales en la envoltura viral que permite al péptido E1 fusionarse con la membrana celular, este proceso permite la entrada al núcleo y por consiguiente la liberación del genoma viral. Los precursores de proteínas no estructurales (NSP) se traducen a partir del ARNm viral generando los nsP1 a nsP4, los cuales propician la síntesis de ARN (siendo

cadena positiva) para crear la cadena negativa de ARN; en el caso de nsP1 está implicado en la síntesis de la cadena negativa de ARN viral y sintetiza la región 5' cap, la cual protegerá la secuencia, nsP2 es una helicasa y está implicada en la transcripción en la célula huésped, por otro lado, nsP3 es la replicasa y nsP4 es la ARN polimerasa viral que contribuyen a la formación de cadenas negativas de ARN. Estas proteínas se ensamblan para formar el complejo de replicación viral, que sintetiza una cadena negativa de ARN. Dicha cadena sirve como molde con la ayuda de las proteínas 26S y 49S. Los ARN contribuyen a la expresión de la poliproteína precursora C-pE2-6K-E1, la cual recibe cortes proteolíticos por una serina proteasa, para la formación de proteínas que facilitan la entrada del virus en el huésped tales como pE2 y E1.

Una vez que la cápside se libera, las glicoproteínas pE2 y E1 se transportan al aparato de Golgi y se exportan en vesículas a la membrana plasmática, donde pE2 se escinde en E2 (que está implicado en la unión al receptor) y E3 (que media en el plegamiento correcto de pE2 y su posterior asociación con E1) mediante la unión de la nucleocápside para el ARN viral y el reclutamiento de las glicoproteínas de la envoltura asociada a membrana (figura 2).¹³⁻¹⁸

Figura 2

Ciclo de vida del *Alfavirus*



Fuente: tomado y modificado de Olivier Schwartz y Matthew L. Albert (2010) *Natural Críticas de Microbiología* 8, 491-500

Vector

Los vectores *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* son los principales transmisores de CHIKV. *Aedes aegypti* es originario del Continente Africano y tiene una distribución muy amplia y estable entre los trópicos y zonas subtropicales; tiene, además, una preferencia doméstica en su ciclo de vida, por lo que su adaptabilidad es muy grande hacia los diferentes escenarios que el hombre hace en sus viviendas; muy difundido en áreas con características urbanas, aunque también se encuentra en áreas rurales.

Aedes albopictus es de origen asiático, se distribuye desde Japón, Corea, y las Islas del Pacífico Sur de Asia, hasta algunos países europeos, formando un corredor continental e insular. Este mosquito ha sido introducido en el Continente Americano, a través de los Estados Unidos (1985), en el estado de Texas, desde donde se ha dispersado hacia el norte por el estado de Maryland y al sur hasta Tamaulipas, Coahuila y Nuevo León en México (1990-1994). Recientemente fue identificado en el estado de Chiapas (2001). Sus condiciones mínimas de sobrevivencia y su resistencia a diferentes eventos adversos, como la desecación y la inanición, lo hace un mosquito de presencia muy común y continua, así como de elevadas densidades poblacionales durante las épocas lluviosas con temperatura y humedad estables. El *Aedes aegypti* y el *Aedes albopictus* tienen dos etapas bien diferenciadas en su ciclo de vida:

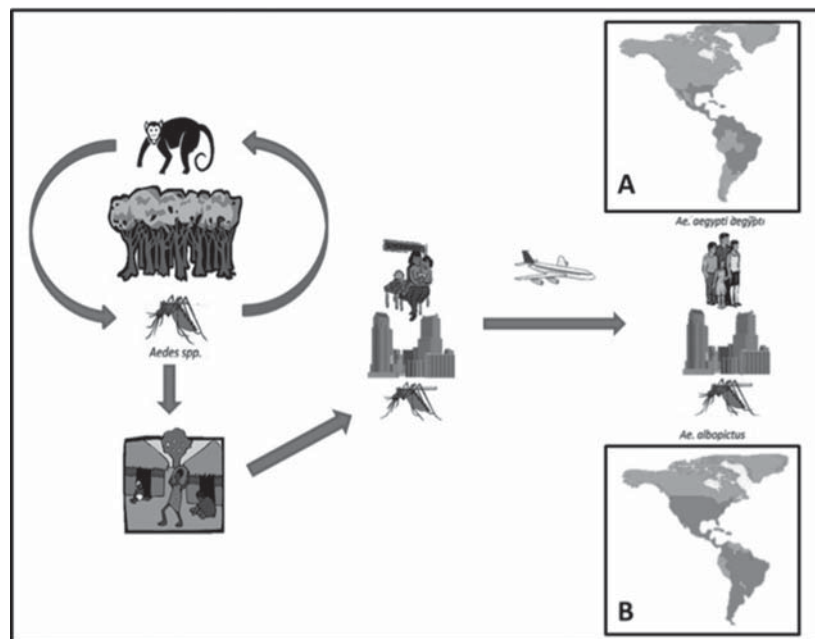
la primera es la fase acuática o de estadio inmaduro; así mismo, existen tres formas evolutivas diferentes: huevo, larva y pupa. La segunda pertenece a la fase aérea o de adulto que corresponde al mosquito o imago.¹⁹

Epidemiología

El CHIKV es endémico en las regiones tropicales y subtropicales de África y Asia sudoriental. En África, el CHIKV circula principalmente en área selvática, a través de un ciclo enzoótico. La migración humana probablemente se traduce en la introducción urbana, donde el altamente Anthropophilic *Aedes aegypti* y recientemente introducido *Aedes albopictus* pueden mantener la transmisión en un ciclo de mosquito-humano. Los primates no humanos se cree que son los principales reservorios del CHIKV. Los estudios entomológicos indican que el *Primetophilic Aedes furcifer taylori*, *Aedes africanus*, *Aedes leuteophalus* y *Aedes neiafricanus* sirven como principales vectores del CHIKV enzoóticas. De forma histórica, el mantenimiento del CHIKV en Asia se asocia principalmente con un ciclo urbano humano-*Aedes aegypti*, y la persistencia del virus se cree que es el resultado de introducciones continuas en nuevas áreas con poblaciones inmunológicamente desprotegidas. Sin embargo, varios estudios recientes sugieren que también podrían existir ciclos de transmisión de zoonosis en Asia (figura 3).¹⁹

Figura 3

Forma de propagación del virus de Chikungunya



A) Distribución en América de *Aedes aegypti*, B) Distribución en América de *Aedes albopictus*.

Fuente: Tomado y modificado de Curr Opin Virol. 2011 October 1; 1(4): 310-317 y Adv Parasitol 2006; 62: 181-220.

Luego de la identificación inicial del CHIKV, continuaron ocurriendo brotes esporádicos; en 2004, un brote originado en la costa de Kenia se diseminó dejando 500,000 casos, desde la primavera de 2004 hasta el verano de 2006.²⁰⁻²² En la India de 28 estados se diseminó en 17, infectando a más de 1.39 millones de personas. El brote continuó hasta 2010, con la aparición de nuevos casos en áreas no afectadas durante la fase inicial de la epidemia.²³⁻²⁶ Mientras que en el continente Americano, en el mes de diciembre de 2013 se detectó por primera vez la transmisión autóctona del CHIKV; este virus ha

afectado a diversos territorios de la sub-región del Caribe (Anguila, Antigua, Barbuda, Dominica, Guadalupe, Guayana Francesa, Haití, Islas Vírgenes Británicas, Martinica, República Dominicana, Puerto Rico, Saint Kitts, Nevis, San Bartolomé, San Martín, San Vicente, Las Granaditas, Santa Lucía y Sint Maarten), así como a México, donde se detecta el primer caso de infección en la Zona Metropolitana de Guadalajara afectando a una mujer de 38 años que regresaba de un viaje del Caribe (tabla 1).²⁷⁻³⁰

Tabla I

Número de casos reportados en países con transmisión autóctona y casos importados de virus de Chikungunya en las Américas Semanas Epidemiológicas 2013-2014

País	Semana	Casos		Fallecidos
		Sospechosos	Confirmados	
Casos por transmisión autóctona				
Republica Dominicana	25	89,720	18	3
Guayana Francesa	24	0	390	0
Guadalupe	24	40,400	1,328	3
Haití	23	11,802	632	0
Martinica	24	35,000	1,515	12
Puerto rico	22	0	23	0
San Bartolomé	24	620	142	0
San Martín	24	3,430	793	3
Islas Vírgenes (EUA)	25	0	3	0
Total		180,972	4,841	21
Casos importados				
País	Semana	Sospechosos	Confirmados	Acumulados
EUA	25	0	18	57
Panamá	21	0	2	2
Cuba	25	0	1	6
Venezuela	25	0	4	6
Brasil	25	0	4	11
Chile	22	0	1	2
Total		0	30	84

Caso sospechoso: paciente con fiebre $<38.5^{\circ}\text{C}$ y artralgia grave o artritis de comienzo agudo, que no se explican por otras condiciones médicas, y que reside o ha visitado áreas epidémicas o endémicas durante las dos semanas anteriores al inicio de los síntomas. Caso confirmado: caso sospechoso con cualquier prueba específica para CHIK (aislamiento viral, RT-PCR, Ig M, o aumento de cuatro veces en el título de anticuerpos específicos para CHIK).

Fuente: Casos reportados por puntos focales nacionales del RSI a OPS/OMS o a partir de los websites de los Estados Miembros o informados públicamente por autoridades nacionales.

Trasmisión viral

La transmisión del CHIKV requiere de un vector y un hospedero. El mosquito hembra se infecta al picar a un humano en etapa de viremia, después de un periodo promedio de incubación extrínseca de 10 días; el mosquito es capaz de transmitir el virus a un huésped y posteriormente los síntomas de enfermedad aparecen generalmente después de un periodo de incubación intrínseca de tres a siete días (rango: 1–12 días), y al final la hembra permanece infectada de por vida.³¹

Características clínicas

El CHIKV puede causar enfermedad aguda, subaguda y crónica. La enfermedad aguda generalmente se caracteriza por inicio súbito de fiebre alta (típicamente superior a 39°C) y artralgias severas. Otros signos y síntomas pueden incluir cefalea, dolor de espalda difuso, mialgias, náuseas, vómitos, poliartritis, rash y conjuntivitis. La fase aguda dura entre 3 y 10 días (figura 4).³²⁻³⁴

En la enfermedad subaguda, después de los primeros 10 días, la mayoría de los pacientes sentirá una mejoría en su estado general de salud y del dolor articular. Sin embargo, posteriormente puede ocurrir una reaparición de los síntomas y algunos pacientes pueden presentar problemas reumáticos como poliartritis distal, exacerbación del dolor en articulaciones y huesos previamente lesionados, y tenosinovitis hipertrófica subaguda en muñecas y tobillos. Así mismo, son más comunes dos o tres meses después del inicio de la enfermedad. Algunos pacientes también pueden desarrollar trastornos vasculares periféricos transitorios, tales como el síndrome de Raynaud. Además de los signos físicos, la mayoría de los pacientes sufrirá síntomas depresivos, fatiga general y debilidad.^{35,36}

La enfermedad crónica se caracteriza por la persistencia de la sintomatología por más de tres meses. La frecuencia con que los pacientes reportan la persistencia de los malestares varían sustancialmente según el estudio y el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el seguimiento. El daño más frecuente es la artralgia inflamatoria en las mismas articulaciones que se vieron afectadas durante la etapa aguda (figura 4).^{37,38}

Diagnóstico

Se emplean ensayos inmunoenzimáticos como ELISA, el cual confirma la presencia de anticuerpos IgM e IgG anti-chikungunya. Se observan niveles altos de anticuerpos IgM

Figura 4
Presentación clínica de la infección por virus de Chikungunya



Manifestaciones Crónicas



Fuente: Tomado y modificado de OPS, 2011.

dentro de los tres a cinco semanas después de la aparición de la enfermedad y persisten durante aproximadamente dos meses. Las muestras deben ser procesadas según el día de la toma de muestra con respecto al inicio de síntomas. Si la muestra es tomada entre el primero y el octavo día tras el inicio de síntomas (fase aguda), la muestra será procesada tanto para RT-PCR como para detección de IgM. Los ensayos serológicos para descartar el diagnóstico de virus de dengue en zonas de co-circulación, deben ser cuidadosamente interpretados teniendo en cuenta las limitaciones de las técnicas (sensibilidad vs. especificidad; ELISA vs. pruebas rápidas). La detección de IgM para dengue, no necesariamente descarta una infección por virus de Chikungunya, por lo que se debe analizar con detalle la descripción clínica del caso.³⁹

Tratamiento

Al igual que el virus del Dengue, no existe tratamiento específico con retrovirales para combatir Chikungunya, por lo que el tratamiento está dirigido a disminuir la sintomatología con antipiréticos, analgésicos y fluidos. No existe vacuna para prevenir el virus.⁴⁰

Superposición y confusión con el virus del Dengue

Se debe distinguir la fiebre de Chikungunya del Dengue, ya que puede tener una evolución más tórpida, ocasionando

inclusive la muerte. Ambas enfermedades pueden ocurrir al mismo tiempo en un mismo paciente. Observaciones realizadas durante brotes previos en Tailandia y la India, revelan las características principales que distinguen una de otra. En el caso de la fiebre de Chikungunya rara vez se observa shock o hemorragia severa; el inicio de los síntomas es más agudo y la duración de la fiebre es mucho menor. Así mismo, el rash maculopapular es más frecuente que en el Dengue (tabla II). Si bien en ambas enfermedades los pacientes pueden padecer dolor corporal difuso, el dolor es mucho más intenso y localizado en las articulaciones y tendones en la fiebre de Chikungunya.⁴¹

Tabla II.

Comparación entre las características clínicas y laboratoriales de las infecciones por virus de Chikungunya y Dengue.

Características clínicas y laboratoriales	Infección por virus de Chikungunya	Infección por virus del dengue
Características clínicas		
Fiebre	+++	++
Mialgias	+	++
Artralgias	+++	+/-
Cefalea	++	++*
Rash	++	+
Discracias sangrantes	+/-	++
Shock	-	+
Características laboratoriales		
Leucopenia	++	+++
Neutropenia	+	+++
Linfopenia	+++	++
Hematocrito elevado	-	++
Trombocitopenia	+	+++

* Frecuencia media de los síntomas a partir de estudios, donde las dos enfermedades se compararon directamente entre pacientes que solicitaron atención sanitaria; +++ = 70-100% de los pacientes, ++ = 40-69%, + = 10-39%; +/- = 10%; - = 0%.

Fuente: Tomado y modificado de OPS, 2011.

Conclusión

Aunque el caso reportado por infección del virus de Chikungunya es importado, esto no debe pasar por inadvertido, debido a las siguientes características:

1. Generador de un gran impacto a la salud

Desde su descubrimiento en 1953 y hasta antes de 2004 se mantuvo con periodos interepidémicos aislados de entre 4 a 30 años, sin embargo, a partir del 2004 su distribución geográfica alcanzó a todo el globo terráqueo, infectando a más de 1,9 millones de personas; este virus se caracteriza por tener una tasa de ataque del 38% al 63% de la población blanco. A partir del 2006 y hasta 2010 en las Américas se detectaron 106 posibles casos de infección por el virus, y después del primer reporte de transmisión autóctona y de los 786 casos de infección confirmados en 2013, las cifras se han incrementado hasta un 615% para junio de 2014.

2. Relevancia para enfrentar una nueva epidemia

La relevancia de este virus cobra importancia por las siguientes situaciones: una de ellas, es el reto de generar un diagnóstico oportuno para el clínico, el epidemiólogo y los responsables sanitarios que se enfrentan ante una enfermedad importada de países, donde los brotes han determinado un severo impacto en los sistemas de salud. Otra situación, es la característica del virus de producir un importante número de casos en periodos relativamente cortos, que junto con las enfermedades infecciosas endémicas en el país podrían generar cuantiosas pérdidas

económicas. Por último, aunque la enfermedad no genera letalidad amplia, la importancia radica en la producción de síntomas que generan incapacidad prolongada e irreversible debido a las artralgias severas y artritis.

3. Vulnerabilidad de México ante un virus importado

La principal desventaja de México ante este nuevo virus, es la amplia distribución de vectores competentes, además de la susceptibilidad inmunológica de la población, que pone en riesgo y posibilita la introducción y diseminación del virus en el país. Otro punto débil para enfrentar la infección, es la reciente característica reportada por la OPS de transmisión autóctona (mosquito-humano-mosquito), así también la falta de un tratamiento específico y una vacuna que detenga el avance y la transmisión del virus.

Ante la continua diseminación de la transmisión del CHIKV en las Américas, es preciso continuar con los esfuerzos para reducir la densidad del vector, además de capacitar a los trabajadores de salud para identificar y diferenciar los casos compatibles con la enfermedad, así como preparar a los servicios de salud ante la posibilidad de que se registren brotes del virus en el país; por todo esto, es indispensable estar informado sobre el tema y actuar de forma eficaz y oportuna, con lo que se logrará salvaguardar la integridad, economía y salud pública de México.

MGSS Enriqueta Guadalupe Cambero González, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Sierra Nevada y Monte Cáucaso No.930, Colonia Independencia, C.P. 44340 Guadalajara, Jalisco, México. Correo electrónico: ecamberoglez@yahoo.com.mx

Referencias bibliográficas

1. Organización Panamericana de la Salud/Center for Disease Control. *Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus chikungunya en las Américas*, USA Washington, D.C.: OPS, 2011.
2. Lumsden WHR. *An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53: II. General description and epidemiology*. Trans R Soc Trop Med Hyg [serie en internet] 1955 [consultado 2014 enero 2]; 49(1):33-57 [aprox. 24 pp]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14373834>.
3. 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. [serie en internet] 1964 [consultado 2014 enero 1]; 52:[aprox. 7pp]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14195507>.
4. Padbidri VS, Gnaneswar TT. *Epidemiological investigations of chikungunya epidemic at Barsi, Maharashtra state, India*. J

- Hyg Epidemiol Microbiol Immunol [serie en internet] 1979 [consultado 2014 enero 1]; 23(4): [aprox. 6 pp]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/575900>.
5. Angelini P, Macini P, Finarelli AC, et al. *Chikungunya epidemic outbreak in Emilia-Romagna (Italy) during summer 2007*. Parassitologia [serie en internet] 2008 [consultado 2014 enero 1]; 50(1-2):[aprox. 2 pp]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3497854/>.
 6. Center Diseases Ccontrol. *Chikungunya fever diagnosed among international travelers-United States, 2005-2006*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [serie en internet] 2006 [consultado 2014 enero 2]; 55(38):[aprox. 3 pp]. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008866.
 7. Organización Panamericana de la Salud. *Alertas y Actualizaciones Epidemiológicas* [monografía en internet]. US, Washington, DC, 2014. [consultado 2014 enero 25]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1239&Itemid=229.
 8. Strauss JH, Strauss EG. *Los alphavirus: expresión génica, replicación y evolución*. Microbiol Rev [serie de internet] 1994 [consultado 2014 enero 2]; 58 (4): [aprox. 1 pp]. Disponible en: www.redalyc.org/pdf/843/84323395016.pdf.
 9. cenavece.salud.gob.mx [sitio en internet]. *Notificación semanal de casos nuevos de enfermedad, recursosn en línea*, Inc.; 2014. [actualizado 2013 noviembre 15; consultado 2014 enero 3]. Disponible en: www.cenavece.salud.gob.mx/.
 10. Fros JJ, Liu WJ, Proa NA, Geertsema C, Ligtenberg M, Vanlandingham DL, Schnettler E, Vlak JM, Suhrbier A, Khromykh AA, et al. *Chikungunya virus de la proteína no estructural 2 inhibe tipo I / II-interferón estimulado JAK-STAT de señalización*. J Virol [serie en internet] 2010; [consultado 2014 enero 3]; 84:[aprox. 10]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3577478/>.
 11. Voss JE, Vaney MC, Duquerroy S, Vonnrhein C, Girard-Blanc C, Crublet E, Thompson A, Bricogne G, Rey FA. *Glycoprotein organization of Chikungunya virus particles revealed by X-ray crystallography*. Nature [serie en internet] 2010;[consultado 2014 enero 4] 468:[aprox. 4 pp]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21124458>.
 12. Strauss, JH, Strauss y EG. *The alphaviruses: gene expression, replication, and evolution*. Microbiol Rev [serie en internet] 1994 [consultado 2014 enero 4]; 58(3): [aprox. 7]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC372977/>.
 13. Manisha S, Kumar A, Sashi SS, Agarwal A, Gopalan N, Lacksamara PV. "Molecular and virological investigation of a focal Chikungunya outbreak in Northern India". *ScientificWorldJournal*, [serie en internet] 2013 [2014 enero 1]; (1) 1-6 [aprox. 6 pp]. Disponible en:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Molecular+and+virological+investigation+of+a+focal+Chikungunya+outbreak+in+Nothern+India>.
 14. Das PK, Merits A, Lulla A. *Functional crosstalk between distant domain of Chikungunya virus non-structural protein 2 in decisive for its RNA-modulating activity* J Biol Chem, [serie en internet] 2014 [consultado 2014 enero 10]; 1-32 [aprox. 32 pp]. Disponible en: <http://www.jbc.org/content/early/2014/01/09/jbc.M113.503433.long>.
 15. Steel JJ, Franz AW, Sanchez-Vargas I, Olson KE, Geiss BJ. *Subgenomic reporter RNA system for detection of alphavirus infection in mosquitoes*. PLoS One, [serie en internet] 2013 [2014 enero 8]; 8(12) [aprox. 12 pp]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3868651/pdf/pone.0084930.pdf>.
 16. Hoarau JJ, Gay F, Pellé P, Autran B. *Identical Strength of the T cell responses against E2 nsP1 and capsid CHIKV proteins in recovered and chronic patients after the epidemic of 2005-2006 in La Reunion Island*. PLoS One, [serie en internet] 2013 [2014 enero 12];8(12) [aprox. 9 pp]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3871564/pdf/pone.0084695.pdf>
 17. Sun Y, Yan JY, Mao HY, Zhang L, QinFeng L, Wu ZH, Zheng W, Feng C, Zhang YJ. *Characterization of the Complete Genome of Chikungunya in Zhejiang, China, Using a Modified Virus Discovery Method Based on cDNA-AFLP*. PLoS One, [serie en internet] 2013 [2014 enero 20];18(12) [aprox. 6 pp]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Characterization+of+the+Complete+Genome+of+Chikungunya+in+Zhejiang%2C+China%2C+Using+a+Modified+Virus>.
 18. Olivier Schwartz y Matthew L. Albert. *Biology and pathogenesis of chikungunya virus*. Nature Reviews Microbiology [serie en internet] 2010 [consultado 2014 enero 4];8:[aprox. 9pp]. Disponible en: <http://www.nature.com/nrmicro/journal/v8/n7/full/nrmicro2368.html>.
 19. Simizu B, Yamamoto K, Hashimoto K, Ogata T. *Proteínas estructurales del virus Chikungunya*. J Virol [serie en internet] 1984; [consultado 2014 enero 5]; 51:[aprox. 4pp]. Disponible en: <http://elifelife.com/content/elifelife/2/e00435.full.pdf>.
 20. Konstatin A. Tssetsarkin, et al. *Chikungunya Virus: Evolution and Genetic Determinants of Emergence*. Curr Opin Virol [serie en internet] 2011 [consultado 2014 enero 5]; 1(4):[aprox. 7pp]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21966353>.
 21. World Health Organization. *Global strategic framework for integrated vector management*. [monografía en internet]. Washington, DC, 2004. [Consultado 2014 enero 6]. Disponible en:http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_CDS_CPE_PVC_2004_10.pdf.
 22. Barrera R, Delgado N, Jimenez M, Villalobos I, Romero I. *Stratification of a hyperendemic city in hemorrhagic dengue*. Rev Panam Salud Pública [serie en internet] 2000;[consultado 20014 enero 6] 8(4):[aprox. 8 pp]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11141964>.
 23. Williams CR, Long SA, Webb CE, et al. *Aedes aegypti population sampling using BG-Sentinel traps in north Queensland Australia: statistical considerations for trap deployment and sampling strategy*. J Med Entomol [serie en internet] 2007 [consultado 2014 enero 7]; 44(2): [aprox. 5pp]. Disponible en: http://www.researchgate.net/publication/6400152_Aedes_aegypti_population_sampling_using_BG_Sentinel_traps_in_north_Queensland_Australia_statistical_considerations_for_trap_deployment_and_sampling_strategy/file/50463529c5d03ef042.pdf.
 24. Barrera R. *Simplified pupal surveys of Aedes aegypti for entomologic surveillance and dengue control*. Am J Trop Med Hyg [serie en

- internet] 2009 [consultado 2014 enero 8]; 81(1): [aprox. 7pp]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19556574>.
25. Lenhart A, Orelus N, Maskill R, Alexander N, Streit T, McCall PJ. *Insecticide-treated bednets to control dengue vectors: preliminary evidence from a controlled trial in Haiti*. Trop Med Int Health [serie en internet] 2008 [consultado 2014 enero 8]; 13(1): [aprox. 11pp]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18291003>.
 26. Kroeger A, Lenhart A, Ochoa M, et al. *Effective control of dengue vectors with curtains and water container covers treated with insecticide in Mexico and Venezuela: cluster randomised trials*. BMJ [serie en internet] 2006 [consultado 2014 enero 9]; 332(7552): [aprox. 5pp]. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/332/7552/1247>.
 27. Morrison AC, Zielinski-Gutierrez E, Scott TW, Rosenberg R. *Defining challenges and proposing solutions for control of the virus vector Aedes aegypti*. PLoS Med [serie en internet] 2008 [consultado 2014 enero 9]; 5(3): [aprox. 3 pp]. Disponible en: <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.0050068>.
 28. Erlanger TE, Keiser J, Utzinger J. *Effect of dengue vector control interventions on entomological parameters in developing countries: a systematic review and meta-analysis*. Med Vet Entomol [serie en internet] 2008 [consultado 2014 enero 10]; 22(3): [aprox. 17 pp]. Disponible en: <https://www.medify.com/insights/article/18816269/effect-of-dengue-vector-control-interventions-on-entomological-parameters-in-developing-countries-a-systematic-review-and-meta-analysis>.
 29. Esu E, Lenhart A, Smith L, Horstick O. *Effectiveness of peridomestic space spraying with insecticide on dengue transmission; systematic review*. Trop Med Int Health [serie en internet] 2010 [consultado 2014 enero 10]; 15(5): [aprox. 12 pp]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20214764>.
 30. Ramos-Nava G. De Jalisco, mujer infectada con Chikungunya. *El Universal* [periódico en internet [serie en internet] 2014 [consultado el 27 junio 2014], [aprox. 2 pp]. Disponible en: <http://www.eluniversal.com.mx/estados/2014/jalisco-chikungunya-mujer-1019551.html>.
 31. Queyriaux B, Simon F, Grandadam M, Michel R, Tolou H, Boutin JP. *Clinical burden of chikungunya virus infection*. Lancet Infect Dis [serie en internet] 2008 [consultado 2014 enero 11]; 8(1): [aprox. 2 pp]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309907702943>.
 32. Moro ML, Gagliotti C, Silvi G, et al. *Chikungunya virus in North-Eastern Italy: a seroprevalence survey*. Am J Trop Med Hyg [serie en internet] 2010 [consultado 2014 enero 11]; 82(3): [aprox. 3 pp]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20207883>.
 33. Borgherini G, Poubeau P, Staikowsky F, et al. *Outbreak of chikungunya on Reunion Island: early clinical and laboratory features in 157 adult patients*. Clin Infect Dis [serie en internet] 2007 [consultado 2014 enero 12]; 44(11): [aprox. 6 pp]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17479933>.
 34. Staikowsky F, Le Roux K, Schuffenecker I, et al. *Retrospective survey of Chikungunya disease in Reunion Island hospital staff*. Epidemiol Infect [serie en internet] 2008 [consultado 2014 enero 12]; 136(2): [aprox. 10 pp]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2870803/>.
 35. Organización Panamericana de la Salud. *Alertas y Actualizaciones Epidemiológicas* [monografía en internet]. US, Washington, DC, 2014. [consultado 2014 enero 25]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1239&Itemid=229.
 36. Powers AM, Logue CH. *Changing patterns of chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus*. J Gen Virol [serie en internet] 2007 [consultado 2014 enero 15]; 88: [aprox. 14 pp]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698645>.
 37. Jupp PG, McIntosh BM. *Chikungunya virus disease*. In: Monath TP, editor. *The Arbovirus: Epidemiology and Ecology*. CRC Press [serie en internet] 1988 [consultado 2014 enero 15]; 02: [aprox. 20 pp]. Disponible en: <http://www.amazon.com/The-Arboviruses-Epidemiology-Ecology-Vol/dp/0849343879>.
 38. Tssetsarkin KA, Chen R, Leal G, Forrester N, Higgs S, Huang J, Weaver SC. *Chikungunya virus emergence is constrained in Asia by lineage-specific adaptive landscapes*. Proc Natl Acad Sci [serie en internet] 2011 [consultado 2014 enero 26]; 108: [aprox. 5 pp]. Disponible en: <http://www.pnas.org/content/early/2011/04/20/1018344108>.
 39. Weaver SC, Reisen WK. *Present and future arboviral threats*. Antiviral Res [serie en internet] 2009 [consultado 2014 enero 16]; 85: [aprox. 17 pp]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19857523>.
 40. Olivier Schwartz y Matthew L. Albert. *Biology and pathogenesis of chikungunya virus*. Natural Criticas de Microbiología [serie en internet] 2010 [consultado 2014 enero 17]; 8: [aprox. 9 pp]. Disponible en: <http://www.nature.com/nrmicro/journal/v8/n7/full/nrmicro2368.html>.
 41. Konstantin A. Tssetsarkin, et al. *Chikungunya virus: Evolution and Genetics Determinant Emergency*. Curr Opin Virol [serie en internet] 2011 [consultado 2014 enero 18]; 1(4): [aprox. 7 pp]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21966353>.

