

INFECCIÓN POR EL VIRUS CHIKUNGUNYA, MANIFESTACIONES CLÍNICAS,
COMPLICACIONES Y SECUELAS

DEICI YURANNI RESTREPO ARIAS

MONOGRAFÍA

ASESORA: BERTA NELLY RESTREPO JARAMILLO

UNIVERSIDAD CES
ESPECIALIZACIÓN EN GERENCIA DE LA SALUD PÚBLICA
MEDELLIN
2016

CONTENIDO

	Pág
1. RESUMEN	1
2. TÍTULO	2
3. ELECCIÓN DEL TEMA Y CONFIGURACIÓN DEL PROBLEMA DE CONOCIMIENTO	3
4. JUSTIFICACIÓN	5
5. REFERENTE TEÓRICO O CONCEPTUAL	6
6. OBJETIVOS	8
6.1 OBJETIVO GENERAL	8
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
7. METODOLOGÍA	9
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS	10
9. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS	11
10. RESULTADOS	12
10.1 INFECCIÓN POR EL VIRUS CHIKUNGUNYA DEFINICIÓN	12
10.2 AGENTE INFECCIOSO: VIRUS CHIKUNGUNYA	12
10.3 TRANSMISIÓN	13
10.4 VECTORES	14
10.5 EPIDEMIOLOGÍA	15
10.6 FISIOPATOGÉNESIS	17
10.7 DIAGNÓSTICO	19
10.8 TRATAMIENTO	21
10.9 PREVENCIÓN Y CONTROL	22
10.10 MANIFESTACIONES CLÍNICAS, COMPLICACIONES Y SECUELAS DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS CHIKUNGUNYA	22
10.10.1 Generalidades	22
10.10.2 Manifestaciones clínicas en la fase aguda	23
11. CONCLUSIONES	35
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

1. RESUMEN

La infección por el virus chikungunya es una enfermedad de importancia en salud pública que ha sido emergente en muchos países y reemergente en otros alrededor del mundo, puede darse en tres fases: aguda, subaguda y crónica, con manifestaciones clínicas y complicaciones principalmente de tipo articular y secuelas de otros tipos reportadas por la literatura científica.

El presente trabajo tiene como objetivo conocer la magnitud de la infección por el virus chikungunya respecto a sus manifestaciones clínicas y la relación con complicaciones y secuelas.

La metodología empleada es una revisión de las publicaciones científicas sobre las principales aspectos de la infección por el virus chikungunya, con especial énfasis en las manifestaciones clínicas, complicaciones y secuelas, las cuales pueden tener impacto sobre la calidad de vida de las personas afectadas, las poblaciones y los servicios de salud.

Una mejor caracterización del comportamiento y las diferentes manifestaciones y asociadas a la enfermedad puede resultar útil al orientar las estrategias y medidas a la hora de la prevención, el diagnóstico, seguimiento y control de las infecciones con sus posibles complicaciones y secuelas.

2.TÍTULO

**INFECCIÓN POR EL VIRUS CHIKUNGUNYA, MANIFESTACIONES CLÍNICAS,
COMPLICACIONES Y SECUELAS**

3. ELECCIÓN DEL TEMA Y CONFIGURACIÓN DEL PROBLEMA DE CONOCIMIENTO

La infección por el virus chikungunya es una enfermedad transmitida a los humanos a través de la picadura por un mosquito, descrita por primera vez en Tanzania en el año 1952, ha estado presente en más de 60 países de África, Europa, Asia y América. Hace parte de las enfermedades emergentes y reemergentes de los últimos años, con brotes importantes en diferentes lugares a partir de 1999 y hasta el año 2015 y considerada como una de las enfermedades de importancia para la salud pública(1)

Se ha documentado la relación entre la infección por el virus chikungunya y la presencia de complicaciones y secuelas, dentro de las que se encuentran las de tipo reumático y musculoesquelético como la artritis reumatoide,(2)que le dan una importancia adicional a esta enfermedad por el impacto que pueden tener en la calidad de vida de las personas afectadas, la productividad y en lo que esto representa para los sistemas de salud.(3)

A pesar de que existen diversas publicaciones sobre la infección por el virus chikungunya, estudios sobre su relación con complicaciones y secuelas, no se cuenta con una revisión completa, actualizada y consolidada que permita conocer con claridad la magnitud de todos estos aspectos y el impacto que genera para la salud pública.

Con el presente trabajo se busca realizar una revisión bibliográfica general de la infección por el virus chikungunya, publicaciones de estudios orientados a identificar las principales manifestaciones clínicas y la relación de dicha infección con complicaciones y secuelas y su impacto, con el fin de tener un conocimiento más amplio para el interés científico, el abordaje desde el punto de vista médico y a nivel de la salud pública.

Un mayor conocimiento respecto a este tipo de enfermedades puede orientar mejor las estrategias y medidas a la hora de la prevención, el diagnóstico, seguimiento y control de las infecciones con sus posibles complicaciones y secuelas.

Es factible realizar el trabajo ya que se cuenta con el recurso humano, la información a partir de artículos de revistas científicas disponibles en las bases de datos y la revisión del tema no implica dificultades de orden político ni ético.

4. JUSTIFICACIÓN

La infección por el virus chikungunya hace parte del grupo de enfermedades emergentes de los últimos años, que se ha extendido a diferentes naciones de cuatro continentes.(1)

Es importante conocer la magnitud de esta enfermedad infecciosa, indagar sobre el panorama actual teniendo en cuenta que se relaciona con complicaciones y secuelas de las que no se tiene una información consolidada del impacto que producen a nivel de la salud, de la calidad de vida de las personas afectadas y su entorno, de la economía, de la prestación de los servicios de salud. Este conocimiento puede servir de apoyo para analizar si las políticas y estrategias existentes con respecto al manejo de la enfermedad responden a las necesidades o servir de guía para reorientarlas.

El conocimiento de la magnitud de la infección, sus complicaciones y secuelas puede dar pautas adicionales para la comunidad médica al enfrentarse a estos casos, a la hora de definir el seguimiento que debe hacerse a los pacientes y puede servir de orientación frente a nuevas enfermedades infecciosas emergentes con características similares.

El desarrollo del trabajo es viable ya que se cuenta con el recurso humano y con la disponibilidad de literatura científica para realizar la revisión.

5. REFERENTE TEÓRICO O CONCEPTUAL

Las enfermedades emergentes constituyen un desafío para la salud pública. Cuando se ha tenido el consenso acerca de la erradicación de diversas enfermedades infecciosas, han aparecido nuevas enfermedades que ponen de manifiesto la vulnerabilidad que existe en este sentido y la necesidad de que las organizaciones de salud estén preparadas para enfrentarlas.

El virus chikungunya, un arbovirus de la familia *Togaviridae*, es el agente de una de las infecciones transmitidas por vectores: los mosquitos hembra infectados *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*. Ha causado brotes en países de África, Europa, Asia, Océanos del Pacífico y la India. En América su primera aparición ocurrió en el año 2013 en las islas del Caribe.(3)La primera vez que fue descrito fue en Tanzania en el año 1952 (1).

Los síntomas se caracterizan por fiebre, dolores articulares y musculares, cansancio, cefalea y erupción cutánea. (1)La infección por el virus chikungunya está asociada con artralgias/artritis que puede presentarse hasta en el 80% de los pacientes y pueden persistir hasta por meses y hasta por años con manifestaciones crónicas como la artritis reumatoide en algunos pacientes, causando deterioro en su calidad de vida. Las zonas más frecuentemente afectadas son los dedos, las muñecas, las rodillas, los tobillos y los dedos de los pies, también se pueden afectar pero las articulaciones proximales y en la fase crónica(2)

El tratamiento para la infección por el virus es sintomático, no existe hasta el momento un tratamiento antiviral específico y tampoco hay disponible una vacuna comercial que prevenga la infección. (1)

Existen varios métodos de diagnóstico por laboratorio, están las pruebas serológicas para detección de Inmunoglobulinas M y G. Los mayores niveles de IgM pueden detectarse entre 3 y 5 semanas tras la aparición de la enfermedad, pudiendo persistir hasta por tres meses.

También existen pruebas moleculares RT-PCR (por sus siglas en inglés *Reverse transcription polymerase chain reaction*) para la detección del genoma viral. (1)

Las medidas de prevención están orientadas a eliminar las fuentes que sirvan como criaderos para los mosquitos vectores, a la eliminación de estos vectores como es a través del uso de insecticidas y a evitar la picadura por estos con el uso de repelentes, ropa protectora y mosquiteros impregnado con insecticidas en las áreas donde está el vector. (1)

En Colombia, en el año 2014 se reportaron 106 763 casos, en el año 2015 se notificaron 359 728 casos, de estos 359079 fueron confirmados por clínica, 3202 por laboratorio y 447 sospechosos. En el año 2015 se confirmaron 54 muertes, con una letalidad correspondiente a 0.015%(54/359.281).

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Conocer la magnitud de la infección por el virus chikungunya respecto a sus manifestaciones clínicas generales, con complicaciones y secuelas.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer el comportamiento de las manifestaciones clínicas de la infección por el virus chikungunya a partir de la literatura científica de los 10 últimos años.
- Identificar las principales complicaciones y secuelas de salud generadas por la infección por el virus chikungunya a partir de la literatura científica de los 10 últimos años.

7. METODOLOGÍA

El presente trabajo es de tipo monografía.

Se realiza una revisión bibliográfica a partir de fuentes primarias de información correspondientes a artículos de carácter científico publicados en bases de datos.

Eventualmente se utilizan fuentes secundarias de información sobre el tema.

La revisión bibliográfica se realiza en la base de datos PubMed.

Los términos empleados para la búsqueda fueron los siguientes: chikungunya virus and clinical manifestations, chikungunya virus and physiopathology, chikungunya virus and epidemiology, chikungunya virus and diagnosis, chikungunya virus and treatment, chikungunya virus and prevention, chikungunya virus and vector.

Ese trabajo será divulgado en la biblioteca de la Universidad CES.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Siguiendo lo establecido en la Resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia en la cual se establecen las normas técnicas, científicas y administrativas para la investigación en salud en Colombia, este trabajo se considera sin riesgo debido a que la información se obtuvo mediante revisión de la literatura disponible en las bases de datos.

9. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS



DIRECCIÓN DE GESTIÓN DEL CONOCIMIENTO Cronograma



DURACIÓN DE LA EJECUCIÓN DEL PROYECTO EN MESES		10 MESES									
Importante: Para efectos de la convocatoria, el cronograma sólo debe incluir las actividades propias de la ejecución del proyecto (Aquellas posteriores a su aprobación)											
NOMBRE DE LA ACTIVIDAD	MES										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Revisión de bibliografía	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X
Elaboración del anteproyecto	X	X									
Asesorías		X		X		X				X	X
Elaboración del informe final				X	X	X					
Divulgación de los resultados											X

10. RESULTADOS

10.1 INFECCIÓN POR EL VIRUS CHIKUNGUNYA DEFINICIÓN

La fiebre chikungunya es una enfermedad viral que se transmite a los humanos a través de la picadura de mosquitos infectados *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*. (5)

El término es proveniente del dialecto de los Makonde, un grupo étnico africano del sudeste de Tanzania y el norte de Mozambique que significa ~~el~~ aquel que se encorva, haciendo alusión a la apariencia inclinada de quienes padecen la artralgia. (6)

Esta enfermedad se describió por primera vez en 1952, durante un brote ocurrido en Tanzania, país de África Occidental. (7)

10.2 AGENTE INFECCIOSO: VIRUS CHIKUNGUNYA

El virus chikungunya (CHIKV), es un virus ARN, del género *Alfavirus*, familia *Togaviridae*, de cadena sencilla y sentido positivo, de aproximadamente 12 kb, que codifica para cuatro proteínas no estructurales y cinco proteínas estructurales entre las que se encuentran la cápside y las glicoproteínas de la envoltura de la cápside. (8)

En la superficie de la membrana el virus consta de las dos glicoproteínas, la glicoproteína E1, implicada en la fusión del virus con la membrana celular, al unirse formando pentámeros y hexámeros forma la estructura icosaédrica exterior, su péptido de fusión al exponerse a pH bajo en los endosomas da lugar a la liberación de la nucleocápside en el citoplasma de la célula huésped. La E2 se une a los receptores celulares y comienza la endocitosis formando trímeros que pueden ser visualizados mediante el microscopio electrónico como espículas. (9), (10)

La estructura icosaédrica también contiene una membrana lipídica que procede de la célula infectada en la que se anclan las proteínas exteriores y que a su vez contiene otra estructura icosaédrica, la cápside, la cual interactúa con el genoma ARN constituyendo también pentámeros y hexámeros, teniéndose como resultado una estructura con capacidad de insertar y proteger un genoma con 11.800 bases en una hebra de ARN que está contenida en unos 68 nm de diámetro. (11).

Las proteínas no estructurales (nsP1 a nsP4) son necesarias para la replicación viral: papel importante en la capsulación citoplasmática, como parte del complejo RNA polimerasa, en la síntesis del RNA mensajero subgenómico, la replicación del RNA genómico y antígenómico y la transcripción del RNAm subgenómico 26S que codifica para proteínas estructurales. (9)

Se han descrito 3 linajes: África Oeste, Asiático y ECSA (East, Central, South Africa). Existe además una variante del ECSA conocida como linaje del Océano Índico (IOL), caracterizado por una capacidad mayor de infección, transmisión y diseminación a través del mosquito *Aedes albopictus*, al disminuir la cantidad necesaria del virus en una persona infectada para que el vector *Aedes albopictus* se infecte y lo transmita. Las mutaciones en el gen que codifica para la proteína E, en donde se sustituye una alanina por una valina en el aminoácido 226 (A226V), caracterizan las cepas del Océano Índico. (12)

10.3 TRANSMISIÓN

La transmisión se realiza a través de vectores invasivos: *Aedes aegypti*, predominante en ambientes urbanos, se reproduce en contenedores artificiales y naturales y se alimenta del humano casi exclusivamente, *Aedes albopictus* predomina en zonas rurales y periurbanas y se alimenta de humanos y primates no humanos, aves y roedores. (13) Estos son los vectores en el ciclo de transmisión urbano hombre-mosquito -hombre, la transmisión del virus chikungunya también puede darse entre animal . mosquito-hombre en el ciclo selvático. (14)

Los primates actúan como reservorios naturales para el virus chikungunya (14).

Al poco tiempo de descubrir las infecciones por el virus chikungunya en el este africano, se detectaron infecciones en Uganda en donde se encontró el mosquito arbóreo *Aedes africanus* naturalmente infectado, siendo esta la primera evidencia

del ciclo selvático del virus chikungunya. Posteriormente se encontraron anticuerpos en primates no humanos, desde entonces se han seguido estudios que corroboran el papel de los primates no humanos como amplificadores de la transmisión y de *Aedes africanus*, *Aedes furcifer*, como vectores enzoóticos. (15)

Los dos vectores principales para el virus chikungunya son *Aedes albopictus* y *Aedes aegypti*, responsables de la transmisión en el ciclo urbano. (16)

Otro modo de transmisión del virus chikungunya en los humanos es la transmisión vertical. A pesar de que el virus puede atravesar la placenta en el primero y segundo trimestre de embarazo y llevar a infección fetal y aborto, esto raramente ocurre, pero la infección de la madre en el parto supone un alto riesgo de transmisión vertical. (17).

La transmisión a través de transfusión sanguínea es otra de las formas menos comunes para la transmisión del virus chikungunya, así como las infecciones adquiridas en laboratorio en trabajadores de la salud. (18,19)

10.4 VECTORES

La transmisión se realiza a través de vectores invasivos: *Aedes aegypti*, predominante en ambientes urbanos, caracterizado por reproducirse en contenedores artificiales y naturales y alimentarse del humano casi exclusivamente, *Aedes (Ae.) albopictus* predomina en zonas rurales y periurbanas y se alimenta de humanos y primates no humanos, aves y roedores. (13)

Ae. albopictus es un mosquito nativo de Asia, que durante las últimas décadas se ha esparcido por Europa, África y América, es un vector eficiente para más de 30 arbovirus. (20)

Se caracteriza por su plasticidad ecológica, con capacidad de adaptación en diferentes hábitats. Los sitios de cría para sus larvas pueden ser naturales como los agujeros de rocas, conchas de caracol, huecos de los árboles o recipientes artificiales como neumáticos, restos de automóviles, recipientes para el almacenamiento de agua. Ha sido considerado zoofílico, con capacidad de alimentarse de la mayoría de los vertebrados de sangre fría y caliente, incluyendo anfibios, aves y reptiles, sin embargo, hay análisis que sugieren que tienen

preferencia por alimentarse de sangre humana, las hembras se alimentan durante el día de 5:00 a 19:00, con un pico entre las 15 y las 19 horas.(20)

Aedes albopictus se adapta a climas templados, pudiendo causar brotes en áreas donde *Aedes aegypti* no está establecido. Sin embargo, los brotes de dengue y chikungunya causados por *Aedes albopictus* tienden a ser menos intensos debido a que *Aedes albopictus* se alimenta tanto de humanos como de animales, por lo tanto la probabilidad de que se alimente de seres humanos se reduce y por lo general se limita a un solo individuo, en cambio *Aedes aegypti* es antropofílico, tiene más probabilidades de descansar y morder dentro de las casas, con tiempos de vuelo diarios que coinciden más con los patrones de actividad humana. (21)

Aedes aegypti se considera una especie doméstica que se adapta a la ecología humana, a un perímetro de 100 metros de los lugares habitados por humanos y cubiertos, es antropofílico, prefiriendo alimentarse de humanos y caracterizado por picar varias veces, lo que incrementa la posibilidad de circular de un huésped humano a otro, la transmisión la realizan los mosquitos hembras, (21) es el vector de otros virus como dengue, fiebre amarilla y Zika, su capacidad vectorial varía dependiendo de factores como la densidad, velocidad de mordida, tasa de supervivencia y la capacidad intrínseca para adquirir, alojar y transmitir el virus. (22)

10.5 EPIDEMIOLOGÍA

Chikungunya ha sido una enfermedad que en los últimos años se ha convertido en una amenaza mundial de salud pública que afecta a millones de personas en países tropicales y subtropicales. (6)

Luego de su primera aparición en Tanzania en el año 1952, se han reportado epidemias en África y Asia, en lugares como el Sudeste asiático, Pakistán, India, Sri Lanka, Myanmar y en islas del océano pacífico como Madagascar, Mauricio y La Reunión. El patrón de los brotes es entre 7 y 20 años. (23,24,25) En Asia se reportó por primera vez en Bangkok en 1958 y en la India, en Calcuta en 1963. En 2005 se presentaron nuevos brotes en La India, notificándose en el año 2006 más de 1.400.000 casos. En el año 2007, en la isla francesa La Reunión se reportaron alrededor de 250 muertes por chikungunya y la enfermedad afectó a casi la tercera parte de la población. La infección por el virus chikungunya se ha identificado en más de 40 países como Filipinas, Indonesia, Malasia, Tailandia, las islas del Océano Índico de Seychelles, Mayotte, Mauricio y La Reunión. (26)

Las últimas epidemias, a partir del año 2004 abarcan diferentes áreas tropicales y subtropicales de Asia, África, Europa, el Pacífico y las Américas en donde los genotipos ECSA y Asiático, en ocasiones juntos, son responsables de las epidemias según la localización. (6,25)

El brote del genotipo ECSA comenzó en la isla Lamu de la costa de Kenia en 2004, afectó alrededor de 13.500 personas. En el año 2005 el brote en la isla La Reunión, isla con poblaciones bajas de *Aedes aegypti* afectó a más de 244.000 personas. Los aislados virales obtenidos durante el 2006 presentaban la mutación de proteína de envoltura (E1: A226V) que incrementaba la capacidad de infectividad y de replicación de estos virus en el vector *Aedes albopictus*. Este virus con la mutación se propagó hasta la India en el año 2006, en donde se reportaron más de un millón de casos en el primer año. El primer brote documentado en un clima subtropical fue en Italia, en donde el único vector fue *Aedes albopictus* y afectó alrededor de 300 personas. (6) La primera transmisión autóctona del genotipo ECSA en América ocurrió en Brasil en el año 2014. (6,24,27)

El genotipo asiático se expandió por El Pacífico en los últimos años. En el año 2011 ocurrió un brote pequeño en Nueva Caledonia, posteriormente se observó en brotes en Papúa Nueva Guinea en 2012; Isla Yap, Estados Federados de Micronesia en 2013; Tonga, Samoa, Samoa Americana, Tokelau, Polinesia Francesa en 2014 y Kiribati y las Islas Cook en 2015. (6), (26) La expansión más significativa fue en Las Américas en donde la transmisión autóctona ocurrió en el año 2013 en la Isla San Martín (6,24,28) y en un año se extendió a 14 países y 26 islas, con 1,7 millones de casos reportados y 240 muertes de 45 territorios notificados en 2015, se debe tener en cuenta el subregistro por casos no confirmados por laboratorio o no atendidos en las instituciones médicas. A pesar de que la actividad en muchos países insulares del Caribe ha decrecido o se ha detenido, la transmisión continúa en la mayoría de los países del continente americano. En 2014, se reportaron 2.788 casos entre viajeros que regresaron a los Estados Unidos, principalmente Caribe y América Latina (6). En Estados Unidos el CDC reportó a comienzos del 2015 casi 3500 casos, se identificaron 11 casos de transmisión autóctona, todos en la Florida.(29)

En las zonas tropicales los factores antropogénicos que promueven la aparición y propagación de la enfermedad a través del vector *Aedes aegypti* supone que se extenderá por zonas no afectadas, sin embargo, la inmunidad juega un papel importante en la limitación de la frecuencia y el alcance de los brotes (6)

En Colombia el primer caso importado del virus se confirmó el 19 de Julio de 2014, a partir de anticuerpos IgM en el laboratorio de virología del Instituto Nacional de Salud, correspondió a una mujer de 71 años que vino de República Dominicana, ingresó a la Ciudad de Palmira el 15 de Julio de 2014. El primer caso autóctono confirmado por laboratorio se notificó el 11 de septiembre (semana epidemiológica 37), proveniente del corregimiento de San Joaquín, municipio de Mahates, departamento de Bolívar. (30) Durante el año 2014 los casos notificados fueron 106.592, en el año 2015 se notificaron 359 728 casos, de estos 359079 fueron confirmados por clínica, 3202 por laboratorio y 447 sospechosos. (4)

Durante el 2015, se confirmaron 54 muertes por chikungunya en el país, con una letalidad correspondiente a 0.015% (54/359.281). (4)

Hasta la semana epidemiológica 44 de 2016 se han notificado al Sivigila 19278 casos de chikungunya, 186 casos (0,8 %) confirmados por laboratorio, 18870 casos (98,1 %) por clínica y 222 casos (1,1 %) sospechosos. La incidencia nacional de chikungunya es de 71,8 casos por 100 000 habitantes en población urbana, siendo las cinco entidades territoriales con la mayor proporción de incidencia: Putumayo, Guaviare, Guainía, Caquetá y Risaralda. La circulación virológica se ha confirmado en 758 municipios y cuatro distritos del territorio nacional desde el inicio de la epidemia. Valle del Cauca es la entidad territorial con el mayor número de casos confirmados por clínica a semana epidemiológica 44 de 2016. A semana epidemiológica 44, van 33 muertes notificadas probables por chikungunya, 19 se han descartado por no cumplir con la definición de caso para el evento, 8 se han confirmado y 6 permanecen en estudio. (31)

Diversos factores influyen en la emergencia del virus como la globalización, el comercio, los viajes, la población inmunológicamente comprometida, el crecimiento urbanístico, las fallas en el control de los vectores y la adaptación del virus al mosquito *Aedes albopictus*. (23,24,25)

10.6 FISIOPATOGÉNESIS

Al ocurrir la inoculación intradérmica por la picadura del mosquito vector, el virus ingresa a los capilares subcutáneos en donde comienza su replicación inmediata, infectando células susceptibles en la piel como las células endoteliales, fibroblastos y macrófagos. (7)

La entrada del virus ocurre por fusión directa mediada por receptores, sale por gemación celular, es decir, el virus sale envuelto por la membrana celular de la célula diana que infectó, de este modo se protege del sistema inmune y se transporta por el cuerpo e infecta otras células. Su célula diana son los monocitos, los cuales infecta durante la fase temprana y a través de los cuales puede ser transportado a las articulaciones y los fibroblastos. (32)

Una partícula del virus puede infectar las células sanguíneas, articulaciones, músculos, hígado y ganglios linfáticos. Tiene la capacidad de *replicarse in vitro* en las células endoteliales y epiteliales humanas, fibroblastos primarios y macrófagos que se derivan de los monocitos. La replicación del virus es altamente citopática pero sensible a los interferones I y II. *In vivo* la replicación se puede dar en los fibroblastos, células progenitoras del músculo esquelético y las miofibrillas. (33)

Estudios realizados en humanos y en modelos animales muestran la relación entre los síntomas de la infección por el virus chikungunya con la infección por el virus de las células de los tejidos musculoesqueléticos como los fibroblastos y osteoblastos, con infiltración de células inflamatorias como macrófagos, monocitos, células asesinas naturales (NK) y células T en estos tejidos. (34,35)

La enfermedad por el virus chikungunya está asociada con niveles aumentados de quimioquinas y citoquinas específicas, niveles elevados de IL-1 , IL-6, proteína quimioatrayente de monocitos 1, monoquina inducida por el interferón gama, quimioquinas CCL5 (RANTES), proteína inducida por interferón gamma (IP10), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. (34)

Los niveles de citoquinas TH1 y TH2 no aumentan significativamente durante la fases aguda y crónica, excepto el interferón gamma y la IL-12 que tienen un aumento elevado durante la fase aguda, esta última regresa al nivel normal en los pacientes que se recuperan y persiste aumentada al mismo tiempo que el interferón alfa en las células mononucleares en sangre periférica en aquellos que desarrollan artritis crónica. A través de estudios histológicos se evidencia la inflamación articular debida a los macrófagos que contienen el material viral, en el daño tisular está involucrada la metaloproteasa (MMP2), el virus conduce a apoptosis por vías intrínseca y extrínseca. Las citoquinas también pueden jugar papel en la persistencia de los síntomas articulares. (34,35)

Mediante un modelo en ratones se ha mostrado que el virus chikungunya puede ocasionar enfermedad neurológica por difusión en el sistema nervioso central tras

inoculación periférica. Luego de la viremia, el virus llega al sistema nervioso central a través del plexo coroideo, expandiéndose en el líquido cefalorraquídeo (LCR) e infectando las células leptomeníngeas y epindimarias sin invadir el parénquima cerebral ni infectar las células gliales o neuronas. (36)

10.7 DIAGNÓSTICO

Existen varias pruebas diagnósticas con principios distintos como se presentan en la tabla 1.

Tabla 1: Pruebas diagnósticas para infección por CHIKV

Principio	Método de diagnóstico	Tipo de muestra	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Ventajas	Desventajas
Detección del virus	Aislamiento del virus (in vivo o in vitro)	Suero, plasma, sangre entera y tejidos frescos	Variable	100	Muy específico	Técnica laboriosa Requiere contención de nivel 3 de bioseguridad, Puede tomar 1-2 semanas
Detección de antígeno viral	ELISA o ensayo inmunocromatográfico	Suero y LCR	85 en suero 80 en LCR	89 en suero 87 en LCR	Diagnóstico temprano	Ensayos comerciales no ampliamente disponibles Requiere contención de nivel 3 de bioseguridad
Detección de ácido nucleico viral	RT-PCR	Suero	100	Hasta 100	Muy sensible y específico, rápido tiempo de respuesta, Multiplex disponible	Reactivos costosos y equipo especializado
	RT PCR en tiempo real		100	Hasta 100	Multiplex disponible	
	Métodos de amplificación isotérmica (RT-LAMP)		100	95,2	No requiere equipo especializado como termociclador	

Detección de la respuesta de anticuerpos Detección de la respuesta de anticuerpos	ELISA	Suero LCR	IgM: 17 en suero y 48 en LCR.. IgG 45 en suero y 63 en LCR	IgM : 95 en suero, IgG: 53 en suero	Ampliamente disponible, relativamente barata y de fácil implementación	Posible reacción cruzada con otros alfavirus, títulos altos de IGM no distinguen infección pasada reciente de infección aguda
	Prueba de inmunofluorescencia	Suero	85 a 97	90 a 98	Sensible y específica, comercialmente disponible	Carecen de la capacidad de cuantificar anticuerpos, son subjetivas, y requieren equipo especial y entrenamiento
	PRNT (Prueba de neutralización por reducción en placa)	Suero			Muy específica, gold estándar para la confirmación de pruebas serológicas	Requiere uso de virus vivos, nivel de contención 3 de bioseguridad

Fuente: Mardekian SK, Roberts, AL. Diagnostic Options and Challenges for Dengue and Chikungunya Viruses. Biomed Res Int. 2015;2015:834371(37)

Según el flujograma del Instituto Nacional de Salud para los casos sospechosos de infección por chikungunya entre el primero y el sexto día de aparición de los síntomas se debe realizar RT-PCR para dengue, si esta es negativa se procede a realizar RT-CR para chikungunya; cuando los síntomas llevan más de 5 días se debe realizar prueba de anticuerpos IgM para dengue, si da negativo se realiza prueba de anticuerpos IgM para chikungunya, si se obtiene resultado negativo se descarta la infección, si el resultado es positivo se solicita una segunda muestra que debe ser tomada de 10 a 14 días después de la primera muestra para PRNT

en muestra pareada, obteniéndose de esta manera un resultado positivo confirmado o negativo descartado. (30)

10.8 TRATAMIENTO

Dado que no existe hasta el momento una vacuna comercial ni antivirales para CHIKV, el tratamiento es sintomático, basado en las manifestaciones clínicas, siendo los fármacos más comúnmente utilizados los analgésicos no salicilato y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES). (38,39)

Para el enfoque y tratamiento de los casos de chikungunya se debe tener en cuenta la valoración del cuadro clínico de acuerdo al contexto epidemiológico, valorar las comorbilidades y los factores de riesgo para definir la conducta a seguir, si el manejo puede ser ambulatorio, en observación o si se requiere hospitalización. (40)

Según los lineamientos para el manejo clínico de los pacientes con chikungunya del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, en la fase aguda de la enfermedad se recomienda el reposo, mantener el estado de hidratación, tratar el dolor con acetaminofén, si el dolor articular persiste después del séptimo día y para otros después del día 14 de la fecha de inicio de síntomas, se pueden usar AINES como diclofenaco, naproxeno o ibuprofeno habiendo descartado alergia, si estos se indican por más de una semana se debe utilizar un inhibidor de la bomba de protones como el omeprazol para minimizar el riesgo de gastritis asociada. Para el prurito y la erupción se recomiendan lociones a base de óxido de zinc, humectantes, refrescantes, compresas y antihistamínicos como loratadina o difenhidramida. No está indicado el uso de corticoesteroides y ácido acetil salicílico. En la fase subaguda y crónica se indica el manejo por reumatología y medicina interna para el tratamiento de la principal manifestación que es la artritis. Los casos severos se deben manejar en tercer nivel de complejidad de acuerdo a las manifestaciones clínicas y con un abordaje multidisciplinario. Se debe prestar especial atención a mujeres embarazadas, mujeres en labor de parto y recién nacidos. (40)

Aunque en la actualidad no existe una vacuna con licencia, comercialmente disponible si hay varias vacunas candidatas en desarrollo preclínico o clínico. Un desarrollo de vacuna incluyó la cepa 181, clone 25, basada en dos mutaciones puntuales para su atenuación, esta resultó ligeramente reactivogénica en ensayos clínicos. Desarrollos posteriores han incluido subunidad recombinante, virus

inactivados, ADN, vector adenoviral y formulaciones con partículas similares al virus. Estas vacunas hacen énfasis en la seguridad, pero con limitaciones para los países en desarrollo por su alto costo y porque se requieren múltiples dosis. Una vacuna candidata de CHIKV vivo, racionalmente atenuado en la que se utiliza un sitio de entrada de ribosoma interno de picornavirus para reemplazar al promotor subgenómico promete ser eficaz y seguro tras una dosis, podría ofrecer las ventajas de una vacuna viva que confiera inmunidad rápida y duradera. (28,39)

10.9 PREVENCIÓN Y CONTROL

La prevención de la enfermedad por chikungunya consiste principalmente en evitar las picaduras del mosquito y la transmisión de pacientes virémicos, así como el control de los vectores mediante medidas como fumigación limitada, matar larvas mediante la acción de larvicidas o toxinas, reducir el número de mosquitos adultos mediante pulverización espacial utilizando piretroides u organofosfatos, (41) y destrucción de los sitios de reproducción mediante movilización de la comunidad. (28)

Como medidas preventivas están el uso de toldillo y medidas de protección individual para evitar la picadura de los mosquitos, involucrar a la comunidad para que adopten medidas tendientes a la reducción de criaderos. Es fundamental la notificación y atención oportuna de los casos, una adecuada vigilancia epidemiológica y del control vectorial. (30)

Estudios recientes demuestran que la infección por el virus y la transmisión en insectos pueden verse obstaculizadas por la coinfección en los mosquitos con la bacteria *Wolbachia pipientis*, medida útil en el control de la propagación del virus (42)

10.10 MANIFESTACIONES CLÍNICAS, COMPLICACIONES Y SECUELAS DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS CHIKUNGUNYA

10.10.1 Generalidades

El período de incubación de la infección por el virus chikungunya es de 1 y 12 días, (2-4 en promedio) (43). Se describen tres fases: aguda, subaguda y crónica (44). Las manifestaciones iniciales son semejantes a las producidas por otros arbovirus. La fase aguda se caracteriza principalmente por la aparición en forma

abrupta de fiebre, mialgias, artralgias y artritis generalizadas, brote, cefalea y lumbalgia. (45) En la mayoría de los casos la infección es autolimitada y los pacientes se recuperan, pero en ocasiones las afecciones articulares persisten de manera crónica, lo que puede desencadenar incapacidad que afecta su calidad de vida. (46)

Se han reportado otros síntomas como náuseas, vómito, debilidad, edema en extremidades superiores e inferiores, diarrea, fatiga, lesiones vesículo-ampollosas y diversas afecciones en la piel, prurito, anorexia, trastornos digestivos, oculares y del estado mental.(47- 59)

10.10.2 Manifestaciones clínicas en la fase aguda

La frecuencia de las manifestaciones clínicas más comunes en la fase aguda es la siguiente. La fiebre, según lo reportado en la literatura, puede ocurrir entre 85% a 100% de los casos. (49,56) Las artralgias están presentes en 80 a 100% de los pacientes, (56,60-62) Mialgia desde 13 a 81,3%. Edema en extremidades 1,4% a 41,8% (47-49,54,55), edema en articulaciones 16% a 85% (47,54,59,63). La cefalea se manifiesta en 6,4 a 70% de los casos (48,50) y la erupción cutánea se ha reportado desde 1,8 a 100%. (50,54) fatiga 3% a 43,2% (47,49,50,64,65). Las manifestaciones gastrointestinales descritas son vómito entre 6 a 18% (47,48,57,62), diarrea entre 0,8 a 41,07% (47-49), náuseas de 1,6 a 8,1% (47,55,62), dolor abdominal en 3%(48), o trastornos digestivos sin especificar entre 6 a 39,1%. (58,64,65) A nivel respiratorio se ha reportado: tos 5 a 7,9%(48,62), disnea 15% a 50% (52,57) falla respiratoria 8% a 10,1%, (57,58), neumonía 17%(57), resfriado 75,6%(47).

Dentro de las complicaciones reportadas durante la fase aguda están: meningoencefalitis o encefalitis 1% a 38,2% (52,66-68), hepatitis 1% a 2%, (57,66) miocarditis 1,2 a 25% (52,55,57), convulsiones 1 a 75% (55,58,59) síndrome de Guillan Barré entre 1 a 8,69%. (57,58,69)

La infección aguda generalmente se resuelve en el transcurso de 10 días, pero algunos pacientes desarrollan una fase subaguda con síntomas articulares que persisten más allá de los 10 días pero menos de 3 meses o pacientes recuperados que presentan nuevos síntomas articulares, en algunos pacientes los síntomas persisten por más de 3 meses pasando a una fase crónica. (44,70)

Dadas las características que la infección por el virus chikungunya produce a nivel articular y musculoesquelético varios estudios se han llevado a cabo para

determinar estas manifestaciones en la fase subaguda y crónica. Aunque con menos frecuencia, también se han descrito manifestaciones neurológicas, mucocutáneas y oculares, complicaciones como hepatitis fulminante, meningoencefalitis, hemorrágicas, que incluso llegan a amenazar la vida, (66)

A continuación, se presentan los resultados de una revisión de la literatura de los últimos 10 años en cuanto a persistencia de síntomas articulares, complicaciones y secuelas de la infección por el virus chikungunya, tema de especial interés para el presente trabajo.

En el estudio de Blettery, M y cols ,2016, realizado en Isla Martinica se revisaron 147 casos concluyendo que el lapso entre la fase aguda y la consulta de estos pacientes al reumatólogo fue de 8 meses, 47 pacientes (32%) presentaron reactivación de manifestaciones mecánicas crónicas dolorosas, 9 pacientes (6,1%) presentaron fibromialgia, 45 pacientes (30,6%) tuvieron criterios de espondiloartritis, 27 pacientes (18,4%), que no tenían antecedentes de enfermedad de las articulaciones desarrollaron enfermedad de novo bilateral simétrica crónica inflamatoria de las articulaciones en respuesta a la infección por el virus chikungunya. (71)

Jean-Baptiste, E, y cols., 2016, publicaron un estudio realizado con 99 pacientes, 46 de ellos diabéticos, con una edad promedio de 47,4 años, 56.5% mujeres y 53 no diabéticos con edad promedio de 53,2 años, siendo el 56,6% mujeres. Todos los pacientes presentaron artralgia; 85% mialgia, 50% presentó prurito y 19.2% erupción cutánea. En las mediciones de glucosa se encontró que la mediana tuvo un aumento de 26,8% después de la aparición de la enfermedad por CHIKV. La artralgia en los pacientes estudiados afectó las grandes articulaciones principalmente los tobillos, rodillas, muñecas y los dedos (articulaciones interfalángicas) en un patrón simétrico. La diabetes en este estudio resultó ser un factor significativamente contribuyente para la presentación de la triada fiebre, mialgia, artralgia, la duración de la fiebre y el tiempo de recuperación de la artralgia. (56)

La investigación de Rodríguez, AJ y cols., 2016. en Colombia se llevó a cabo en 283 pacientes positivos para chikungunya, que habían sido diagnosticados mediante anticuerpos IgM e IgG para chikungunya y con serología para dengue negativa, presentaban reumatismo inflamatorio crónico post la infección con el virus, mínimo 6 semanas, máximo 26.1 semanas. La distribución fue de 173 (61%) mujeres y 110 (39%) hombres y una edad promedio de 29 años. El 100% de los pacientes presentó fiebre y poliartralgia aguda. Del total de pacientes infectados por CHIKV, 152 (53,7%) informaron síntomas persistentes reumatológicos. El tiempo de persistencia máximo fue de 26.1 semanas (6.1 meses), 17 pacientes del total se siguieron por más de 20 semanas, de estos 13 (76,5%) aún presentaban poliartralgia crónica post chikungunya. Después del seguimiento, sólo el 46,3% de los pacientes permanecieron libres de poliartralgia. El tiempo medio de poliartralgia post chikungunya en la cohorte fue de 14,6 semanas. En cuanto a

síntomas consistentes en artralgia post chikungunya, el 49,5% presentaba rigidez matutina, el 40,6% edema articular y 16,6% enrojecimiento de la articulación. De los que tenían poliartralgia, 19,4% requirió atención médica antes del estudio (1,4% consulta reumatólogo). El edema articular y la rigidez matutina se presentaron con más frecuencia en mayores de 40 años y en mujeres. (60)

Torres, JR y cols., 2016 publicaron un estudio en el que se realizó seguimiento a mujeres embarazadas y recién nacidos con infección por chikungunya en 3 países: El Salvador, Colombia y República Dominicana. En El Salvador se hizo seguimiento a 191 mujeres embarazadas sintomáticas con infección por chikungunya y 53 recién nacidos infectados. En Neiva, Colombia en 37 mujeres con clínica para chikungunya documentada (20 pacientes) o sospechosa (17 pacientes) y sus recién nacidos recién sintomáticos (24 hombres, 13 mujeres). En República Dominicana en 205 mujeres embarazadas con síntomas de chikungunya (casos sospechosos) y 99 recién nacidos con síntomas. El estudio arrojó los siguientes hallazgos: En El Salvador 17 casos de parto prematuro (8,9%). En los recién nacidos los síntomas fueron: fiebre (100%), irritabilidad (90%), erupción cutánea (84%), rigidez en el cuello o dolor en la movilización (38%), hiperalgesia (94%), inestabilidad hemodinámica (52%). En los recién nacidos de Neiva se reportó exantema (97,2%), cianosis distal (8,1%), edema en extremidades inferiores (27%), dermatosis ampollosa (5,4%), dolor abdominal difuso (8,1%), dos recién nacidos presentaron miocarditis severa y uno presentó convulsiones. En República Dominicana los 99 recién nacidos cursaron con fiebre, irritabilidad y anorexia. También presentaron erupción cutánea (43%), edema difuso de las extremidades (41,8%), hiperalgesia (57%), falla respiratoria aguda (10,1%), meningoencefalitis (1,2%), dermatosis ampollosa o descamación de la piel (8,9%), hiperpigmentación (5,1%) o miocarditis (1,2%). Entre 30 y 45 % fue la proporción de niños dados de alta con discapacidades persistentes. Según el estudio 4 de cada 79 recién nacidos murieron (incluyendo un par de gemelos), para una tasa de letalidad del 5,1%. Las causas de la muerte fueron bajo peso extremo al nacer y síndrome de dificultad respiratoria aguda en dos recién nacidos, aspiración de meconio con neumonía congénita en uno, y extremo bajo peso al nacer con hemorragia intraventricular en otro. (55)

Méndez, N y cols., 2016 en México publicaron un caso de una niña de un mes de nacida, con resultado de inmunoglobulina M para chikungunya positiva y RT-PCR negativa que presentó un cuadro febril con eritema maculopapular y letargia, con prueba para dengue negativa, AST (Aspartato aminotransferasa), LDH (Deshidrogenasa láctica) y bilirrubinas aumentadas, la paciente presentó disfunción hepática, neutropenia, anemia, trombocitopenia, sangrado del tubo digestivo y choque séptico, condiciones que la llevaron a la muerte. Como factor importante se describe el uso de antiinflamatorios no esteroideos en el tratamiento inicial. (72)

Villamil, W y cols., 2015, reportan los hallazgos de un estudio retrospectivo realizado en Colombia con 7 mujeres con edad promedio de 25 años con infección por el virus chikungunya en el embarazo y sus 8 bebés (1 par de gemelos) hospitalizados por infección congénita. Las pruebas utilizadas para el diagnóstico fueron IgG y M para el virus chikungunya y detección del genoma viral en sangre, suero y líquido cefalorraquídeo por RT-PCR. Todas las mujeres presentaron fiebre, artralgia y exantema, 5 (71%) edema y 2 (29%) cefalea. Cinco (63%) de los recién nacidos presentaron erupción maculopapular, 4 (50%) hiperalgesia y dificultad respiratoria, 3 (38%) sepsis, enterocolitis necrotizante y adenopatías, 2 (25%) meningoencefalitis, miocarditis y edema y 1 (13%) dermatitis ampollosa y pericarditis. Se produjo la muerte en 3 recién nacidos. (52)

En el estudio liderado en Francia por Couturier, E y cols., 2012, de 509 casos participaron 391 pacientes diagnosticados mediante IgM para chikungunya o RT-PCR, 209 eran mujeres (53,5%), la edad promedio fue 50,2 años. Estos casos fueron captados de una base de datos del sistema de vigilancia. En la fase aguda se encontró fiebre en 96%, artralgia en 99%, rigidez de las articulaciones en 93% y edema de las articulaciones en 74%. La duración de los síntomas, conocida por 338 pacientes (86%) se distribuyó de la siguiente manera: 76 (22,5%) de 0 a 3 meses, 53 (15,7%) de 3 a 6 meses, 30 (8,9%) de 6 a 9 meses, 28 (8,3%) de 9 a 12 meses, 21 (6,2%) de 12 a 15 meses, 12 (3,5%) de 15 a 18 meses, 14 (4,1%) de 18 a 21 meses, 49 (14,5%) de 21 a 24 meses, 36 (10,7%) de 24 a 27 meses, 7 (2,1%) de 27 a 30 meses y 12 (3,5%) una duración de 30 meses o más. La recuperación en menos de 3 meses fue más común en pacientes del género masculino y más jóvenes. Aquellos pacientes con duración de los síntomas por más de 3 meses tuvieron articulaciones inflamadas durante la fase aguda y presentaron recaídas con más frecuencia. El 60% de los pacientes presentó alguna comorbilidad, como enfermedad discal degenerativa en 52%, artritis en 34%, depresión en 23%, las comorbilidades se presentaron más en las mujeres y en pacientes mayores. Las puntuaciones de calidad de vida, evaluadas con varios instrumentos fueron bajas en varias dimensiones como funcionamiento físico 75,8, vitalidad 49, componente mental 43,4. (51).

En la investigación realizada por Chopra, A y cols., 2012, en la India en 509 casos confirmados por la presencia de anticuerpos IgM para chikungunya en 49% y anticuerpos IgG positivos en 62% describen los siguientes hallazgos: La razón de hombre: mujer fue 0,8:1 para el total de los casos, situación que cambia en el grupo de 15 a 24 años que fue 2:1. La población masculina fue la más afectada en la infancia y en mayores de 65 años. Los síntomas reportados fueron fiebre en 95,9%, poliartalgias en 93,1%, mialgias en 81,3%, resfriado en 75,6%, cefalea en

18,9%, afecciones oculares en 7,1%, náuseas en 3,7%, erupción cutánea en 33,6 %, vómito en 6,5%, edema en las manos en 1,6%, edema en los pies en 1,4%, fatiga en 43,2 %, diarrea en 0,8%. Se realizaron pruebas para diagnóstico diferencial para dengue y malaria con resultados negativos. Se observaron recuentos celulares normales con reactantes de fase aguda aumentados (proteína C reactiva, IL- 6 y velocidad de sedimentación globular).Se encontró además que 65% de los pacientes se recuperaron de las afecciones articulares en 3 semanas, tras un año de seguimiento presentaron artritis inflamatoria crónica 0,3% de los casos, dolor reumático no específico en 4,1% y a los dos años de seguimiento 1,6%. La localización más frecuente del dolor fue la rodilla. El dolor musculoesquelético persistente se manifestó principalmente en el grupo de 45 a 65 años de edad. Como comorbilidad importante se menciona la osteoartritis, presente inclusive con anterioridad a la infección por el virus chikungunya. (47)

Pakran, J y cols., (2011) presentan 10 casos de chikungunya de la India, 8 niños con promedio de edad de 5,6 meses (rango 45 días a 12 meses), una niña de 12 años y un hombre de 48 años. Todos con ELISA IgM positiva para ckikungunya. Todos presentaron fiebre, prurito en 4 casos (40%), edema de las articulaciones en 3 (30%) Todos los pacientes cursaron con erupción morbiliforme antes de la aparición de máculas purpúricas. Ocho casos desarrollaron lesiones vesículoampollosas de *novo* o sobre las máculas purpúricas. El tiempo de resolución promedio de las lesiones fue 7,6 días quedando hipopigmentación postinflamatoria. En la mayoría de los bebés, las vesículas eran de 1-5 mm, con unas pocas lesiones que se extendían hasta 20 mm; 2 casos presentaron lesiones de mayor tamaño 5-50 mm. Las vesículas recién brotadas eran tensas, pero las ampollas y vesículas de mayor tiempo eran flácidas, con una distribución simétrica sobre el tronco y las extremidades sin afectar plantas y palmas. En el adulto y la niña de 12 años se observó desarrollo de la ampolla sobre las máculas purpúricas y curación. En los bebés se presentó edema pedal en cuatro casos, erosiones perianales en dos casos, acrocianosis en un caso, convulsión febril en otro. En el seguimiento se observó repigmentación espontánea de las lesiones hipopigmentadas (54)

Gerardin, P y cols., 2011, en su estudio en La Reunión, en 1904 casos, cuya edad promedio fue 36 años y una razón hombre: mujer 0.74, los clasifica de la siguiente manera según el resultado de IgG para chikungunya y el reporte de los síntomas: CHIK positivos 512 (413 verdaderos positivos, 67 falsos negativos, 32 positivos no conocidos)y 582 CHIK negativos (396 verdaderos negativos, 81 falsos positivos y 105 negativos no conocidos). La entrevista arroja estos resultados con respecto a las manifestaciones clínicas en pacientes seropositivos y seronegativos: dolor musculoesquelético (articulaciones, huesos o dolores musculares)en 43 % vs 17 %, fatiga 54% vs 46%, trastornos cerebrales 75% (principalmente dificultades de

atención , problemas de memoria, depresión, trastorno del humor) vs 57%, deficiencias sensoriales 49% vs 37%, molestias digestivas 18 % vs 15 %, afecciones de la piel 2 años en promedio posteriores a la infección 36 vs 34 %. Después de controlar factores como el sexo, la edad, el índice de masa corporal o comorbilidades, el 33% de los dolores en las articulaciones se atribuyen a CHIKV, el 10% de los trastornos cerebrales y el 7,5% de las deficiencias neurosensoriales. (64)

Padmakumar, B y cols., 2010, en su estudio en India analizaron 1111 pacientes con secuelas confirmadas de chikungunya, 91,2% de los pacientes eran mayores de 30 años, 65,1% eran mujeres. Las mujeres mayores de 40 años tuvieron una mayor probabilidad de tener secuelas crónicas y en los hombres predominaron en los mayores de 60 años. El pico de incidencia de secuelas por infección por el CHIKV en las mujeres fue entre 40 y 50 años y en hombres por encima de 60 años. Las manifestaciones clínicas reportadas son las siguientes: artralgia 62,8%, artritis 11,4%, lesiones persistentes de la piel 6,9%. Se reportó alopecia 2,5%, fatiga 3%, insomnio 6,57%, cefalea 6,39% y estomatitis 0,27%. Los síntomas poliarticulares se presentaron en 92% de los casos involucrando las articulaciones interfalángicas proximal y distal, los síntomas fueron simétricos en 81% de los casos, parches hiperpigmentados en la cara, especialmente en la nariz 3,2%, prurito 1,2%, erupción maculopapular 1,8% y úlceras en escroto 0,18%. El sobrepeso y la obesidad se asociaron significativamente con la presencia de secuelas por el virus chikungunya. El descanso durante la fase aguda no mostró reducción de la incidencia de secuelas. (50)

En el estudio de Larrieu, S y cols., (2010) se monitorearon 42 casos de pacientes, casos importados que vivían en el área de Aquitania, Francia con infección confirmada por el virus chikungunya por IgM, seroconversión IgG/IgM o por RT-PCR. De éstos, 29 participaron en una entrevista realizada entre 18 a 36 meses después de la inclusión para evaluar la persistencia de los síntomas, en donde se encontró que 12 (41%) se recuperaron completamente, 17 (40,4%) aún sufrían artralgia y de éstos 8 (19%) nunca se recuperaron desde la fase inicial. El dolor crónico afectó los tobillos en 5 pacientes, rodillas en 5 pacientes, manos y dedos en 5 pacientes, además 7 pacientes reportaron edema de las articulaciones. En el análisis univariado los factores asociados significativamente con persistencia de la artralgia fueron: el bajo nivel educativo y haber presentado dolor severo durante la fase aguda de la enfermedad. En el análisis multivariado los factores mencionados no fueron significativos pero el riesgo de artralgia persistente tendió a ser menor en los sujetos con alto nivel educativo, los sujetos que fueron infectados en Senegal y se observó un mayor riesgo cuando la fase inicial duró 30 días o más y se caracterizó por un dolor severo (63)

Economopoulou, A y cols.,2009, en su estudio en la Isla Reunión reporta que en esta población entre abril de 2005 y marzo de 2006, 878 pacientes presentaron síntomas atípicos de chikungunya de los cuales 610 eran adultos, 224 menores de 16 años, 44 recién nacidos. El estudio analiza los pacientes adultos. De los 610 casos atípicos 222 (36%) fueron casos severos. Las manifestaciones clínicas reportadas fueron: fiebre 90%, estado mental alterado 24%, diarrea o vómito 18%, malestar 45%, mialgia 13%, disnea15%, hematuria 1%, dolor en el pecho 4%, sangrado gastrointestinal 4%, erupción macular, papular o morbiliforme en cuello, brazos, tronco o piernas: 17%, comezón y descamación 4 %, dermatosis ampollosa 3 %, un caso con hiperpigmentación en nariz. Las complicaciones atípicas reportadas en el estudio son las siguientes: trastornos cardiovasculares 37%,insuficiencia cardíaca 13%, arritmias 7%, miocarditis/pericarditis6%, inestabilidad de la presión arterial 6%, enfermedad coronaria 4%, infarto agudo de miocardio1%, trastornos neurológicos 24%,encefalitis11%,meningoencefalitis 2%, crisis epilépticas 2%, síndrome de irritación meníngea 1%, hiperestesia1%, síndrome de Guillain-Barre 1%, síndrome cerebeloso: 3 casos , mielomeningoencefalitis :un caso, neumonía 17%, afecciones de la piel17%, insuficiencia respiratoria 8%, exacerbación de la falla renal crónica 7%, insuficiencia hepática 4%, dermatosis ampollosa 3%, hepatitis tóxica 3%, pancreatitis 2%, síndrome de inapropiada secreción de la hormona antidiurética 1%, hipoadrenalismo 1%, hepatitis subaguda 1%. Se describen varias condiciones médicas subyacentes, 131 casos atípicos con alteración de la glicemia. En cuanto a mortalidad, 65 (29%) de los casos severos fallecieron y de éstos ,8% (5/65) estaban sanos antes de la hospitalización. De los pacientes que fallecieron dos presentaron síndrome de insuficiencia orgánica, uno meningoencefalitis, otro hepatitis fulminante, y otro insuficiencia cardíaca. Se mencionan varias condiciones concomitantes como hipertensión, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, trastornos neurológicos, enfermedades pulmonares crónicas, abuso del alcohol, enfermedades renales, cáncer y alergia. La edad mayor de 85 años en este estudio mostró ser un factor de riesgo para la severidad y la mortalidad. (57)

Tournebize, P y cols.,2009, describen en su publicación los hallazgos en 23 pacientes en la Isla Reunión, 11 mujeres, 12 hombres con una edad promedio de 58,6 años (24 a 89 años). El diagnóstico de infección por chikungunya fue realizado por IgM en 17 pacientes, por RT- PCR en tres y por RT-PCR en líquido cefalorraquídeo postmortem en un paciente. Como hallazgos de laboratorio se encontró: leucopenia (inferior a 4500 en 14.3%, linfopenia (inferior 1000/ml) 55%, plaquetas por debajo de 100.000 en 28,5%, CPK (creatin fosfoquinasa) aumentada en 50%, PCR (proteína C reactiva) alterada. Las manifestaciones observadas fueron: fiebre (91,3%), artralgia (82,6%), trastornos digestivos (39,1%), erupción cutánea (39,1%) y las complicaciones atípicas: síndrome de

Guillan Barré: 8,69%, síndrome confusional (95,2%), cefalea (33%), epilepsia (28,6%), déficit sensorial (9,5%), déficit motor (4,8%), síndrome meníngeo (4,8%). Se reportaron 5 muertes. (58)

Tandale, BV y cols.,2009, presentan un reporte de manifestaciones y complicaciones en 149 pacientes hospitalizados en la India en dos localidades. El diagnóstico de la infección por el virus chikungunya se hizo a través de anticuerpos IgM o aislamiento viral en suero y en LCR. Se reportaron en total 99 casos (66,4%) con síndromes neurológicos de los cuales 57(38,2%) eran encefalitis,14 (9,4%) mielopatía,42(28,2%) encefalopatía,12(8%) mieloneuropatía. Otros 65 casos de chikungunya severo presentaron síndromes sistémicos no neurológicos: 45 (30,2%) compromiso renal, 21 (14,1%)respiratorio, 23(15,4%) hepático, 8(5,4%)manifestaciones hematológicas y 10(6,7%) cardíaco. En este estudio los hombres y los pacientes mayores de 60 años tuvieron un riesgo más elevado de chikungunya severo. Se presentó comorbilidad en 21 casos, siendo múltiples en 7 casos, sin embargo, la comorbilidad no representó un factor de riesgo significativo para síndromes sistémicos y fatalidad. (68)

En la isla La Reunión, Soumahoro, MK y cols., 2009llevaron a cabo un estudio en 199 casos confirmados serológicamente comparados con 199 casos negativos pareados por edad, sexo y área de residencia. La edad en promedio fue 42 años, menores de 30 años: 136 (34%), de 30 a 59 años :158 (40%), mayores de 60: 104 (26%). Las mujeres fueron 202 (51%) Se les realizó seguimiento por el transcurso de 17 meses en promedio (5 y 28 meses) obteniendo los siguientes resultados: 112 de 199 pacientes CHIKV positivos reportaron recuperación completa (56%). Los pacientes con CHIKV positivos tuvieron mayor riesgo relativo de artralgia (1,9), mialgia (1,9), fatiga (2,3), depresión (2,5), caída del cabello (3,8).El porcentaje de riesgo atribuible de CHIKV en sujetos con infección por CHIKV fue 46,4%para mialgia, el 56,3 para fatiga, 60% para depresión y 73,7% para caída del cabello. No hubo diferencias entre los dos grupos de estudio con respecto a los trastornos del sueño y digestivos o manifestaciones cutáneas, los cuales se presentaron en los pacientes CHIKV positivos con las siguientes frecuencias: 28%, 6% y 10% respectivamente. De acuerdo al sitio anatómico, el dolor se encontró en las extremidades superiores en 76 (38%), en las extremidades inferiores en 83 (42%) inferiores, en la columna vertebral en 43 (22%).La recuperación fue más rápida en pacientes menores de 30 años. La calidad de vida también se evaluó en este estudio en todos los pacientes de 15 años o más (n = 324). La puntuación media del resumen del componente físico fue significativamente menor en los sujetos con CHIKV46,4 (10,8) frente a los que no tenían CHIKV 49,1 (9.3). En contraste con los sujetos CHIKV -, se encontró peor puntuación los sujetos CHIKV+ para el resumen del componente físico en pacientes de edades 30 a 59 y en las mujeres, sin embargo, no hubo diferencias significativas según la edad y el

género. En cuanto al componente mental (MCS) no hubo diferencias entre los sujetos y CHIKV + y CHIKV - de acuerdo con la edad o el género. (65)

Valampampil, J y cols., 2009, publicaron un estudio realizado en la India en 56 recién nacidos confirmados por laboratorio mediante IgM para chikungunya, 34 (60,71%) eran hombres y 22 (39,29%) mujeres. Cuatro niños (7,14%) tenían menos de 1 mes de edad; 39 (69,64%) tenían entre 2 a 6 meses y 13 (23,21%) entre 7-12 meses. En todos estos niños se presentó fiebre, se reportaron otros síntomas asociados como letargo, llanto e irritabilidad. En los lactantes fueron característicos la acrocianosis y la presencia de lesiones vesículoampollosas superficiales, también máculas eritematosas y lesiones asimétricas en la mayoría de los pacientes aunque no se reporta el porcentaje de estas manifestaciones en piel. Se presentó cianosis periférica en 75%, edema en extremidades inferiores en 19,64%, heces blandas en 41,07%, letargo y anorexia en 21,42%, irritabilidad y llanto en 26,79%. Se reportaron convulsiones en 22 recién nacidos (39,28%), un caso de úlceras en escroto y un caso (3,5%) de púrpura y equimosis. (49)

Suryawanshi, SD y cols., 2009, publicaron un estudio realizado en la India en 405 casos sospechosos, 166 casos evaluados con anticuerpos IgM para chikungunya, siendo 87 (52,4%) positivos. La razón hombre: mujer de 2,3:1 y con una edad promedio de 26 años (13 a 70 años). La comparación de los síntomas y signos entre los casos confirmados y sospechosos se muestran a continuación: fiebre y artralgia en todos los casos, erupción 31% vs 12%, poliartritis crónica 25,3% vs 23,6%, manifestaciones neurológicas 9% vs 3,14%. En los confirmados las manifestaciones fueron encefalitis 6,9% y mielitis transversa 2,2%. Las manifestaciones hemorrágicas en este grupo se presentaron en 1,1%. Se realizó seguimiento durante 90 días a 22 casos confirmados de tener poliartritis persistente, sólo la mitad mostraron mejoría en el dolor articular, edema y restauración del rango normal de movimiento. La media +/- DS de tiempo requerido para la mejoría fue 41,81 +/- 8,73 días. Se reportó una letalidad de 2,2% (7/318) en los casos sospechosos y 3,4% (3/87) en los casos confirmados. Únicamente un caso con manifestaciones hemorrágicas presentó un conteo de plaquetas menores de 35000/mm³ (67)

Bandyopadhyay, B y cols., 2009, en India estudiaron 321 pacientes reactivos para anticuerpos IgM contra CHIKV, en edades entre 31 y 50 años (43%) y mayores de 50 años (29). La mayoría de los pacientes fueron hombres (66). Los síntomas y signos fueron los siguientes: fiebre en 100%, artralgia en 96%, erupción eritematosa difusa de la piel en 94%, mialgias severas en 80% y cefalea en 70%. Artritis con características de sinovitis (con edema) en 16%. Las articulaciones más afectadas fueron tobillo, rodilla, codo y muñeca en 90%, las articulaciones

metacarpofalángicas e interfalángicas estuvieron afectadas en 60% de los casos. El compromiso articular fue bilateral. Se observó fotofobia en 25%, linfadenopatía cervical y axilar en 65 %, anorexia en el 60%, congestión conjuntival en 20%. Los síntomas gastrointestinales fueron vómitos, 6%; diarrea 4% y dolor abdominal, 3%. Las manifestaciones hemorrágicas (hematemesis y melenas) ocurrieron en 3% y erupción purpúrica en 2%. Otras manifestaciones fueron tos, 5%; dolor en el pecho, 3 %y edema en piernas, 3%. (48)

En el estudio realizado por Sissoko, D.,2009, en la Isla Reunión en 147 pacientes confirmados por laboratorio a través de anticuerpos IgM para chikungunya o detección por RT- PCR (por sus siglas en inglés *Reverse -Transcriptase Polymerase Chain Reaction*). La infección fue más frecuente en mujeres (69% vs 31. El dolor articular durante la fase inicial de la enfermedad se presentó en el 100% de los casos, 57 % presentaron síntomas reumáticos a los 15 meses después de ser diagnosticados, siendo catalogados como problemas permanentes en el 63% y síntomas recurrentes en el 37 %. El dolor articular fue simétrico en el 96% de los pacientes, presentándose principalmente en tobillos (76%), muñecas (62%), rodillas (44%), dedos (54%), En 76 % de los pacientes se observó poliartritis, con afección de más de cuatro articulaciones. Tener más de 45 años, presentar dolor severo en la fase aguda y tener artritis de base fueron predictores de no recuperación. Como comorbilidades importantes se encontró hipertensión (33%), osteoartritis (26%), diabetes mellitus (22%) (61)

Bandyopadhyay, D (2008) en India estudió 26 casos testados por IgM para chikungunya, afectados en igual proporción hombres y mujeres, 66 % entre 21 y 40 años. Es estos pacientes fueron variadas las manifestaciones clínicas: Aparición brusca de fiebre alta (100%), exantema con el inicio de la fiebre 23%, desarrollaron exantema durante a desaparición de la fiebre 19,2% y en 57.7% se desarrolló durante la enfermedad febril. En 80.8% las lesiones cutáneas fueron asintomáticas, presentaron prurito intenso asociado al exantema 19,2% Las lesiones cutáneas se presentaron principalmente en las extremidades superiores (96.1%), la cara (76.9%), el tronco (61.5%) y las extremidades inferiores (38.5%), las lesiones fueron de diferentes tipos. Como manifestaciones sistémicas o constitucionales se reportó: Artritis o artralgias 26 (100%), fatiga 19 (73.07%), mialgia 12 (46.15%), dolor de cabeza 3 (11,53%), náuseas o vómitos 2 (7,89%), linfadenopatía 2 (7,89%), tos 2 (7,89%), epistaxis 1 (3.85 %). En cuanto a las afecciones articulares todos los pacientes presentaron afección de moderada a marcada principalmente en las pequeñas articulaciones de la mano (50% de los pacientes), seguido de tobillo, muñeca, articulaciones pequeñas de los pies, y la rodilla. (62)

En la investigación de Lemant, J (2008) realizada en la isla Reunión con 33 pacientes admitidos en UCI, 17 hombres y 16 mujeres con una edad promedio de 60 años (23 a 86 años), diagnosticados con anticuerpos IgM para chikungunya o PCR en suero, se categorizaron en 3 grupos: Grupo 1: 19 pacientes (58%) con manifestaciones específicas de infección por chikungunya en ausencia de cualquier diagnóstico diferencial o asociado como infección bacteriana o por otros virus, con presentación clínica no relacionada con la historia médica. Grupo 2: 8 pacientes (24%) que tenían enfermedad infecciosa aguda asociada con sepsis severa o choque séptico. Grupo 3: 6 pacientes (18%) con exacerbación de complicaciones previas. Se reportaron las siguientes complicaciones: Pacientes con encefalopatía 42,4% (12 con resultados de PCR o IgM chikungunya positivos en LCR), hiporeflexia 3%, hiperreflexia 3%, asterixis 6,1%, midriasis 6,1%, nistagmo 3%, hepatitis fulminante 3%, miocarditis fulminante 3%, síndrome de Guillain Barré 3%. En cuanto a mortalidad, fue de 48 % en el total de la población, 42% para el grupo 1, 75% para el grupo 2 y 48% para el grupo 3. (69)

Ganesan, K 2008 en su publicación de 2 pacientes en Mumbai India, correspondientes a dos hombres, de 65 y 73 años de edad, ambos con IgM positiva en líquido cefalorraquídeo y el segundo además en suero, con la ayuda de exámenes complementarios se reporta neuropatía axonal motora en el primer caso. En este paciente se observaron lesiones de sustancia blanca frontoparietal bilateral con difusión restringida. El paciente no presentó mejoría y se perdió para el seguimiento. En el segundo caso se diagnosticó neuropatía periférica sensoriomotora generalizada. La resonancia magnética mostró lesiones frontoparietales bilaterales de la sustancia blanca de difusión restringida, el paciente falleció. La autopsia muestra al examen macroscópico edema cerebral y hemorragia subaracnoidea del cerebelo, cambios isquémicos focales en las cortezas frontal y occipital y en la cápsula interna. Pequeños focos de desmielinización en la sustancia blanca subcortical y escasa respuesta microglial. Ambos pacientes inician la enfermedad con fiebre y dolor articular, a los pocos días el primer caso consulta por rigidez de cuello y pérdida del movimiento en extremidades y el segundo caso consulta a la semana del inicio de los síntomas. No hay referencia de comorbilidades en estos pacientes en la publicación pero si la edad avanzada. Los autores opinan que no hay una evidencia histológica definitiva de neurotropismo por chikungunya. (73)

El estudio de Mahendradas, P (2008) reporta 9 casos de pacientes con anticuerpos IgM para chikungunya virus con manifestaciones oculares antecedidas de fiebre 4 a 12 semanas antes. A través del examen oftalmológico (fotografía del fondo, angiografía de fondo de ojo con fluoresceína, microscopía confocal de precipitados endoteliales, y tomografía de coherencia óptica) se detectaron las siguientes lesiones: 1(11,1%) epiescleritis nodular, 5 (55,5%) iridociclitis aguda, 3

(33,3%) retinitis. Todos tuvieron recuperación de la infección con relativamente buena visión. (53)

Rampal, S y cols., 2007, en su trabajo en India describen 20 de 60 casos positivos para IgM para chikungunya que presentaron afectación neurológica, 18 eran hombres, 2 mujeres, con edades entre 12 y 84 años. El 100% de los casos se presentó fiebre, dolor de cabeza, dolor en el cuerpo, insomnio, letargia y anorexia, en cuanto a manifestaciones dermatológicas se reportó erupción de máculas / Maculopapular en 25%, prurito 70%, linfedema bilateral en 100%, eritema facial / pigmentación en 70% y úlceras sobre el escroto, la axila, la ingle o la cavidad oral en 74. (59)

En cuanto a manifestaciones osteomusculares o articulares artralgia en 100%, inflamación articular en 85%, limitación de la actividad en 100%, mialgia en 100%, dolor de espalda en 85%. Como manifestaciones neurológicas se reportan las siguientes: Alteración de la conciencia en 100%, psicosis en 30%, convulsiones focales o generalizadas en 75%, déficit del nervio óptico u otros nervios craneales en 100%, hemiparesia en 5%, paraparesia / paroplejia en 15%, disminución de los reflejos tendinosos profundos sin déficit motor en 35%, movimientos involuntarios en 20%. Se reportó además ceguera y neuritis óptica retrobulbar en 10%. Seis pacientes (30%) fallecieron. (59)

Mohan, A y cols., 2006, en un estudio realizado en Turipati India en 876 casos sospechosos de infección por el virus chikungunya describió fiebre de inicio abrupto en el 100% de los pacientes, artritis grave y paralizante que implicó principalmente las rodillas, muñecas, manos, tobillos y pies en el 98%, meningoencefalitis en el 1%, hepatitis fulminante en 2%, manifestaciones hemorrágicas en 3%. (66)

11. CONCLUSIONES

La infección por el virus chikungunya hace parte del grupo de enfermedades emergentes y reemergentes de importancia para la salud pública. Se ha expandido a partir de su primera aparición en África en el año 1952 afectando países en todos los continentes hasta las últimas décadas.

La presencia de las condiciones favorables para los vectores que transmiten el virus constituye un factor determinante en el comportamiento de la enfermedad, así como en las acciones tendientes a evitar su propagación y reemergencia.

Las manifestaciones clínicas son variadas, si bien muchas de ellas son comunes a otras infecciones virales en la fase aguda, las manifestaciones articulares constituyen una característica importante de la infección por el virus chikungunya que en la fase aguda afecta entre el 80 y 100% de los pacientes (56), (60),(61),(62) algunos continúan hacia la fase subaguda y crónica, con estudios que reportan persistencia de las manifestaciones articulares que puede ir hasta 3,5% después de 30 meses. (51) Esta condición pone de manifiesto la repercusión que puede tener la infección en la calidad de vida de las personas afectadas y el impacto a nivel de la productividad y de los costos en salud derivados de las incapacidades, seguimiento y tratamiento de estas afecciones.

A pesar la infección por el virus chikungunya es considerada en términos generales autolimitada y de baja letalidad, se han reportado, además de las manifestaciones articulares y osteomusculares crónicas, otras complicaciones sistémicas importantes como falla respiratoria 8% a 10,1% (55,57), neumonía 17%(57), meningoencefalitis o encefalitis 1% a 38,2% (52,66,67,68), hepatitis 1% a 2% (57,66), miocarditis 1,2 a 25% (52,55,57), convulsiones 1 a 75% (54) , (55,58,59), síndrome de Guillain Barré 1 a 8,69%(57),(58),(69), es decir cualquier órgano puede estar afectado. También es posible que estas formas sistémicas, pueden estar subregistradas.

Se ha reportado una tasa de letalidad hasta de 5,1% en estudios con recién nacidos infectados por el virus (55) hasta en el 42% de pacientes hospitalizados por complicaciones asociadas a la infección por el virus. (69) En Colombia la tasa de letalidad en 2015 fue 0,015%, con 54 casos mortales de CHIKV. Esta cifra es

elevada cuando se compara con los datos de las Américas en donde el 2015 se notificaron 82 casos fatales (74)

Otro impacto son los costos económicos y sociales calculados 73,6 millones de dólares y una estimación de años perdidos por discapacidad (AVAD) de 40,44 a 45,14 /100000 habitantes, (75) situación que llama a una detección, notificación, atención y tratamiento oportuno de los casos y a trabajar en las acciones encaminadas a la prevención y el control.

En la revisión de la literatura se identifican factores de riesgo relacionados con la persistencia y severidad de las manifestaciones articulares como son la presencia de comorbilidades crónicas como la diabetes (56,57,61), y la hipertensión (57,61), así como también las edades extremas. Otros factores como haber presentado dolor severo en la fase aguda y el sobrepeso se han visto relacionados con la persistencia de los síntomas, (50), (61), (63), el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINES también se ha asociado con complicaciones de la enfermedad (57,72)

La infección por el virus chikungunya debe ser reconocida como un evento de importancia en salud pública que merece atención por su impacto en la salud y en la calidad de vida de las personas afectadas e inclusive puede desencadenar en complicaciones severas y hasta la muerte. A la fecha hay pautas generales de manejo tanto en la fase aguda como en la crónica, sin embargo no está sustentados en ensayos clínicos por lo que se hace necesario que se realicen para dar pautas eficientes para su manejo. Un adecuado diagnóstico y seguimiento de la enfermedad son esenciales para disminuir el impacto de las secuelas. De otro lado son necesarias fortalecer las medidas de prevención y control. En estos aspectos deben estar involucrados diferentes actores; la comunidad, el personal de salud como médicos, reumatólogos, fisioterapeutas, psicólogos y los entes a cargo de la vigilancia y las acciones en salud pública.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Chikungunya [Internet]. [citado 29 de enero de 2016]. Recuperado a partir de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs327/es/>
2. Arroyo M, Vilá LM. Rheumatic Manifestations in Patients with Chikungunya Infection. *P R Health Sci J*. 2015;34(2):71-7
3. Centers for Disease Control and Prevention. 2015 provisional data for the United States | Chikungunya virus | CDC [Internet]. [citado 29 de enero de 2016]. Recuperado a partir de: <http://www.cdc.gov/chikungunya/geo/united-states-2015.html>
4. Instituto Nacional de Salud. Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública. Boletín Epidemiológico Semanal. Semana epidemiológica número 52 de 2015 (27 dic. al 02 enero). Disponible en : <http://www.ins.gov.co>
5. Organización Panamericana de la Salud. Chikungunya: un nuevo virus en la región de las Américas [Internet]. [citado 4 de mayo de 2016]. Recuperado a partir de: http://www.paho.org/arg/index.php?option=com_content&view=article&id=1343:chikungunya-un-nuevo-virus-en-la-region-de-las-americas-
6. Petersen LR, Powers AM. Chikungunya: epidemiology. *F1000Res*. 2016;19;5.
7. Caglioti C, Lalle E, Castilletti C, Carletti F, Capobianchi MR, Bordi L. Chikungunya virus infection: an overview. *New Microbiol*. 2013;36(3):211-27
8. Nkoghe D, Kassa RF, Caron M, Grard G, Mombo I, Bikié B et al. Clinical forms of chikungunya in Gabon, 2010. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(2)
9. Soni A, Pandey KM, Ray P, Jayaram B. Genomes to hits in silico - a country path today, a highway tomorrow: a case study of chikungunya. *Curr Pharm Des*. 2013;19(26):4687-700
10. Kuo SC, Chen YJ, Wang YM, Tsui PY, Kuo MD, Wu TY, Lo SJ. Cell-based analysis of Chikungunya virus E1 protein in membrane fusion. *J Biomed Sci*. 2012; 19:44
11. Lo Presti, A, Cella E, Angeletti, S Ciccozzi M. Molecular epidemiology, evolution and phylogeny of Chikungunya virus: An updating review; *Infect Genet Evol*. 2016;41:270-278.

12. Taraphdar D, Chatterjee S. Molecular characterization of chikungunya virus circulating in urban and rural areas of West Bengal, India after its re-emergence in 2006. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2015;109(3):197-202
13. Universidad Nacional y Autónoma de México. Dengue y chikungunya - Recursos en Virología - UNAM [Internet]. [citado 5 de mayo de 2016]. Recuperado a partir de: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/virologia/dengue.html>
14. Hrnjakovi IB, Cvjetkovi D, Pati A, Nikoli N, Stefan Miki S, Milozevi V. Chikungunya . a serious threat for public health. *Med Pregl.* 2015 ;68(3-4):122-5
15. Weaver SC, Forrester NL. Chikungunya: Evolutionary history and recent epidemic spread. *Antiviral Res.* 2015;120:32-9.
16. Higgs S, Vanlandingham D. Chikungunya virus and its mosquito vectors. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2015;15(4):231-4
17. Dotters SK, Grace MR, Strauss RA, Chescheir N, Kuller JA. Chikungunya Fever: Obstetric Considerations on an Emerging Virus. *Obstet Gynecol Surv.* 2015;70(7):453-7
18. Simmons G, Brès V, Lu K, Liss NM, Brambilla DJ, Ryff KR et al. High Incidence of Chikungunya Virus and Frequency of Viremic Blood Donations during Epidemic, Puerto Rico, USA, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(7):1221-8
19. Chiu CY, Brès V, Yu G, Krysztof D, Naccache SN, Lee D et al. Genomic Assays for Identification of Chikungunya Virus in Blood Donors, Puerto Rico, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(8):1409-13.
20. Ngoagouni C, Kamgang B, Nakouné E, Paupy C, Kazanji M. Invasion of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) into central Africa: what consequences for emerging diseases?. *Parasit Vectors.* 2015; 8:191
21. Tomasello D, Schlagenhauf P. Chikungunya and dengue autochthonous cases in Europe, 2007-2012. *Travel Med Infect Dis.* 2013;11(5):2
22. Severson DW, Behura SK. Genome Investigations of Vector Competence in *Aedes aegypti* to Inform Novel Arbovirus Disease Control Approaches. *Insects.* 2016;7(4)
23. Bala S, Sathishkumar, R. Chikungunya infection: A potential re-emerging global threat. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2016; 9(10): 933. 937
24. Madariaga, M, Ticona, E, Resurrecion, C. Chikungunya: bending over the Americas and the rest of the world. *Braz J Infect Dis.* 2016;20(1):91-8.
25. Pybus OG, Tatem AJ, Lemey P. Virus evolution and transmission in an ever more connected world. *Proc Biol Sci.* 2015;22:282

26. Roth A, Hoy D, Horwood PF, Ropa B, Hancock T, Guillaumot L, et al. Preparedness for threat of chikungunya in the pacific. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(8)
27. Morrison, TE. Reemergence of chikungunya virus. *J Virol.* 2014;88(20):11644-7.
28. Cibrelus, L, Graham, B, Ramon, P, Repik, P, Yactayo and, S and the Chikungunya expert group. Chikungunya disease: gaps and opportunities in public health and research in the Americas. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015 Oct 16;90(42):571-6.
29. McSweegan E, Weaver SC, Lecuit M, Frieman M, Morrison TE, Hrynkow S. The Global Virus Network: Challenging chikungunya. *Antiviral Res.* 2015;120:147-52.
30. Instituto Nacional de Salud. PRO-R02.054 Versión 02 Vigilancia y Analisis del Riesgo en Salud Pública Protocolo de Vigilancia en Salud Publica Chikunguña. 2016. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Protocolos%20SIVIGILA/PRO%20Chikungunya.pdf>
31. Staples JE, Breiman RF, Powers AM. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. *Clin Infect Dis.* 2009;49(6):94
32. Broeckel R Haese N, Messaoudi I, Streblow DN. Nonhuman Primate Models of Chikungunya Virus Infection and Disease (CHIKV NHP Model); *Pathogens.* 2015 Sep; 4(3): 662. 681.
33. Asociación de Microbiología y Salud. Fiebre y virus Chikunguña | AMYS [Internet]. [citado 6 de mayo de 2016]. Recuperado a partir de: <http://www.microbiologiaysalud.org/noticias/fiebre-y-virus-chikunguna>
34. Morrison TE. Reemergence of chikungunya virus. *J Virol.* 2014 ;88(20):11644-7
35. Jaffar MC, Gasque P. Physiopathology of chronic arthritis following chikungunya infection in man. *Med Trop (Mars).* 2012;72
36. Tyler K. Emerging viral infections of the central nervous system: part 2. *Arch Neurol.* 2009;66(9):1065-74
37. Mardekian SK, Roberts AL. Diagnostic Options and Challenges for Dengue and Chikungunya Viruses. *Biomed Res Int.* 2015:834371
38. Parashar D, Cherian S. Antiviral perspectives for chikungunya virus. *Biomed Res Int.* 2014;2014:631642
39. Weaver S, Osorio J, Livengood JA, Chen R, Stinchcomb DT. Chikungunya virus and prospects for a vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 2012;11(9):1087-101
40. Ministerio de Salud y Protección Social. Anexo 4. Lineamientos para el manejo clínico de los pacientes con el virus chikungunya. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/Anexo>

%204%20Lineamientos%20%20para%20el%20manejo%20cl%C3%ADnico%20de
%20pacientes%20CHIKV%20%202014.

41. Pulmanusahakul R, Roytrakul S, Auewarakul P, Smith DR. Chikungunya in Southeast Asia: understanding the emergence and finding solutions. *Int J Infect Dis.* 2011;15(10):e671-6.

42. Johnson KN. The Impact of Wolbachia on Virus Infection in Mosquitoes. *Viruses.* 2015;7(11):5705-1

43. BurtFJ, Rolph MS, RulliNE, MahalingamS, HeiseMK. Chikungunya: a re-emerging virus. *Lancet* 2012; 379: 662. 71

44. Sepúlveda J, Vera OL, Trujillo K, Canseco LM, Sánchez A, Gómez O et al. Inflammatory biomarkers, disease activity index, and self-reported disability may be predictors of chronic arthritis after chikungunya infection: brief report. *Clin Rheumatol.* 2016;28

45. LoretoM, DíazC, GarridoL. Fiebre chikungunya. Manifestaciones reumáticas de una infección emergente en Europa. *Reumatol Clin.* 2015;11(3):161. 164

46. Lo Presti A, Cella E, AngelettiS, CiccozziM. Molecular epidemiology, evolution and phylogeny of Chikungunya virus: An updating review. *Infection, Genetics and Evolution* 2016; (41): 270. 278

47. 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(5):842-50

48. Bandyopadhyay B, Pramanik N, De R, Mukherjee D, Mukherjee H, Neogi DK, Hati AK. Chikungunya in west bengal, India. *Trop Doct.* 2009;39(1):59-60

49. Valampampil J, Chirakkarot S, Letha S, Jayakumar C, Gopinathan KM. Clinical profile of Chikungunya in infants. *Indian J Pediatr.* 2009;76(2):151-5

50. Padmakumar B, Jayan JB, Menon R, Kottarathara AJ. Clinical profile of chikungunya sequelae, association with obesity and rest during acute phase. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2010;41(1):85-91

51. Couturier E, Guillemin F, Mura M, Léon L, Virion JM, Letort MJ. Impaired quality of life after chikungunya virus infection: a 2-year follow-up study. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(7):1315-22

52. Villamil,W, Silvera,AL, Menco, A, Gonzalez A, Molinares,T, Barrios, M et al. Congenital Chikungunya Virus Infection in Sincelejo, Colombia: A Case Series. *J Trop Pediatr.* 2015;61(5):386-92.

53. Mahendradas P, Ranganna SK, Shetty R, Balu R, Narayana KM, Babu RB et al. Ocular manifestations associated with chikungunya. *Ophthalmology.* 2008;115(2):287-91

54. Pakran J, George M, Riyaz N, Arakkal R, George S, Rajan U et al. Purpuric macules with vesiculobullous lesions: a novel manifestation of Chikungunya. *Int J Dermatol*. 2011;50(1):61-9
55. Torres JR, Falleiros LH, Dueñas L, Pleitez J, Salgado DM, Castillo JB. Congenital and perinatal complications of chikungunya fever: a Latin American experience. *Int J Infect Dis*. 2016;51:85-88
56. Jean-Baptiste E, von Oettingen J, Larco P, Raphaël F, Larco NC, Cauvin MM. Chikungunya Virus Infection and Diabetes Mellitus: A Double Negative Impact. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;16-0320
57. 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 Réunion. *Epidemiol Infect*. 2009;137(4):534-41
58. Tournebize P, Charlin C, Lagrange M. Neurological manifestations in Chikungunya: about 23 cases collected in Reunion Island. *Rev Neurol (Paris)*. 2009;165(1):48-51
59. Rampal, Sharda M, Meena H. Neurological complications in Chikungunya fever. *J Assoc Physicians India*. 2007;55:765-9.
60. Rodriguez AJ, Gil AF, Ramírez V, Montoya CP, Acevedo WF, Bedoya JE et al. Post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism: results from a retrospective follow-up study of 283 adult and child cases in La Virginia, Risaralda, Colombia. *F1000Res*. 2016;16;5:36
61. Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, Renault P, Moscetti 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(3):e389
62. Bandyopadhyay D, Ghosh SK. Mucocutaneous features of Chikungunya fever: a study from an outbreak in West Bengal, India. *Int J Dermatol*. 2008;47(11):1148-52
63. Larrieu S, Pouderoux N, Pistone T, Filleul L, Receveur MC, Sissoko D. Factors associated with persistence of arthralgia among Chikungunya virus-infected travellers Padmakumar: report of 42 French cases. *J Clin Virol*. 2010;47(1):85-8
64. Gérardin P1, Fianu A, Malvy D, Mussard C, Boussaïd K, Rollot O et al. Perceived morbidity and community burden after a Chikungunya outbreak: the TELECHIK survey, a population-based cohort study. *BMC Med*. 2011;14;9:5
65. Soumahoro MK, Gérardin P, Boëlle PY, Perrau J, Fianu A, Pouchot J et al. Impact of Chikungunya virus infection on health status and quality of life: a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2009;11;4(11)

66. Mohan A. Chikungunya fever: clinical manifestations & management. *Indian J Med Res.* 2006;124(5):471-4
67. Suryawanshi SD, Dube AH, Khadse RK, Jalgaonkar SV, Sathe PS, Zawar SD et al. Clinical profile of chikungunya fever in patients in a tertiary care centre in Maharashtra, India. *Indian J Med Res.* 2009;129(4):438-41
68. Tandale, BV, Sathe, PS, Arankalle, VA, Wadia, RS, Kulkarni, R, Shah, SV et al. Systemic involvements and fatalities during Chikungunya epidemic in India, 2006. *J Clin Virol.* 2009;46(2):145-9
69. Lemant J, Boisson V, Winer A, Thibault L, André H, Tixier F et al. Serious acute chikungunya virus infection requiring intensive care during the Reunion Island outbreak in 2005-2006. *Crit Care Med.* 2008;36(9):2536-41
70. Barrera, A, Díaz, RD, Viniegra, A, Grajales, C, Dávila, J. Technical guidelines for the prevention and treatment of chikungunya fever. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53(1):102-19
71. Blettery M, Brunier L, Polomat K, Moinet F, Deligny C, Arfi S et al. Brief Report: Management of Chronic Post-Chikungunya Rheumatic Disease: The Martinican Experience. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(11):2817-2824
72. Méndez, N, Achach, JA, Basso, LM, Quiñones, YB, Gómez, S. Septic shock secondary to non-congenital chikungunya fever in a young infant: A clinical case. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(2):143-7
73. Ganesan K, Diwan A, Shankar SK, Desai SB, Sainani GS, Katrak SM. Chikungunya encephalomyeloradiculitis: report of 2 cases with neuroimaging and 1 case with autopsy findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(9):1636-7
74. Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=readall&cid=5932&Itemid=40931&lang=es
75. Cardona, JA, Villamil, WE, Jimenez, CE, Castañeda, DM, Rodríguez, AJ. Estimating the burden of disease and the economic cost attributable to chikungunya, Colombia, 2014. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2015;109(12):793-802