

Infección por el virus del Chikungunya

Chikungunya virus infection

BERTA NELLY RESTREPO JARAMILLO¹

Forma de citar: Restrepo-Jaramillo BN. Infección por el virus del Chikungunya. Rev CES Med. 2014; 28(2):313-323

RESUMEN

El virus *Chikungunya* es un arbovirus re-emergente de amplia expansión en la última década, pertenece al género *Alfavirus*, familia *Togaviridae*. Los vectores responsables de su transmisión son *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, las mismas especies que transmiten el virus del dengue. La infección por este virus causa fiebre de aparición abrupta, dolor de espalda, mialgias, cefalea y brote, pero la característica predominante es la presencia de poliartralgias, con compromiso de pequeñas y grandes articulaciones, que pueden llegar a ser incapacitante y en algunos casos puede durar por varios años. *Chikungunya* fue aislado por primera vez en humanos en Tanzania, en 1952, pero desde el 2005 re-emerge con importantes brotes en países de África, Asia, el Océano Índico y Europa. A finales del 2013, se notificaron los primeros casos de transmisión autóctona de este virus en Las Américas. El brote se inició en las islas del Caribe y de allí se dispersó a otros países de la región, incluido Colombia. Este artículo contiene diferentes aspectos de esta enfermedad para que el personal de salud pueda brindar un diagnóstico oportuno y un manejo adecuado a los pacientes con infección por el virus *Chikungunya*.

PALABRAS CLAVE

Chikungunya
Transmisión

¹ MD, MsC en Epidemiología. Instituto Colombiano de Medicina Tropical-Universidad CES. brestrepo@ces.edu.co.

Recibido en: octubre 14 de 2014. **Revisado en:** octubre 17 de 2014. **Aceptado en:** octubre 20 de 2014



Epidemiología

Signos y síntomas

ABSTRACT

Chikungunya virus is a re-emerging arbovirus widely distributed in the last decade. The virus belongs to the genus *Alphavirus*, family *Togaviridae*. The vectors responsible of the transmission are *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*, the same species that transmit dengue virus. Infection with this virus causes abrupt onset of fever, back pain, myalgia, headache and rash, but the dominant characteristic is the presence of polyarthralgia, with involvement of small and large joints, which can become disabling and in some cases may last for several years. Chikungunya was first isolated in humans, in Tanzania, in 1952, but since 2005 reemerges with important outbreaks in countries of Africa, Asia, Indian Ocean and Europe. In late 2013, the first cases of local transmission of this virus were reported in the Americas. The outbreak began in the Caribbean Islands and from there has spread to other countries in the region, including Colombia. This article is contains different aspects about of this disease for that health workers can provide opportune diagnosis and appropriate management to the patients with chikungunya virus infection.

KEY WORDS

Chikungunya

Transmission

Epidemiology

signs and symptoms

INTRODUCCIÓN

Chikungunya es una enfermedad febril viral, transmitida por picadura de mosquitos del gé-

nero *Aedes*. La palabra Chikungunya, proviene del makonde, un lenguaje hablado en el sur de Tanzania y significa "hombre encorvado o retorcido", otros lo traducen "el que se inclina hacia arriba", por la posición antálgica de los pacientes debido al dolor en las articulaciones (1,2).

El virus

El virus del Chikungunya es conocido como un virus artrtogénico, pertenece al género *Alfavirus*, familia *Togaviridae* (3-5). Es un virus con un genoma ARN de polaridad positiva, de aproximadamente 11,5 kb de longitud que codifica para cinco proteínas estructurales que componen la partícula viral madura (6,7). También codifica para cuatro proteínas no estructurales (nsP1e4) implicadas en la replicación viral. Se han identificado tres linajes del virus del Chikungunya: ECSA (Este, Central y Sur África), África occidental y Asiático. La anterior subdivisión está basada en las secuencias de genes de la proteína E1 de la envoltura (E1gp) (4).

Ciclo de transmisión vectorial

Existen dos ciclos de transmisión del virus del Chikungunya: selvático y urbano. El primero ocurre en África y probablemente compromete mosquitos arbóreos del género *Aedes* como vectores y primates no humanos como reservorios. Esta forma de transmisión puede producir casos esporádicos en poblaciones cercanas a la selva (8). El ciclo urbano es endemo/epidémico y los vectores involucrados son *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, en donde la distribución del virus sigue la distribución del vector de las zonas urbanas de países tropicales, subtropicales y en la actualidad de países de climas templados.

Otras vías de transmisión

En el periodo cercano al parto o intraparto puede haber transmisión vertical en el 48,7 % de las gestantes con infección por virus del Chikungunya (9-13) y está asociada a enfermedad neonatal grave. En etapas tempranas del embarazo es poco frecuente y puede ser causa de abortos (14).

Aunque son escasos los reportes de transmisión por transfusión sanguínea, no se descarta este tipo de transmisión durante periodos epidémicos (13,15). Hasta el momento no se han descrito casos de infección por trasplante de órganos, sin embargo virus del Chikungunya puede infectar la córnea humana y por lo tanto podría transmitirse por vía ocular durante su trasplante (16).

Los vectores

Los vectores de virus del Chikungunya pertenecen al género *Aedes* (Diptera: Culicidae). Su distribución ocurre en países tropicales y subtropicales y recientemente se ha encontrado en países templados. *Aedes aegypti* es un mosquito antropofílico, se reproduce en criaderos artificiales, aunque también puede reproducirse en criaderos naturales. Por su parte, *Ae. albopictus*, es antropofílico y zoofílico, se reproduce en criaderos artificiales y naturales (17).

En ambas especies la hembra tiene hábitos de alimentación diurna, con mayor intensidad en las primeras horas de la mañana y las últimas de la tarde. Hay evidencia experimental de transmisión vertical del genotipo ECSA del virus del Chikungunya en *Aedes aegypti* (18), mientras que en *Aedes albopictus* no hay consenso frente a la transmisión vertical (19,20). Es necesario estudios que confirmen este hallazgo, como también la importancia epidemiológica de la transmisión vertical del virus en mosquitos.

Inmunopatogénesis

Una vez el mosquito infectado inocula el virus, este comienza su reproducción en macrófagos, fibroblastos y células endoteliales de la dermis, de ahí pasa a los ganglios linfáticos, y luego al sistema circulatorio, desde donde puede diseminarse a hígado, músculo, articulaciones y cerebro. En estos tejidos hay una marcada infiltración de células mononucleares incluidos macrófagos (4).

La respuesta inmunológica innata es la primera barrera con producción mediadores proinfla-

matorios con interferón alfa a la cabeza (21,22). Otros mediadores inmunológicos como interleucina (IL), IL-4, IL-10 e INF-gama producidos por los linfocitos T CD8+ y T CD4+, estarían también involucrados en la fase aguda y tardía de la infección respectivamente, mostrando la participación de la inmunidad adaptativa en esta infección (22).

La infección por virus del Chikungunya parece inducir inmunidad protectora de larga duración. Sin embargo estudios serológicos indican que entre 3 y 28 % de las personas con anticuerpos para el virus tienen infecciones asintomáticas (13).

La forma típica de la enfermedad es el compromiso del músculo esquelético, las articulaciones y la piel. Estudios de la infección en ratones, han demostrado la presencia del virus en el epimisio del músculo esquelético, en inserciones de las vainas tendinosas de los músculos, en el tejido conjuntivo localizado debajo de la pared sinovial de las articulaciones y en la dermis profunda. En todos estos tejidos la célula diana principal es el fibroblasto. Fueron observados hallazgos semejantes en muestras de biopsia de músculo, articulación y piel en pacientes humanos infectados con virus del Chikungunya (16).

Una complicación no típica de esta enfermedad es el compromiso del sistema nervioso central. Se ha demostrado la presencia del virus y de anticuerpos IgM en el sistema nervioso central en pacientes humanos con virus del Chikungunya (23,24) y en forma experimental en ratones (16). En este modelo animal fue detectado el virus en las células primarias de los plexos coroideos, meninges y en los espacios de Virchow-Robin (16).

Se describen a continuación algunos de los mecanismos que han sido postulados acerca de la patogénesis de las manifestaciones articulares crónicas y del compromiso del sistema nervioso central durante la infección por virus del Chikungunya.

Se ha propuesto que la cronicidad de los síntomas articulares en pacientes con infección por

este virus esté asociada a la persistencia del virus en las articulaciones, lo que puede conducir a la inflamación crónica de las mismas (5). De otro lado, tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa se han relacionado con la cronicidad de los síntomas articulares o con el compromiso del sistema nervioso central. En ratones, la supresión de la señalización del sistema de INF tipo I se asocia a cargas virales más elevadas, enfermedad articular severa y compromiso del sistema nervioso central (16). Hallazgos similares se han observado en neonatos humanos y en pacientes adultos con enfermedad severa (16).

En ratones con supresión de la actividad de las células T, se asoció a niveles virales más elevados en una variedad de tejidos y la persistencia de la infección (25). La expresión de miR-146a durante la infección por virus del Chikungunya puede disminuir la regulación de TRAF6, IRAK1, IRAK2 que conduce a la replicación del CHIKV en fibroblastos sinoviales humanos (5).

Sin embargo, a la fecha, no hay un consenso sobre los procesos de la inmunopatogénesis de la infección por virus del Chikungunya, como tampoco sobre los mecanismos de la persistencia de la infección crónica articular y del compromiso del sistema nervioso central y de otros órganos en los pacientes con infección por el virus. Por lo tanto, es necesario realizar estudios posteriores de respuesta inmunológica, patogénesis y genética en pacientes que permitan dilucidar estos mecanismos, información que es necesaria para futuros tratamientos y desarrollo de vacunas.

EPIDEMIOLOGÍA

El virus Chikungunya fue aislado por primera vez en 1952 en Tanzania, África, con aparición de brotes esporádicos en humanos. Posteriormente, se dispersa a algunos países del Asia. En estos países se presentaron brotes urbanos de

alguna magnitud en la década de los 60's y principios de los 70's (13).

Después de un silencio epidemiológico de aproximadamente tres décadas, interrumpido por brotes menores y esporádicos, la enfermedad re-emerge ampliando el número de lugares afectados, la intensidad de las epidemias y en algunas regiones la severidad. En el 2004, después de un brote en África, la enfermedad se extiende a islas del suroeste del Océano Índico, el Pacífico y el sudeste de Asia. Más de un millón de casos se notificaron en estos países entre 2005 y 2006. (26), con tasas de ataque que oscilaron entre 38 % y 63 % (27).

En la isla La Reunión, en el Océano Índico, el 40 % de la población estuvo afectada. Se notificaron 260 000 casos y fallecieron 237 personas (28). Fue la primera vez, en la historia de esta enfermedad, que se reportan casos severos y fatales.

Países de clima templado como Italia, también notificaron casos de transmisión autóctona de virus del Chikungunya en el 2007. Al parecer, un viajero procedente de India, durante su periodo virémico introdujo la infección. El total de casos sospechosos de infección por virus del Chikungunya fue de 292 (29).

Aedes albopictus fue el vector más importante en los brotes de la isla La Reunión en el Océano Índico, de algunas partes de la India, en el sudeste de Asia y en Italia (10, 29). En Yemen, país de la región del Mediterráneo oriental, presentó en el 2010 un brote de aproximadamente 15 000 casos sospechosos de virus del Chikungunya, en el que fallecieron 104 personas, siendo *Ae. aegypti* el vector implicado (30).

A finales del 2013 se notificaron los primeros casos de transmisión autóctona de virus del Chikungunya en la isla caribeña de San Martín, en el hemisferio occidental. Casi once meses después, la infección se ha dispersado a 45 países de América, en donde un total de 748 403 casos sospechosos se han notificado a la Orga-

nización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. De estos, el 95 % proceden de la región del Caribe latino. La confirmación se ha hecho en 11 549 del total de casos. De los 141 pacientes que han fallecido, 140 proceden del Caribe latino (31).

En Colombia, los primeros cuatro casos de virus del Chikungunya se notificaron en septiembre del 2014 en el municipio de Mahates, departamento de Bolívar y a menos de dos meses, se han notificado al Instituto Nacional de Salud, 10 015 casos sospechosos en 24 entidades territoriales, de los cuales se han confirmado 175. La región Caribe, es la más afectada con casi el 98 % de los casos. (32).

Es de esperar que la epidemia continúe y sea de gran magnitud. En el país, *Ae. aegypti* ocupa aproximadamente el 80 % del territorio en áreas ubicadas entre 0 y 2 200 msnm, donde habitan aproximadamente 23 millones de personas (33), quienes son susceptibles a la infección por virus del Chikungunya.

Aunque la enfermedad existe hace aproximadamente 500 años y fue identificada en humanos en 1952, fue solo después de 2005 que la intensidad y la expansión de los brotes fue mayor. Un factor que contribuyó a este suceso fue la sustitución de un aminoácido en el gen de proteína de envoltura E1. Esta mutación denominada A226V facilitó la adaptación del virus en el vector *Aedes albopictus* (4). Otro factor que ha contribuido a su dispersión son los viajes de personas en fase virémica a países no endémicos y con amplia distribución de los vectores. Los brotes causados por esta enfermedad tienen repercusión sobre la morbilidad de las personas y los servicios de salud, porque se sobrecarga la capacidad de respuesta con graves consecuencias económicas.

CLÍNICA

El período de incubación es de tres a siete días (rango: 2-12 días). Entre 72 y 97 % de las perso-

nas infectadas desarrollan enfermedad sintomática (13). La infección por virus del Chikungunya puede causar enfermedad *aguda, subaguda y crónica* (34). En la enfermedad aguda los signos y síntomas se inician de forma abrupta con fiebre alta y dolor articular severo. La frecuencia de estos síntomas puede estar entre 85 a 100 % para la fiebre, y entre 90 y 98 % para el dolor articular (6,28,30,35).

La fiebre puede ser bifásica. Las poliartalgias son las características primordiales de esta enfermedad y compromete principalmente pequeñas articulaciones como falanges de manos y de pies, con 84 y 76,5 %, respectivamente; tobillos, 81,2 %, y, aunque en menor proporción, también están comprometidas grandes articulaciones como rodillas (64,3 %), hombros (53,5 %), talones (49,8 %) y codos (36,6 %) (28). Otros autores coinciden con esta distribución y señalan, además, que es bilateral (35). Las artralgias pueden llegar a ser incapacitantes por el dolor que produce, aunque rara vez afectan a los niños.

Otros síntomas que presentan los pacientes son cefalea, astenia, mialgia, trastornos digestivos como náuseas, vómitos (28,30,35), edema facial y de articulaciones, con mayor frecuencia en los tobillos y los dedos de las manos (28). Hay signos dermatológicos que pueden variar entre 28 y 82 % (28,30,35), diferencias que pueden corresponder al número y tipo de pacientes (ambulatorios y hospitalizados).

Entre el segundo y quinto día del inicio de la enfermedad se presenta un brote maculo-papular pruriginoso localizado en tronco y extremidades, que también puede afectar palmas y plantas (34). Se han descrito otras lesiones vesiculares, descamativas, ulcerosas y lesiones de vasculitis (13). Algunos pacientes presentan signos hemorrágicos como gingivorragia, sangrado nasal; o síntomas respiratorios como tos y disnea y conjuntivitis (28).

Los hallazgos de laboratorio muestran valores normales o moderadamente elevados de eritro-

sedimentación y proteína C reactiva. Se presenta linfopenia en el 94 % de los pacientes, trombocitopenia en 33 % y las pruebas de función hepática pueden estar alteradas -ALT y AST en el 14 % y en el 28 % de los pacientes, respectivamente (35). La duración de esta fase es de 3 a 10 días.

La enfermedad subaguda y crónica está determinada por la persistencia de la artritis. La enfermedad evoluciona hacia la recuperación total en el 34,4 % de casos, a una recaída en 55,6 %, o a una forma crónica en el 10 % de los pacientes. Las recaídas aparecen a las cuatro semanas de la infección primaria y pueden durar en promedio 3,8 semanas. En las mujeres este promedio es mayor. La frecuencia de las recaídas y el promedio de su duración aumentan con la edad, siendo nula en los menores de cinco años (28). La persistencia de las artralgiás se ha observado en mayores de 40 años, con antecedente de artrosis, hipertensión arterial y con la intensidad del dolor al inicio de la enfermedad (36).

La infección por virus del Chikungunya no es considerada una enfermedad letal. Sin embargo, se han descrito manifestaciones clínicas atípicas con daño de órganos que pueden complicar la evolución del paciente. El compromiso del sistema nervioso central se manifiesta como meningoencefalitis, encefalitis, mielomeningoencefalitis, convulsiones, síndrome de Guillan-Barré, trastorno motor, síndrome cerebeloso, accidente cerebrovascular, mioclonías, encefalitis desmielinizante (37-39) entre otros.

En la revisión hecha por Rajapakse *et al.*, se reporta compromiso del sistema nervioso central, cardiovascular, renal, ocular y piel. La infección por virus del Chikungunya también puede transcurrir con insuficiencia cardíaca, arritmias, infarto del miocardio, miocarditis, y pericarditis; sin embargo, se han relacionado con enfermedad cardíaca de base. La falla aguda renal y nefritis pueden manifestarse durante la infección (37).

El compromiso ocular es otra complicación que se manifiesta como neuritis retrobulbar,

iridociclitis, uveítis o neurorretinitis. Las manifestaciones en piel se presentan como cambios en la pigmentación, úlceras aftosas intertriginosas o dermatosis ampollosa. Las erupciones vesículo-ampollosas generalizadas, aunque raras, se presenta en recién nacidos (37,40,41) También hay reporte de ulceración del pene y el escroto y han sido descritas hepatitis, pancreatitis y problemas respiratorios como neumonía y falla respiratoria (42).

Aunque durante una epidemia la población joven es la de mayor riesgo de infección, es más frecuente en los pacientes mayores de 40 años (30) y está también relacionada con co-morbilidad como hipertensión y afecciones respiratorias o cardíacas.

La mitad de los neonatos infectados por transmisión vertical presentan manifestaciones clínicas severas: son comunes síntomas como fiebre, dolor, falta de apetito erupción, edema de articulaciones distales y hemorragias. La manifestación atípica más frecuente es la encefalitis: hasta en 90 % y en algunos casos puede evolucionar a discapacidad permanente (43). La trombocitopenia se presenta en 89 % de los casos. La mitad de los neonatos presentan enfermedad severa. Las manifestaciones en la piel como erupción maculopapular y vesículas también se manifiestan (9).

TRATAMIENTO Y MANEJO DE LOS CASOS

Hasta la fecha no existe un tratamiento específico ni una vacuna disponible para su prevención. Algunos ensayos realizados con drogas como antivirales, interferones y corticosteroides no han arrojado datos concluyentes para el tratamiento de esta infección (13), por lo tanto el manejo es sintomático. La fiebre debe ser controlada con acetaminofén. Si persiste dolor articular después del séptimo día, deben sumi-

nistrarse antiinflamatorios no esteroideos. Se recomienda reposo y una adecuada hidratación. Los pacientes que requieren mayor vigilancia y que deben ser atendidos en hospitales de segundo y tercer nivel son aquellos con co-morbilidad; embarazada en periodo previo al parto con sospecha de infección; pacientes con manifestaciones atípicas; en quien tiene signos de alarma; recién nacidos con o sin síntomas y de madres virémicas durante el parto o en los últimos cuatro días antes del parto; menores de un año sospechosos con co-morbilidad; casos sospechosos con manifestaciones atípicas que requieran especialistas y embarazadas sospechosas en labor de parto (44).

DIAGNÓSTICO

Se realiza con base a los signos y síntomas clínicos y el nexa epidemiológico y se confirma por criterios de laboratorio. Según la Organización Panamericana de la Salud (34) un caso sospechoso es un paciente con fiebre mayor de 38 °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. Por su parte, un caso confirmado es un caso sospechoso con cualquier prueba específica para el virus del Chikungunya (aislamiento viral, RT-PCR, IgM, o aumento de cuatro veces en el título de anticuerpos específicos para Chikungunya en muestras pareadas) (34).

El Instituto Nacional de Salud de Colombia incluye otra definición de caso confirmado por clínica: paciente con fiebre mayor de 38 °C, artralgia grave o artritis de comienzo agudo y brote; síntomas que no se explican por otras condiciones médicas, y que resida en un municipio en donde se haya declarado situación de brote (45).

El diagnóstico de laboratorio se hace mediante la detección del virus, del ARN viral y de anticuerpos específicos. Durante la fase aguda de la infección, es decir hasta ocho días después de

la fecha de inicio de síntomas, se puede realizar aislamiento viral y RT-PCR (por sus siglas en inglés de *reverse transcriptasa polymerase chain reaction*).

En este período las infecciones por virus del Chikungunya cursan con elevados niveles de viremia que suelen durar cuatro a seis días y perdurar el día 12 del inicio de síntomas (13). Las pruebas serológicas para la detección de anticuerpos IgM o IgG se realizan en muestras recolectadas en la fase aguda, es decir entre el sexto y octavo día del inicio de la enfermedad y en la fase convaleciente, es decir entre el día ocho y el 14 del inicio de síntomas (45).

Los diagnósticos diferenciales incluyen las enfermedades infecciosas prevalentes en la zona donde está circulando el virus del Chikungunya. En Colombia las principales enfermedades infecciosas con sintomatología semejante son dengue, leptospirosis, malaria y enfermedades exantemáticas.

Algunas diferencias entre la infección por virus del Chikungunya y la infección por dengue son: frecuencia más elevada de artralgias, brote, temperatura y linfopenia más elevada en la primera y, mialgias, manifestaciones hemorrágicas, signos de extravasación plasmática, leucopenia y trombocitopenia, en la segunda. (13). Otras enfermedades con manifestaciones articulares como artritis reumatoidea, artritis pos-infecciosa, también deben considerarse como diagnósticos diferenciales (40). En el caso de complicaciones neurológicas por virus del Chikungunya, otros agentes infecciosos pueden desviar el diagnóstico de esta infección.

MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL

Las medidas de prevención de los brotes de virus del Chikungunya están orientadas, en primer lugar, al control del vector, aunque abarcar el extenso territorio que los vectores ocupan no

es viable. La detección temprana de los brotes en zonas sin transmisión podría ser identificada mediante la vigilancia centinela de la enfermedad febril aguda, que debe ser integrada con la información entomológica y de laboratorio. Esta medida permite identificar los puntos críticos donde se deba implementar las intervenciones para el control de vectores y la adecuación de los servicios (30).

CONCLUSIONES

La expansión de la enfermedad causada por el virus del Chikungunya en Las Américas es un nuevo reto clínico, social, económico e investigativo que requiere de la adecuación y organización de los servicios de salud, la forma de predecir los brotes y la forma de enfrentarlos. En este contexto el personal de salud es clave para la adecuada atención de los pacientes y para la detección oportuna de casos. También la población general tiene un rol importante para asumir las medidas de control del vector y el autocuidado, igualmente las diferentes profesiones y estamentos son primordiales para el control de la expansión de esta infección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bettadapura J, Herrero LJ, Taylor A, Mahalingam S. Approaches to the treatment of disease induced by chikungunya virus. *Indian J Med Res.* 2013; 138:762-65.
2. Mason PJ, Hadow AJ. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53; an additional note on Chikungunya virus isolations and serum antibodies. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1957; 51:238-304.
3. Calisher CH, Shope RE, Brandt W, Casals J, Karabatsos N, *et al.* Proposed antigenic classification of registered arboviruses I. *Togaviridae*, Alphavirus. *Intervirology* 1980; 14: 229-232. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Proposed+antigenic+classification+of>
4. Caglioti C, Lalle E, Castilletti C, Carletti F, Capobianchi MR, Bordi L. Chikungunya virus infection: an overview. *New Microbiol.* 2013; 36:211-27.
5. Selvamani SP, Mishra R, Singh SK. Chikungunya virus exploits miR-146a to regulate NF- κ B pathway in human synovial fibroblasts *PLoS One.* 2014; 9(8):e103624. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chikungunya+virus+exploits+miR->
6. Nkoghe D, Kassa RF, Caron M, Gard G, Mombo I, Bikié B, Paupy C *et al.* Clinical forms of chikungunya in Gabon, 2010. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012; 6(2):e1517. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clinical+forms+of+chikungunya+in+Gabon%2C+2010>
7. Jose J, Snyder JE, Kuhn RJ. A structural and functional perspective of alphavirus replication and assembly. *Future Microbiol.* 2009; 4(7):837-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=A+structural+and+functional+perspective+of+alphavirus+replication+and+assembly>.
8. Chhabra M, Mittal V, Bhattacharya D, Rana U, Lal S. Chikungunya fever: a re-emerging viral infection. *Indian J Med Microbiol.* 2008; 26(1):5-12.
9. Gérardin P, Barau G, Michault A, Bintner M, Randrianaivo H, Choker G *et al.* Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Réunion. *PLoS Med* 2008; 5(3):e60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18351797doi>.
10. Fritel X, Rollot O, Gérardin P, Gauzere BA, Bideault J, Lagarde L *et al.* Chikungunya-Me-

- re-Enfant Team. Chikungunya virus infection during pregnancy, Reunion, France, 2006. *Emerg Infect Dis.* 2010; 16(3):418-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chikungunya+virus+infection+during+pregnancy> %2C+Reunion %2C+France %2C+2006
11. Lenglet Y, Barau G, Robillard PY, Randrianai-vo H, Michault A, Bouveret A *et al.* Chikungunya infection in pregnancy: Evidence for intrauterine infection in pregnant women and vertical transmission in the parturient. Survey of the Reunion Island outbreak. *J Gynecol Obstet Biol Reprod. (Paris)* 2006; 35(6):578-83.
 12. Shrivastava A, Waqar Beg M, Gujrati C, Gopalan N, Rao PV. Management of a vertically transmitted neonatal Chikungunya thrombocytopenia. *Indian J Pediatr.* 2011; 78(8):1008-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Management+of+a+vertically+transmitted+neonatal+Chikungunya+a+thrombocytopenia>.doi: 10.1007/s12098-011-0371-7.
 13. Staples JE, Fischer M. Chikungunya virus in the Americas--what a vectorborne pathogen can do. *N Engl J Med* 2014; 371(10):887-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Americas>--
 14. Touret Y, Randrianaivo H, Michault A, Schuffenecker I, Kauffmann E, Lenglet Y *et al.* Early maternal-fetal transmission of the Chikungunya virus. *Presse Med* 2006; 35(11 Pt 1):1656-8.
 15. Gan VC, Leo YS. Current epidemiology and clinical practice in arboviral infections - implications on blood supply in South-East Asia. *ISBT Sci Ser.* 2014; 9(1):262-67. Epub 2014 Jul 28.
 16. Couderc T, Lecuit M. Focus on Chikungunya pathophysiology in human and animal models. *Microbes Infect.* 2009; 11(14-15): 1197-205.
 17. Raharimalala FN, Ravaomanarivo LH, Ravelonandro P, Rafarasoana LS, Zouache K, Tran-Van V, *et al.* Biogeography of the two major arbovirus mosquito vectors, *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. (Diptera, Culicidae), in Madagascar. *Parasit Vectors* 2012; 5:56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Biogeography+of+the+two+maj+arbovirus+mosquito+vectors> %2C+Aedes+aegypti+and+Aedesalbopictus+(Diptera %2C+Culicidae) %2C+in+Madagdoi: 10.1186/1756-3305-5-56.
 18. Agarwal A, Dash PK, Singh AK, Sharma S, Gopalan N, Rao PV, Parida MM *et al.* Evidence of experimental vertical transmission of emerging novel ECSA genotype of Chikungunya Virus in *Aedes aegypti*. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8(7):e2990.
 19. Bellini R, Medici A, Calzolari M, Bonilauri P, Cavrini F, Sambri V, *et al.* Impact of Chikungunya virus on *Aedes albopictus* females and possibility of vertical transmission using the actors of the 2007 outbreak in Italy. *PLoS One.* 2012; 7(2):e28360. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Impact+of+Chikungunya+virus+on+Aedes+albopictus+females+and+possibility+of+vertical+transmission+using+the+actors+of+the+2007+outbreak+in+Italy>.doi: 10.1371/journal.pone.0028360.
 20. Vazeille M, Mousson L, Failloux AB. Failure to demonstrate experimental vertical transmission of the epidemic strain of Chikungunya virus in *Aedes albopictus* from La Réunion Island, Indian Ocean. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009; 104(4):632-5.
 21. Sourisseau M, Schilte C, Casartelli N, Trouillet C, Guivel-Benhassine F, Rudnicka D, *et al.* Characterization of reemerging chikungunya virus. *PLoS Pathog* 2007; 3(6):e89.



22. Wauquier N, Becquart P, Nkoghe D, Padilla C, Ndjoyi-Mbiguino A, Leroy EM. The acute phase of Chikungunya virus infection in humans is associated with strong innate immunity and T CD8 cell activation. *J Infect Dis* 2011; 204(1):115-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+acute+phase+of+Chikungunya+virus+infection+in+humans+is+associated+with+strong+innate+immunity+and+T+CD8+cell+activation>.doi: 10.1093/infdis/jiq006.
23. Kumar JS, Parida M, Lakshmana Rao PV. Development & evaluation of biotinylated DNA probe for clinical diagnosis of chikungunya infection in patients' acute phase serum & CSF samples. *Indian J Med Res* 2013; 138:117-24.
24. Chusri S, Siripaitoon P, Hirunpat S, Silpapojakul K. Case reports of neuro-Chikungunya in southern Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2011; 85(2):386-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Case+reports+of+neuro-Chikungunya+in+southern+Thailand>.
25. Hawman DW, Stoermer KA, Montgomery SA, Pal P, Oko L, Diamond MS, *et al.* Chronic joint disease caused by persistent Chikungunya virus infection is controlled by the adaptive immune response. *J Virol* 2013; 87(24):13878-88. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chronic+joint+disease+caused+by+persistent+Chikungunya+virus+infection+is+controlled+by+the+adaptive+immune+response>.doi: 10.1128/JVI.02666-13. Epub 2013 Oct 16.
26. Morrison TE. Reemergence of Chikungunya Virus. *J Virol*. 2014; 88(20):11644-47.
27. OPS/CDC. Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus Chikungunya en las Américas. [Consultado: octubre 10 de 2014]. Disponible en http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/CHIKV_Spanish.pdf
28. Staikowsky F, Le Roux K, Schuffenecker I, Laurent P, Grivard P, Develay A *et al.* Retrospective survey of Chikungunya disease in Réunion Island hospital staff. *Epidemiol Infect* 2008; 136(2):196-06.
29. Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli AC, Panning M *et al.* Infection with Chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet* 2007; 370(9602):1840-6.
30. Malik MR, Mnzava A, Mohared E, Zayed A, Al Kohlani A, Thabet AA *et al.* Chikungunya outbreak in Al-Hudaydah, Yemen, 2011: epidemiological characterization and key lessons learned for early detection and control. *J Epidemiol Glob Health* 2014; 4(3):203-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chikungunya+outbreak+in+Al->
31. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Número de casos reportados de Chikungunya en países o territorios de Las Américas 2013-2014. Semana Epidemiológica 41. [Consultado: octubre 12 de 2014]. Disponible en [file:///C:/Documents %20and %20Settings/Usuario/Mis %20documentos/Downloads/2014-oct-03-cha-CHIKV-authoch-imported-cases-ew-40.pdf](file:///C:/Documents%20and%20Settings/Usuario/Mis%20documentos/Downloads/2014-oct-03-cha-CHIKV-authoch-imported-cases-ew-40.pdf)
32. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico. Evento prioritario. Chikunguya. Boletín Diario No. 21. [Consultado: Octubre 12 de 2014]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Lo-que-debes-saber-sobre-la-fiebre-Chikungunya.aspx#.VDqnkWd5OE4>
33. Padilla JC, Rojas DP, Sáenz-Gómez R. Dengue en Colombia. Epidemiología de la reemergencia a la hiperendemia. Bogotá: Guías de Impresión Ltda; 2012.
34. OPS/CDC, Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus Chikungunya

- en Las Américas. [Consultado: octubre 12 de 2014]. Disponible en: <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/22081>
35. Thiberville SD, Boisson V, Gaudart J, Simon F, Flahault A, de Lamballerie X. Chikungunya fever: clinical and virological investigation of outpatients on Reunion Island, South-West Indian Ocean. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7(1):e2004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chikungunya+fever>
 36. Dupuis-Maguiraga L, Noret M, Brun S, Le Grand R, Gras G, Roques P. Chikungunya disease: infection-associated markers from the acute to the chronic phase of arbovirus-induced arthralgia. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6(3):e1446. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chikungunya+disease%3A+infection->.
 37. Rajapakse S, Rodrigo C, Rajapakse A. Atypical manifestations of chikungunya infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010; 104(2): 89-96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19716149>doi: 10.1016/j.trstmh.2009.07.031.
 38. Kalita J, Kumar P, Misra UK. Stimulus-sensitive myoclonus and cerebellar ataxia following chikungunya meningoencephalitis. *Infection* 2013; 41(3):727-9. doi: 10.1007/s15010-013-0406-2.
 39. Pellot AS, Alessandri JL, Robin S, Sampéris S, Attali T, Brayer C, *et al*. Severe forms of Chikungunya virus infection in a pediatric intensive care unit on Reunion Island. *Med Trop (Mars)* 2012; 72 Spec No:88-93.
 40. Menn PR, C K, Sankar J, Gopinathan KM, Mohan G. A child with serious Chikungunya virus (CHIKV) infection requiring intensive care, after an outbreak. *Indian J Pediatric* 2010; 77(11):1326-8. doi: 10.1007/s12098-010-0174-2.
 41. Seetharam KA, Sridevi K, Vidyasagar P. Cutaneous manifestations of Chikungunya fever. *Indian Pediatr*. 2012; 49(1):51-3..
 42. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, *et al*. Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Reunion. *Epidemiol Infect*. 2009; 137:534-41.
 43. Shenoy S, Pradeep GC. Neurodevelopmental outcome of neonates with vertically transmitted Chikungunya fever with encephalopathy. *Indian Pediatr*. 2012; 49(3):238-40.
 44. Ministerio de Salud Pública, República Dominicana. Guía de manejo clínico para la infección por el virus chikungunya (CHIKV). [Consultado: octubre 10 de 2014]. Disponible en: http://www1.paho.org/dor/images/stories/archivos/chikungunya/guia_chikv2.pdf?ua=1&ua=1
 45. Instituto Nacional de Salud/Ministerio de Salud. Lineamientos de vigilancia en salud pública, entomológica y de laboratorio en transmisión autóctona del virus chikungunya en Colombia fase II. [Consultado: Octubre 12 de 2014]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/Noticias/Chikungunya/Lineamientos%20de%20vigilancia%20chikungunya%202014.pdf>

