

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA

**IDENTIFICAR LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS
DE LA FORMA AGUDA Y CRÓNICA DE LA
ENFERMEDAD DEL CHIKUNGUNYA**

JESÚS ARANGO CALDERÓN

SAN JOSÉ, COSTA RICA, ENERO, 2017

Contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCION.....	14
Planteamiento del problema.....	14
Objetivos.....	16
Justificación.....	16
Antecedentes.....	20
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL.....	27
Epidemiología.....	29
Ciclo de vida.....	31
Fisiopatología.....	32
Factores de riesgo.....	39
Manifestaciones clínicas.....	41
Diagnóstico.....	53
Tratamiento.....	57
Diagnóstico diferencial.....	63
Medidas de prevención.....	65
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO.....	68
Diseño.....	68
Criterios de inclusión.....	68
Criterios de exclusión.....	69
Fuentes de información.....	70
Muestra de investigación.....	70
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS.....	79
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	94
Referencias.....	108

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

El chikungunya es una enfermedad que puede pasar por desapercibida o ser confundida con el dengue, por alguna que otra semejanza clínica o por ser transmitida por el mismo mosquito vector. Por ello, de la importancia de determinar las diversas manifestaciones clínicas de la enfermedad del chikungunya, para así lograr identificarlas y poder estudiar a fondo la enfermedad como tal, además de establecer un impacto en el conocimiento básico de la sociedad.

Ahora bien, este es un tema que en Costa Rica ha de ser de suma importancia tanto a nivel epidemiológico como de salud pública, ya que el país se encuentra en una zona de alto riesgo; ello, según lo explica Chevillon (2007), al afirmar que: “Los síntomas clínicos son similares a los del Dengue como fiebre, náuseas, mialgias y rash” (p. 80).

De acuerdo con lo citado anteriormente, al ser Costa Rica un país tropical en donde la mayor parte del año llueve, la reproducción del mosquito que transmite al dengue es constante, y por ser el mismo mosquito vector que transmite el virus del chikungunya hay mayor riesgo de transmisión y, teniendo en cuenta lo anterior, se debe de hacer una definición clara de las manifestaciones clínicas propias del chikungunya.

Por lo tanto, se debe de considerar también los perjuicios del chikungunya como por ejemplo su forma de cronificación, de tal forma que a largo plazo producirá lesiones que afectan a la persona que se infecte con la enfermedad, lesiones que implicarían la privación de actividades básicas de la vida diaria. De manera que se analizará las manifestaciones clínicas de la enfermedad, el virus

que lo produce, sus consecuencias, la importancia de que la población en general, y más aún el sector salud, se informen respecto al tema y medidas de prevención.

Así pues, este tema se basa en hacer una revisión de la historia través de los años del chikungunya de lo que ha acontecido a nivel mundial, así como en qué consiste la enfermedad y sus implicaciones en las personas que se infectan; lo anterior, con el fin de realizar consciencia y enfatizar en las medidas de prevención, para promover en los lectores una serie de conocimientos esenciales que le permitan hacer una posible detección oportuna en caso de un brote.

De acuerdo con lo anterior, Charrel (2007) explica que “[...] las medidas de prevención del chikungunya incluyen vigilancia entomológica, control peridomiciliar y domiciliar del mosquito, educación a la población en general, detección de casos y seguido de un eficiente control del vector” (p. 800).

A raíz de esto, se plantea que el profesional en ciencias médicas promueva hacer participe a los demás grupos sociales a que se involucren con el tema, de tal forma que se logre hacer consciencia respecto al conocimiento que se tiene actualmente en relación al chikungunya. De este modo, lo que se investiga en el desarrollo de la presente revisión bibliográfica es conocer las manifestaciones clínicas de la enfermedad, así como, describir las fases de esta.

Para ello, se planteará la siguiente pregunta: ¿Se identifica adecuadamente las manifestaciones clínicas del chikungunya, tanto de su forma aguda como crónica?

En base a lo anterior, a continuación se mostraran los objetivos del tema en estudio, tanto el objetivo general como los específicos, los cuales determinaran el rumbo que lleva la tesis, y así lograr determinar lo que se quiere con la revisión bibliográfica y además del impacto que se pretende en el lector y en la salud pública, y en la sociedad en general.

Objetivos

Objetivo general

Determinar las manifestaciones clínicas de la forma aguda y crónica de la enfermedad del Chikungunya.

Objetivos específicos

- Identificar las manifestaciones clínicas de la enfermedad del Chikungunya.
- Comparar las manifestaciones clínicas del Chikungunya con Dengue.
- Mencionar las complicaciones clínicas de la forma crónica de la enfermedad del Chikungunya.

Justificación

La investigación como disciplina científica se ha ocupado a lo largo de los años por buscar nuevos conocimientos que propicien en el ser humano una trascendencia, en la cual estén plasmados los esfuerzos y saberes de personas que se han procurado en la formación de su conocimiento y la de los demás. Es

así, que a través del desarrollo de una investigación se pueda poner a prueba los conocimientos de las personas sobre chikungunya, esto beneficiará en caso de un brote en el futuro.

Además de realizar una revisión bibliográfica en relación con este tema, se brinda las herramientas adecuadas al país, a las instituciones relacionadas con la salud, a la población en general o a la persona que así lo requiera para que logre por sus propios medios encontrar las soluciones más pertinentes en caso de un brote. Por ello, se debe realizar una revisión bibliográfica en la que se plasmen los conocimientos del chikungunya para que el profesional en salud logre educar a la población y pueda realizar una intervención adecuada y oportuna en situaciones que se pudieran considerar de riesgo.

A raíz de esto, Mohan (2010), expresa que “la educación a la comunidad y a los oficiales de salud pública sobre las medidas de control del vector a si como la eliminación de criaderos del mosquito es un proceso individual y de la comunidad también” (p. 54).

Por esta razón, al potencializar la investigación en relación con el tema de chikungunya se busca que el lector pueda identificar en qué consiste, a su vez que logre desenvolver un conocimiento más crítico y asertivo en el contexto de la enfermedad. Por tanto, es importante encontrar esas deficiencias en la población para aprovecharlas y que con esto se pueda influir en el desarrollo apropiado de una metodología que logre la adecuada educación del tema en estudio.

En este tema de chikungunya como tal, llama la atención que, si se analiza su impacto social a lo largo de los años, se contempla con mayor claridad que por la falta de referencia y de exposiciones previas ha causado un impacto de relevancia en los lugares donde ha habido brotes. La problemática principal es el

hecho de que por falta de conocimiento y de educación, por parte de las autoridades en salud pública, sobre el tema se generen dificultades y diferencias en cuanto a la resolución del problema.

Por lo tanto, se puede evidenciar como la actuación de los países en donde ha habido brotes y la actualización de las autoridades en salud pública ha sido un fuerte referente desde la perspectiva de la investigación del tema, así como su desarrollo y avances en el entendimiento de los aspectos relacionados con el virus. Lo anterior, posibilita la resolución de brotes en distintas partes del planeta, pues ha permitido establecer bases sólidas para la resolución de la enfermedad.

En cuanto a esto, la OPS (2014) afirma que:

Ante la expansión de la transmisión del virus chikungunya en las Américas, la Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) reitera a los Estados Miembros en los que está presente el mosquito transmisor de esta enfermedad a que continúen con sus esfuerzos para reducir la densidad del vector, además de preparar a los servicios de salud ante la posibilidad de que se registren brotes por el virus chikungunya, que puedan incrementar la demanda de los servicios, particularmente en áreas con brotes concomitantes de dengue (p. 1).

En la actualidad, con respecto al chikungunya en Costa Rica hay mucho que investigar todavía, y es un tema de muy alta relevancia social debido a que el virus es transmitido por el mismo mosquito transmisor del dengue; por ello, el país se encuentra en una situación de muy alta vulnerabilidad, ya que por ser Costa Rica un lugar muy lluvioso, es constante el criadero de los mosquitos transmisores.

La utilidad de la revisión bibliográfica está orientada en la evaluación del conocimiento, de identificar las manifestaciones clínicas de la enfermedad en general, y para ello se realiza una revisión bibliográfica; además, servirá para poder educar y reorientar el conocimiento de quienes desconocen de la

enfermedad. Ello, pues a lo largo de los años se ha logrado ver el impacto que ha tenido el virus en donde ha producido brotes.

De tal manera, la utilidad metodológica de esta tesis es en base al estudio y la revisión de diferentes estudios, artículos, publicaciones, todos ellos relacionadas con las manifestaciones clínicas de la enfermedad; además, lograr producir un impacto en la sociedad y tener una fuente bibliográfica rica en conocimientos y bases sólidas para así contar con un mejor entendimiento y llegar a obtener resultados que demuestren que tan variable es el conocimiento de la población en relación con el chikungunya, de la relevancia que tiene actualmente la enfermedad, de sus manifestaciones clínicas, de cómo puede impactar esta enfermedad en el país, para así hacer un mejoramiento del conocimiento de la persona.

Por lo consiguiente, en primera instancia se procede con la definición del tema para así poder lograr identificar qué se pretende con el estudio, de tal forma lograr mejoras en el conocimiento y entendimiento de la enfermedad en la población, esto inclusive puede lograr un impacto a nivel de nacional.

El estudio consistirá en la revisión bibliográfica de artículos de revista, estudios, publicaciones, guías, relacionadas todos ellos con la enfermedad del chikungunya. Con base en lo anterior, el trabajo de investigación se podrá llevar a cabo, pues no involucra acceder a expedientes clínicos o alguna información hospitalaria, más que solo el acceso a internet y revistas las cuales se relacionen con la publicación médica.

Antecedentes

La enfermedad del chikungunya, es una enfermedad como tal, producida por el virus del chikungunya el cual lleva el mismo nombre de la enfermedad. Esta es transmitida por mosquitos del género *Aedes*, quienes son responsables también de transmitir el virus del Dengue (Simon et al., 2011). En la pasada década se había convertido en una nueva amenaza para la salud pública en algunos países tropicales en especial de África y de Asia, pero en el presente se ha logrado manejar de mejor forma la enfermedad en esta zona.

Está causada por el virus de chikungunya (CHIKV), un virus ARN del género *Alfavirus* y de la familia *Togaviridae* (Burt et al., 2011). La palabra chikungunya deriva del verbo kungunyala (doblar, encorvarse, contorsionarse) del idioma kimakonde. La traducción de CHIKV en kimakonde y en swahili, lengua oficial de la región, son similares: «la enfermedad del que camina doblado o encorvado». Esto hace referencia a la postura adoptada por las intensas artralgias que produce la chikungunya (Mohan et al., 2010).

Los primeros datos sobre esta enfermedad se remontan a 1770- 1788, cuando se describieron epidemias clínicamente compatibles con esta enfermedad en la India y el sudeste de Asia (Porta, 2012); sin embargo, el virus es aislado por primera vez durante una epidemia en Tanzania en el periodo de 1952-1953 (Pialoux et al., 2007).

Su primera descripción fue en Makonde una provincia del sur de Tanzania en 1954 con casos confirmados de la enfermedad (Simon et al. 2011); pero el primer caso documentado ocurrió en Tailandia en 1958. Posteriormente, se propagó al resto de África y Asia, y fue el responsable de numerosos contagios en estos dos continentes en el periodo de 1960 a 1980 (Simon et al., 2011).

Durante la década de los años sesenta se describe brotes en pequeñas comunidades rurales de África y Asia. Entre los años sesenta y setenta se produce grandes brotes urbanos en Asia y la India. Más adelante se describe brotes esporádicos hasta los años ochenta cuando entra en una etapa de muy poca actividad.

En el año 2000 hubo un enorme brote en el Congo lo cual significó un nuevo resurgimiento de la enfermedad, pero realmente la emergencia a nivel global inició en 2004 (Simon et al., 2011). En junio del año 2004 se documentó el primer brote en Lamu, Kenia, el cual se propagó a varias regiones del océano Índico, causando 500 mil casos entre el año 2004 y el 2006. Además, en 2006-2007 alrededor de 1,5 millones de casos por enfermedad de CHIKV se notificaron en la India (Bettadapura et al., 2013).

Entre el periodo 2005-2006, el brote se extendió a otras islas del océano Índico, incluyendo La Reunión; momento que marcó la primera vez que un país occidental era afectado por la transmisión autóctona de este virus. La Reunión es parte de Francia, tiene una población aproximada de 785 000 habitantes, para abril del 2006, un estimado 244 000 casos (un tercio de la población de la reunión) se registraron infectados, con un estimado de 203 muertes asociadas con la infección y una tasa de ataque general del 35% (Burt et al., 2011).

En el año 2007 se detecta transmisión autóctona en el norte de Italia, cuyo caso índice fue un viajero proveniente de la India lo que aumenta la preocupación por propagación en el continente europeo y en el americano. Durante el año 2010, el virus continuó causando enfermedad en la India, Indonesia, Myanmar, Tailandia, las Maldivas y resurgió en la isla de La Reunión. Así mismo, se identificaron casos importados en Taiwán, Francia y los Estados Unidos, en personas provenientes de Indonesia, La Reunión y la India, respectivamente.

En diciembre del año 2013 se detectó por primera vez la transmisión autóctona del virus chikungunya en la región de las Américas (Morens et al. 2014). Desde entonces y hasta la semana epidemiológica (SE) 20 del 2014, el virus tiene transmisión autóctona en seis estados miembros y nueve territorios en la subregión del Caribe; Anguila, Antigua y Barbuda, Dominica, Guadalupe, Guayana Francesa, Haití, Islas Vírgenes Británicas, Martinica, República Dominicana, Saint Kitts y Nevis, San Bartolomé, San Martín (Parte francesa), San Vicente y las Granadinas, Santa Lucía y Sint Maarten (Parte holandesa), contabilizándose para este periodo 61 864 casos sospechosos y 4356 confirmados y 13 fallecimientos (OMS/OPS 2014, Ministerio de Salud, Costa Rica, 2014).

Una vez terminada la revisión de la historia del Chikungunya a través de los años, se procederá a comentar acerca de las investigaciones internacionales que se han realizado respecto al conocimiento que tienen las personas, en relación con la enfermedad de Chikungunya y el impacto en la salud de quien lo padece.

En primer lugar, Charrel en el 2007 publica el artículo titulado: La globalización de las enfermedades transmitidas por vectores. Brotes de chikungunya. En el texto se explica sobre la epidemiología del chikungunya hasta la fecha, dando ciertas explicaciones respecto a la etimología de la palabra de chikungunya y da énfasis al creciente aumento del vector transmisor y de la enfermedad a nivel mundial.

Además, Pialoux en mayo del 2007 escribe un documento denominado: Chikungunya, una arbovirosis epidémica. En este se habla sobre el vector que transmite al virus, aspectos de importancia a nivel epidemiológico, historia respecto al primer brote de chikungunya documentado, dándole importancia a las zonas geográficas de mayores brotes en la historia.

También, Townson (2008) escribe en su artículo: Resurgimiento del chikungunya. En este se habla de cómo a través de la historia de la enfermedad se ha visto que, desde los primeros reportes de la enfermedad, en la década de los años cincuenta, y como posteriormente se fue mermando la enfermedad hasta la década del periodo 2000 a 2007, en donde se han producido numerosos brotes y muchos de ellos a causa de los emigrantes.

Por otra parte, Staples (2009) en su artículo titulado: Fiebre de chikungunya: Una revisión epidemiológica de una enfermedad infecciosa reemergente. Relata lo siguiente:

El riesgo de importación de chikungunya en nuevas áreas está siempre presente debido a las altas tasas de ataque asociado con las epidemias recurrentes, los altos niveles de viremia en los seres humanos infectados, y la distribución mundial de los vectores sería el responsable de transmitir al chikungunya. (Pág. 2)

Referente a esto, el autor habla de la importancia de ver las características epidemiológicas de la enfermedad, así como de su rápida expansión global, además de identificar las manifestaciones clínicas junto con optimizar pruebas de laboratorio para su diagnóstico y, que además, se debe de priorizar estudios adicionales necesarios para el control y la prevención de la enfermedad.

Aunado a lo anterior, Burt (2011), menciona en un artículo nombrado: Chikungunya: un virus reemergente, en este texto se expone cómo en los últimos años un virus, el cual había estado algún tiempo sin repercutir en la salud de la humanidad, se ha vuelto fatal principalmente a causa de viajeros que han estado en zonas endémicas y luego se han devuelto a sus países de origen ya infectados con el virus.

Por otra parte, Morens (2014) menciona que desde el 2008 hasta el 2014 ha habido una reemergencia de importancia del chikungunya, y lo más preocupante es que se están dando brotes en zonas que no son endémicas, esto sugiere que ha habido complicidad de viajeros quienes han transmitido el virus en lugares que no son endémicos.

Asimismo, la OPS/OMS (2014) publican un artículo denominado: Actualización epidemiológica. Fiebre por chikungunya. En donde se hace un resumen de la situación epidemiológica actual de chikungunya en donde citan:

En base al escenario epidemiológico actual, los territorios franceses Guadalupe, Martinica, San Bartolomé y San Martín han descontinuado la confirmación sistemática de todos los casos, por lo que se incluyen los casos clínicamente sospechosos. Entre los casos confirmados se incluye una defunción de un adulto mayor con co-morbilidades. Esta defunción es considerada como indirectamente relacionada a la infección por chikungunya en razón a las co-morbilidades existentes. (pág. 2)

Una vez terminado de realizar las investigaciones internacionales más relevantes con el tema en estudio y que se relacionan más, se procederá a continuar con las investigaciones nacionales.

De acuerdo con esto, el Ministerio de Salud de Costa Rica (2014) publica un documento titulado: Chikungunya. Protocolo de vigilancia y manejo clínico. Este está enfocado en que ante la aparición del virus chikungunya (CHIKV) en las Américas, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha instado a los países a unir esfuerzos, para evitar la propagación de esta enfermedad, lo cual implica que tanto las instituciones del estado como la sociedad civil, deberán trabajar unidos para controlar esta amenaza.

El protocolo tiene como objetivo brindar una herramienta técnica al personal de salud, para ser utilizado diariamente en las actividades de prevención, promoción y atención en los diferentes niveles de gestión.

También, el INCIENSA (2015) publica un artículo denominado: Informe de vigilancia basada en laboratorio datos de análisis de laboratorio de IgM y PCR para chikungunya, Costa Rica, 2014 y I semestre de 2015. Así dentro de sus principales conclusiones se encuentra que los establecimientos de salud deben ajustar el envío de muestras al CNRV para vigilancia de chikungunya de acuerdo con el Protocolo de Vigilancia y manejo Clínico de chikungunya, publicado en el sitio web del Ministerio de Salud de Costa Rica, la indicación es la realización de los análisis de laboratorio para CHIKV en respuesta a objetivos de vigilancia epidemiológica, únicamente.

La selección de muestras para su procesamiento va dirigida a aquellas que permitan identificar nuevas zonas de riesgo y aporten información para la toma oportuna de decisiones, la confirmación de casos individuales para efectos diagnósticos escapa al alcance de este sistema de vigilancia epidemiológica.

Además, el Ministerio de salud de Costa Rica en su boletín epidemiológico publicado en marzo del año 2016 documento que entre el periodo 2015 y las primeras 7 semanas del 2016, con un pico de hasta 500 casos por 100 000 habitantes en el periodo 2015. Y para la primer semana del año 2017 se han documentado 17 casos de CHIKV, distribuidos principalmente en los cantones de: Bagaces, Puntarenas, cañas, parrita, abangares, poas, carrillo y Siquirres (Ministerios de Salud, Costa Rica, 2017).

En síntesis, como bien se determinó en los estudios anteriormente comentados, el trabajo que se ha realizado en el ámbito de la vigilancia

epidemiológica y estudios respecto a la epidemiología del chikungunya ha abarcado numerosas citas desde el inicio de los brotes de esta enfermedad a nivel mundial.

Por lo tanto, a partir de las investigaciones descritas anteriormente surge el tema del presente proyecto: “Identificar las manifestaciones clínicas de la forma aguda y crónica de la enfermedad del Chikungunya”

CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL

En primera instancia, es de suma importancia conocer al mosquito transmisor de la enfermedad del Chikungunya, es por ello, que se debe entender el ciclo biológico y las características del mosquito. El *Aedes aegypti*, es el principal mosquito transmisor, el cual tiene una dispersión de vuelo de no más de 100 metros, durante el ciclo de vida del mosquito, este pasa, por los estadios de huevo, larva, pupa y adulto (Diallo et al, 1990).

El huevo del mosquito mide aproximadamente 1 milímetro de longitud, son fecundados durante la postura y el desarrollo embrionario, el cual se completa en 48 horas, eclosionan en un lapso de 2 a 3 días, una vez completado el desarrollo embrionario, un porcentaje reducido de huevos pueden resistir largos periodos de desecación, y pueden prolongarse por más de un año en algunas ocasiones (Diallo et al., 1990).

Las larvas que emergen inician un ciclo de 4 estadios larvales, son fotosensibles a la luz, influyendo en el desplazamiento de las mismas; la duración del desarrollo larval depende de la temperatura, la disponibilidad de alimentos y la densidad de larvas en el recipiente.

En condiciones óptimas, con temperaturas de 25 a 29 grados centígrados, el periodo desde la eclosión hasta la pupación varía de 5 a 7 días. Las larvas de *Aedes aegypti* pueden diferenciarse a simple vista de las larvas de otras especies por su sifón más corto que el de la mayoría de otras especies (Diallo et al, 1990).

Las pupas no se alimentan, es un estado de reposo este sirve para que se produzcan importantes modificaciones anatomo-fisiológicas hasta la aparición de

la etapa adulta. El periodo pupal dura de 1 a 3 días en condiciones favorables, como temperaturas entre los 28 y 32 grados centígrados. Las variaciones extremas de temperatura pueden variar este periodo.

El estadio adulto al emerger de la pupa, debe permanecer en reposo, lo cual permite el endurecimiento del exoesqueleto y las alas. Los mosquitos hembras son los únicos hematófagos, siguen los olores y gases emitidos por el huésped. Posterior a cada alimentación sanguínea se desarrolla un lote de huevos, puede depositar aproximadamente 200 huevos (Diallo et al, 1990).

El segundo mosquito de importancia, el cual se relaciona como vector del virus de Chikungunya es el mosquito tigre o (*Aedes albopictus*) el cual es una especie de dípterone mató cero perteneciente a la familia Culicidae. Se caracteriza por su coloración negra con ornamentación blanca en tórax y abdomen, patas con bandas negras y blancas, y una conspicua línea blanca longitudinal central en tórax y cabeza. Tiene una longitud de entre unos 5 y 10 mm (Paupy C et al 2011).

Una vez que se conoció información relevante sobre el mosquito vector del virus del Chikungunya, se procederá a estudiar la enfermedad como tal, asuntos como epidemiología, características del virus, ciclo de vida, las manifestaciones clínicas y cómo se caracteriza la enfermedad, además de cómo se logra realizar el diagnóstico y su tratamiento. Es por ello, que se hace una explicación de la situación epidemiológica del virus a nivel mundial.

Epidemiología

La enfermedad del Chikungunya es endémica de los países del sudeste de Asia, África, Oceanía, y emergente en la región de América (Pulmanusahakul et al, 2011). Posterior a la identificación inicial del Chikungunya, continuaron ocurriendo brotes esporádicos, pero se reportó poca actividad después de mediados de los años ochenta.

No obstante, en el año 2004, un brote originado en la costa de Kenia se diseminó durante los dos años siguientes a Comoros, La Reunión y muchas otras islas del océano Índico. Se estima que ocurrieron 500 000 mil casos desde la primavera del año 2004 hasta el verano del 2006.

La gran epidemia de fiebre por el virus del chikungunya afectó a 266.000 personas en la isla de La Reunión en el año 2006, lo cual puso de relieve la vulnerabilidad la inmunidad de las poblaciones, y además, el interés en esta enfermedad en los medios de comunicación, los gobiernos y la comunidad científica. Más allá del número de casos, con un tercio de la población afectada, esta epidemia reveló nuevas características de la patogenia de la Fiebre por Chikungunya (Maguiraga et al., 2012).

Durante los brotes recientes, se encontraron individuos virémicos con CHIKV en el Caribe (Martinica), los Estados Unidos y la Guayana Francesa. Todos estos casos habían regresado de áreas con transmisión endémica o epidémica de CHIKV; por tanto, no se produjeron por transmisión autóctona. Sin embargo, estas áreas tienen mosquitos que son vectores competentes, así como huéspedes susceptibles no expuestos previamente; por consiguiente, pudieron haber mantenido la transmisión endémica del CHIKV en las Américas (OMS, 2014).

Dados estos factores, el CHIKV tiene la capacidad de emerger, reemerger y diseminarse rápidamente en nuevas áreas geográficas y, por lo tanto, es prioritario mejorar la vigilancia y la preparación frente esta enfermedad Tal y como se ha visto, Costa Rica no es la excepción, al no ser un país endémico para el virus pero si para el vector la probabilidad de exposición y susceptibilidad es muy alta, es por ello que la vigilancia y la promoción de la prevención es de suma importancia a nivel nacional (Chevillon C. et al, 2008).

Además, basado en informes y estadísticas a nivel de Costa Rica bajo un informe realizado por el INCIENSA, el cual presento todas las muestras recolectadas de pacientes con casos sospechosos por fiebre por CHIKV en el 2014, sin embargo, en cuanto al 2015, se tomaron en cuenta únicamente los datos existentes hasta la semana epidemiológica 26 (I semestre) (INCIENSA, 2015).

De un total de 2233 muestras, 700 fueron positivas por los métodos de PCR e IgM. El incremento de muestras procesadas y positivas a partir de la semana 46 del año 2014 corresponde a los primeros brotes de transmisión autóctona que se presentaron en los distritos de Manzanillo y Chomes, del cantón de Puntarenas, Jacó del cantón de Garabito, y Colorado de Abangares (INCIENSA, 2015).

En lo que respecta a las muestras procesadas para ambos años y ambas técnicas de laboratorio, el 40% fueron aportadas por las Áreas de Salud, 36% por los EBAIS, 17% por hospitales de la CCSS, 2% por clientes privados, y 5% por otros tipos de establecimientos. La positividad obtenida para los primeros cuatro tipos de cliente fue del 30%, 34%, 29% y 27% respectivamente (INCIENSA, 2015).

El principal grupo etario que registró mayor número de casos confirmados por laboratorio fue entre los 20 a los 59 años de edad, mientras que el 37% representó al género masculino y el 63% al género femenino, además, se

registraron los distritos con casos confirmados por PCR e IgM para el primer semestre del año 2015, donde, en Limón de 269 muestras 204 fueron positivas; en Jaco de 160, 103 fueron positivas; en Liberia de 27, 6 fueron positivas; en Parrita de 19, 6 fueron positivas; en Pavas de 17, 9 fueron positivas; la Cruz de 11, 9 fueron positivas (INCIENSA, 2015).

Además, entre las semanas 1 a la 50 del año 2016, se reportaron un total de 3361 casos de fiebre por CHIKV, distribuidos en 16 cantones en donde hubo la mayor tasa de incidencia acumulada notificada, en donde Garabito, Cañas, Abangares, Bagaces, Liberia, Puntarenas, Montes de Oca, Carrillo, Esparza, Matina, Santa Cruz, Orotina, Limón centro, Nicoya, Hojancha, Parrita; fueron las principales ciudades, en donde Garabito ocupó el primer lugar con una tasa de 71 por 10 000 habitantes (Ministerio de Salud, Costa Rica, 2016).

Ahora bien, los cantones con mayor incidencia notificada de CHIKV en las semanas 1-2 del año 2017 según cantón, Bagaces 4, Puntarenas 2, Cañas 2, Parrita 1, Abangares 1, Poas 1, Carrillo 1, Siquirres 1; y hasta la semana 1 del año 2017 habían reportado 13 casos (Ministerio de Salud, Costa Rica, 2017).

Ciclo de vida del virus de CHIKV

Típicamente, el CHIKV tiene dos ciclos de transmisión distintos, el silvestre, y ciclo humano – mosquito – humanos. La transmisión silvestre involucra a primates salvajes tales como monos, y en donde habitan especies de mosquitos de género Aedes. El ciclo de transmisión de humano – mosquito – humano mantiene la infección del CHIKV en zonas urbanas (Alla et al., 2011).

Los humanos son el reservorio principal del CHIKV durante los periodos epidémicos. En los periodos interepidémicos, diversos vertebrados han sido implicados como reservorios potenciales, incluyendo primates no humanos, roedores, aves y algunos mamíferos pequeños (Pialoux, et al., 2007). Los mosquitos adquieren el virus a partir de un huésped virémico.

Después de un periodo promedio de incubación extrínseca, o sea que el virus se multiplica dentro de vector, el cual es de alrededor de 10 días, el mosquito vector es capaz de transmitir el virus a un huésped susceptible, como a un ser humano. En los humanos picados por un mosquito infectado, los síntomas de enfermedad aparecen generalmente después de un periodo de incubación intrínseca (dentro del huésped susceptible) de 3 a 7 días.

La mayoría de los arbovirus se perpetúan en los ciclos de transmisión independientes del hospedador humano. Existen los ciclos selváticos, que a menudo infectan a personas que accidentalmente se inmiscuyen en estos ciclos. Con menos frecuencia, el arbovirus pueden dar el salto de una transmisión selvático a un ciclo de transmisión principalmente humanos-mosquito, como probablemente sucedió para el virus de chikungunya.

Fisiopatología

El virus del CHIKV generalmente causa una enfermedad aguda, con la aparición de los síntomas después de 3 a 10 días posterior a la infección y un corto período de viremia que varía de 4 a 7 días. Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre, dolor de cabeza, erupción cutánea, fatiga, artritis, artralgia y dolor muscular, las cuales se comentarán más adelante (Miranda et al., 2013).

La erupción cutánea ocurre en más del 40% de los casos y puede aparecer antes, simultáneamente o después de los síntomas de artralgia, puede variar de 7 a 10 días de duración. La artritis se caracteriza por ser uno de los más frecuentes síntomas, entre la gama clínica que caracteriza la enfermedad, con la recuperación del dolor y la hinchazón que ocurre después de algunos días de la infección, aunque varios informes describen la persistencia de manifestaciones conjuntas de meses o incluso años.

El dolor en las articulaciones y la inflamación afectan principalmente a las articulaciones pequeñas como (los dedos, las muñecas y tarso), pero eventualmente se producen en las articulaciones grandes como las rodillas y hombros (Alla et al., 2011); también implican varias articulaciones simultáneamente. Además de la erupción y la artritis, la mialgia es un síntoma muy común durante la infección por el virus del CHIKV, mostrando también el tropismo del virus por el tejido muscular.

Los monocitos, macrófagos, células natural killer (NK) y los linfocitos CD4 + y T CD8 + son los principales componentes celulares de la infiltración en animales modelos, quienes fueron expuestos al virus lo que indica una implicación de estas células en la patogénesis de la artritis inducida por alphavirus (Miranda et al., 2013).

La artralgia crónica y artritis debido a la infección por el alphavirus, causa desde solo una restricción de los movimientos con persistencia de la inflamación y el dolor hasta una enfermedad grave y privación de la capacidad del movimiento. Las causas de la persistencia de los síntomas siguen siendo poco concluyentes, pero parecen estar asociados con la intensidad del proceso inflamatorio, la extensión de la lesión articular y la presencia de productos virales en el tejido conjunto, así como debido a un proceso de autoinmunidad.

Después de la inoculación subcutánea producto de la picadura del mosquito, el virus del CHIKV parece difundirse en el hospedador a través de la ruta de los ganglios linfáticos y la microvascularización. En la fase aguda de la enfermedad se puede presentar una leucopenia como consecuencia de una alteración hematológica muy común en infecciones por alphavirus, sugiriendo una replicación primaria del virus en los leucocitos (Miranda et al., 2013).

El hígado y el bazo también se consideran sitios de replicación viral primaria y contribuyen a la difusión de virus. Después de la difusión, el virus llega a los huesos, los músculos y los tejidos articulares, generando la fase aguda de la enfermedad, que está fuertemente asociada con un proceso inflamatorio local (Phuklia et al 2013).

La edad del hospedador, el estado del sistema inmune, la virulencia de la cepa del virus y persistencia viral son determinantes clave de la patogenia de la infección por el virus del CHIKV. La severidad de la enfermedad y la persistencia de los síntomas se asocian a la extensión de la replicación del virus y la presencia de mediadores inflamatorios en el plasma de los pacientes y en los tejidos específicos de modelos animales.

Curiosamente, algunas citocinas secretadas durante la infección por este virus del CHIKV son los mismos de los asociados con la progresión de la artritis reumatoide (AR) (Miranda et al., 2013); aunque la inflamación en la AR está claramente asociada con un proceso autoinmune, que no ha sido consistentemente demostrado para la artritis inducida por alphavirus.

A pesar de ello, análisis de la expresión de genes inflamatorios en un modelo murino de infección por CHIKV demostraron similitudes entre los genes inducidos en este modelo y los inducida en modelos de artritis inducida por

colágeno. Además, polimorfismos específicos de antígeno humano del leucocito (HLA), así como el desarrollo de autoinmunidad, en ambas condiciones previamente asociados con la predisposición de pacientes de enfermedades reumáticas, también se observaron en inducidas por el alphavirus.

Las células articulares y reumáticas están implicadas en la difusión y replicación del virus del CHIKV. Modelos experimentales de artritis inducida por alphavirus sugieren que esa patogénesis resulta de una combinación de un daño directo celular y tejido causada por la replicación del virus y una activación indirecta de respuesta inmune en los tejidos diana.

Varios tipos celulares se han descrito como blancos para la replicación del virus del CHIKV, incluyendo las células de las articulaciones, huesos y músculos, así como las células inmunes que se infiltraron en la membrana sinovial y en los tejidos infectados (Schwartz et al., 2010); destacando la asociación entre los tejidos afectados por la replicación del virus y el proceso inflamatorio local en la patogénesis de la artritis inducida por alphavirus.

Los macrófagos se han descrito como el principal componente del infiltrado celular observado en los tejidos lesionados después de la infección de alphavirus en vivo. La primera evidencia y la caracterización de la función central de macrófagos en la patogénesis de la artritis se ha demostrado (Schwartz et al., 2010).

La contribución de los macrófagos para el establecimiento de la enfermedad puede ser debido a una asociación entre el mantenimiento de la replicación viral y la síntesis de mediadores inflamatorios en el tejido dañado. Además, factores solubles secretados de macrófagos pueden amplificar el proceso inflamatorio con reclutamiento y activación de los linfocitos y las células NK a los tejidos diana.

Así, los macrófagos parecen ser los candidatos más adecuados para reservorios virales en tejidos afectados, jugando un papel central en la artritis inducida por el virus del CHIKV. La infección por el alphavirus resulta en la producción de una amplia gama de citoquinas y quimioquinas, que sistemáticamente fueron detectados a través de distintas aproximaciones experimentales (Schwartz et al., 2010).

El perfil de estos mediadores inflamatorios se ha asociado con la severidad y la persistencia de la infección. Mediadores proinflamatorios, como IL-6, TNF- α , IFN- α/β y el IFN- γ fueron detectados en el suero de ratones infectados, así como primates no humanos infectados con CHIKV (Morrison et al., 2011).

La fase de viremia se correlacionó con niveles crecientes en el suero de varias quimiocinas, como MCP-1, RANTES y IP-10, así como un aumento en la expresión de mRNA en los tejidos afectados. Una fuerte activación local del programa de IFN- γ también fue demostrada en la fase sintomática de la enfermedad. De acuerdo con estas observaciones, estudios in vitro demostraron un incremento en la expresión de IL-8, MCP-1 y GM-CSF en los fibroblastos sinoviales infectados (Schwartz et al., 2010).

Después de la inoculación a través de la picadura de un mosquito infectado en la piel, el virus del CHIKV logra difundir en el organismo del anfitrión por el torrente sanguíneo. Hígado, bazo, músculos y ganglios linfáticos son los sitios de replicación primaria, permitiendo una difusión eficiente del virus. Las células de Langerhans facilitan la entrega del virus a los ganglios linfáticos. Programa de interferón (IFN) es pronto activado, pero el alphavirus desarrolla varios mecanismos para inhibir esta respuesta antiviral (Schwartz et al., 2010).

La fase aguda de la enfermedad implica la replicación del virus seguida de una respuesta inflamatoria en los tejidos diana, que se caracterizan por una extensa infiltración de linfocitos, células NK, neutrófilos y macrófagos (componente principal). El aumento de los niveles de diversas citocinas proinflamatorias y quimiocinas en el sitio de la infección y en el plasma se asocia con miositis, artralgia y artritis. Además, la secreción de metaloproteinasas (MMP) en el tejido conjunto puede contribuir al daño articular (Maguiraga et al., 2012).

La persistencia de los síntomas puede estar relacionada con la persistencia de los virus o sus productos en las células diana con la subsecuente acumulación de mediadores inflamatorios como IL-6. Una pregunta que permanece abierta es si un proceso autoinmune se asocia a la persistencia de la respuesta inflamatoria, como se observa para la artritis reumatoide.

Incluso con los recientes avances en la comprensión de la patogénesis del daño articular asociada a infección por alphavirus, muchos boquetes permanecen y deben ser explorados. Los datos acumulados hasta la fecha indican que la patogenia involucrada en el daño articular inducida por alphavirus es determinada por la respuesta inflamatoria del huésped, la virulencia y la persistencia del virus.

La respuesta inflamatoria incluye la producción de citoquinas, quimiocinas y otros mediadores inflamatorios que participan en conjunto con los macrófagos, las células NK, y células de T del reclutamiento a los sitios de replicación viral. La persistencia viral podría ocurrir en los músculos y articulación de los tejidos conectivos, pero los macrófagos parecen ser los principales reservorios virales y pueden jugar un papel importante en la diseminación del virus a los tejidos de destino (Maguiraga et al., 2012).

La infección crónica de las células del huésped está relacionada al establecimiento de la enfermedad crónica y a la larga duración de los síntomas. Además, las diferencias en los determinantes genéticos de alphavirus, promoción de la virulencia y evasión de la respuesta antiviral celular, que puede contribuir al desarrollo de la enfermedad.

Después de la inoculación del virus de CHIKV a través de una picadura de un mosquito vector, el virus entra directamente en los capilares subcutáneos, con algunos virus que infectan a células susceptibles en la piel, tales como los macrófagos o fibroblastos y células endoteliales, posteriormente es transportado a los órganos linfoides secundarios cerca del sitio de inoculación (Maguiraga et al., 2012).

La sangre lleva la mayoría de los virus, viriones libres o en forma de monocitos infectados, a los órganos, como el hígado, músculo, articulaciones y órganos linfoides remotos. En estos tejidos, la infección se asocia con una marcada infiltración de células mononucleares, como macrófagos, especialmente cuando se produce la replicación viral (Maguiraga et al., 2012).

Los eventos patológicos asociados con la infección del tejido son en su mayoría subclínicos en el hígado (apoptosis de hepatocitos) y órganos linfoides (adenopatía), mientras que la infiltración de células mononucleares, y la replicación viral en el músculo y articulaciones, está asociado a mialgias intensas, con algunos de los pacientes que presentan artritis.

Meses después de la infección aguda, células como los monocitos, células T y células NK están siendo atraídas a la articulación inflamada, donde se activan. La infección de macrófagos en las articulaciones se asocia a inflamación local y la producción de citoquinas, quimiocinas y células proinflamatorias, como MCP-

1/CCL-2, IL-8, IL-6, IFN-a y MMP2 (Maguiraga et al, 2012). La fagocitosis de cuerpos apoptóticos de las células infectadas probablemente contribuye a la persistencia viral.

Sin embargo, el efecto benéfico o deletéreo de inflamación local en persistencia viral sigue siendo confuso. Cuando se produce, la artritis se acompaña de altas tasas de destrucción de cartílago y la apoptosis de fibroblastos. La inflamación crónica juega probablemente un papel importante en este daño y el dolor asociado. La posible relación entre la inflamación local de la Junta y el estado de activación sistémica, como lo demuestra la presencia de marcadores de inflamación en plasma, sigue siendo confusa.

La infiltración de macrófagos, bajo el control de MCP-1/CCL-2, es una característica fundamental de los tejidos dañados. Los efectores inflamatorios como la IL-6, IL-8, MCP-1/CCL-2, MMP2 y IFN-a se expresaron específicamente en los tejidos de pacientes con enfermedad crónica, que tienen altos niveles de IFN-a y IL-12 en los leucocitos circulantes (Maguiraga et al., 2012).

Una vez, comentado respecto a lo relevante y principal de la fisiopatología de la enfermedad del CHIKV, se procederá a la lectura de los factores de riesgo que están relacionados con la enfermedad, ya que es de suma importancia reconocerlos y tenerlos presentes.

Factores de riesgo

La urbanización masiva ha facilitado la propagación de enfermedades contagiosas en las poblaciones humanas, lo que ha aumentado el recorrido rápido

sobre distancias más largas y el comercio en todo el mundo. Es por ello, que la transmisión de CHIKV está estrechamente relacionada con viajes.

Además, el riesgo de epidemias de enfermedades emergentes o reemergentes como el CHIKV se asocia con la distribución mundial de vectores bien adaptadas y el pico pronunciado de viremia en seres humanos gravemente infectados. La viremia alta en seres humanos es suficiente para infectar a los mosquitos, que permite una transmisión urbana, con un ciclo entre los seres humanos y los mosquitos.

El cambio climático es considerado un factor de riesgo. Estudios han demostrado que un aumento de 1 a 2 grados centígrados de temperatura, ha intervenido en que la replicación del virus se encuentre aumentada (Alla et al, 2011). Además, los brotes de CHIKV dependen de la densidad de mosquitos, que aumenta después de un período de lluvias.

Sin embargo, otros factores como la evolución del virus, especialmente aparición de CHIKV cepas mejor adaptadas a los mosquitos, es importante. Varios estudios de aislamientos virales y clones infecciosos, han demostrado que una sola mutación puede resultar en altas tasas de replicación y diseminación virales, y así acortar el período de incubación extrínseca. La duración del período de incubación extrínseca determina la vida infectiva del vector y, por lo tanto, tiene una gran influencia.

Además, los factores de riesgo para la persistencia de los síntomas son la edad avanzada (>65 años), los trastornos articulares preexistentes y la enfermedad aguda más severa (Ministerio de Salud, Costa Rica, 2014). También, en la mayoría de las infecciones por CHIKV que ocurren durante el embarazo el

virus no se transmite al feto; sin embargo, existen reportes puntuales de abortos espontáneos después de una infección por CHIKV en la madre, además, el riesgo más alto de transmisión parece producirse cuando la mujer está infectada en el periodo intraparto, momento en el que la tasa de transmisión vertical puede alcanzar un 49% (OPS/CDC, 2011).

Manifestaciones clínicas

Cada vez más personas infectadas muestran síntomas, esto debido a la rápida propagación de la viremia en zonas no endémicas de la enfermedad, lo cual trae como consecuencia, que personas sin previa exposición se infecten. La infección por CHIKV tiene dos fases consecutivas. La enfermedad suele aparecer entre 4 y 8 días después de la picadura de un mosquito infectado, aunque el intervalo puede oscilar entre 2 y 12 días (OMS, 2014).

Después de un período de incubación por lo general entre 3 a 7 días, la fase inicial o aguda se caracteriza por tres síntomas clásicos: abrupta enfermedad febril, la cual se caracteriza por temperaturas superiores a 38,9 grados centígrados; erupción maculopapular, que implica típicamente el tronco y las extremidades, pero a veces las palmas, plantas y cara; y el síntoma más característico, dolor en las articulaciones, el cual es responsable de que las personas adopten una posición encorvada al caminar (Alla et al., 2011).

Ahora bien, en un estudio realizado en la isla la Reunión, en donde se valoraron 157 personas con la enfermedad aguda de CHIKV, de los cuales la mayoría eran maculinos con una edad media de 57.9 años, se documento que las principales características clínicas que presentaban los pacientes eran fiebre de 38.9, poliartralgia simétrica en tobillo, rodilla, articulaciones metacarpofalángicas y

metatarso, edema en tobillo, rash cutáneo principalmente en extremidades, tronco, cara, y cefalea (Borgherini et al., 2007).

Además, entre el los años 2005 y 2006, igual en la isla La Reunión, de un total de 214 pacientes con virus detectado con un rango de edad entre los 15 y 96 años, con comorbilidades como Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, cardiopatías, las manifestaciones clínicas en orden de frecuencia fueron: fiebre, artralgias bilaterales principalmente en articulaciones pequeñas, mialgias, cefalea, rash cutáneo, adenopatías, prurito, edema periarticular, hiperemia conjuntival, signos digestivos (nauseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) principalmente (Staikowsky et al., 2009).

Ahora bien, en un brote en Tailandia entre los años 2008-2009, se estudio a una población mayor de 18 años con una media de 49 años, con comorbilidades como Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, cardiopatías, EPOC; los cuales presentaron fiebre y artralgia, a los que se les documentó CHIKV, en donde la manifestación clínica más frecuente hallada fue la fiebre, seguida por poliartralgias simétricas en las interfalanges, metacarpofalanges, metatarsfalanges, muñeca, rodilla; y rash cutáneo en extremidades, tronco y cara (Chusri et al., 2014).

También, en la India entre los años 2008-2009, se realizó un estudio de seguimiento longitudinal de 203 pacientes con infección por el virus del CHIKV serológicamente confirmada, en donde se describe las características clínicas de la fiebre por CHIKV durante el primer y décimo mese de enfermedad. Durante la etapa aguda de fiebre por CHIKV se presenta una amplia gama de síntomas (Manimunda et al., 2010).

En base a lo anterior, se observó que entre los 10-45 años, con una media de 35 años, la manifestación clínica más prevalente fueron las artralgias

principalmente en rodilla, tobillo, articulaciones pequeñas e incluso articulaciones cervicales; en segundo lugar la fiebre, la cual no especifica el grado de temperatura; seguido por edema periarticular, rash, fatiga, cefalea, edema facial, mialgias, neuritis, mareo, vómitos, diarrea, (Manimunda et al., 2010).

Además, en Gabón en el 2010, se realizó un estudio de casos sospechosos (individuos que presentan al menos uno de los siguientes síntomas o signos: fiebre, artralgias, mialgias, dolores de cabeza, erupción, fatiga, náuseas, vómitos, diarrea, sangrado o ictericia), además de, características demográficas y clínicas y el resultado de la sangre. De mayo a julio de 2010, 2731 casos sospechosos se registraron en las dos provincias de donde se realizó el estudio y 1208 casos (44,2%) fueron confirmados por laboratorio (Nkoghe et al., 2012).

En base a lo anterior, los resultados arrojaron que en orden de frecuencia las artralgias fueron las más frecuentes con 90% de los casos reportados, seguido de fiebre en un 85% de los casos, mialgias en un 72% de los casos, cefalea en un 71% de los casos la cual se caracterizó por ser tipo golpe y fue situado a nivel frontal, parietal, retrorbital o, raramente, regiones occipitales. Las lesiones de piel se observaron en 113 pacientes (41.8%), en la forma de macular o maculopapular exantema, rash cutáneo hasta un 40%; síntomas digestivos como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea (87, 32%) fueron descritos; y leve sangrado de la nariz y las encías registrados (6, 2.2%) en pacientes con plaquetas normales (Nkoghe et al., 2012).

Ahora bien, lo que respecta a las manifestaciones clínicas de artralgias, los grupos articulares que presentaron mayor molestias en orden de frecuencia fueron las articulaciones grandes, luego las articulaciones pequeñas, seguido de el hombro, el codo, las manos, rodillas, tobillos. Además, del total de casos reportados la mayoría presentaron clínica mixta, o sea documentaron artralgias,

fiebre, rash cefalea, etc; ni 50 casos por si solos presentaron artralgias como única manifestación clínica (Nkoghe et al., 2012).

Posteriormente, y en base a la experiencia establecida se ha logrado realizar comparaciones en distintos países donde se ha reportado brotes de fiebre por CHIKV los cuales han sido bien diagnosticados, entonces, en una comparación de las manifestaciones clínicas entre La Reunión, la India, Singapur y Malasia, se vio que en esos países la manifestación clínica que prevaleció sobre las demás fue la fiebre, ya que es el signo de alarma por lo que los pacientes consultaron, seguido de artralgias, cefalea, mialgias, rash y eritema cutáneo y por ultimo astenia (Maguiraga et al., 2012).

Ahora bien, en base a lo anterior la OMS establece que la fiebre por chikungunya se caracteriza por la aparición súbita de fiebre, generalmente acompañada de dolores articulares. Otros signos y síntomas frecuentes son: dolores musculares, dolores de cabeza, náuseas, cansancio y erupciones cutáneas. Los dolores articulares suelen ser muy debilitantes, pero generalmente desaparecen en pocos días (OMS, 2014).

La mayoría de los pacientes se recuperan completamente, pero en algunos casos los dolores articulares pueden durar varios meses, o incluso años. Se han descrito casos ocasionales con complicaciones oculares, neurológicas y cardiacas, y también con molestias gastrointestinales (OMS, 2014).

Posteriormente, la enfermedad no tarro en aparecer en América, donde es Puerto Rico el virus del CHIKV hizo estragos, del brote que se produjo este país en 2014 sirvió para poder establecer estudios locales y de la zona, ya que anteriormente se contaban con los estudios de los brotes de oriente y África, por lo cual esta reemergencia sirvió para poder así entender mejor la enfermedad.

En base a lo anterior, las investigaciones que se llevaron a cabo durante la epidemia de chikungunya en Puerto Rico identifican casos que no se habían divulgado anteriormente, sugiriendo que la magnitud de la epidemia es más grande que sugerida por vigilancia pasiva. Por lo que se llegó a las características clínicas de casos de fiebre por chikungunya (Sharp et al., 2014).

Como se mencionó anteriormente, se lograron identificar que de 662 casos reportados, un 5% tenían el antecedente de viaje reciente, un 53% eran mujeres, requirieron hospitalización un 1%; y la manifestación clínica más prevalente fue la fiebre con 87%, seguida de las artralgias en general con un 79%, luego las mialgias con un 79%, la cefalea con un 67%, rash cutáneo un 47%, síntomas gastrointestinales 13-15%, (Sharp et al, 2014).

Ahora bien, en Costa Rica se formula un protocolo de vigilancia en vista de lo anteriormente descrito, donde se establece que la enfermedad aguda generalmente se caracteriza por inicio súbito de fiebre alta (típicamente superior a 39°C) y dolor articular severo e inflamación. Otros signos y síntomas pueden incluir cefalea, dolor de espalda difuso, mialgias, náuseas, vómitos, poliartritis, rash y conjuntivitis; todos los anteriores en orden de frecuencia, donde la fiebre sigue siendo el signo más prevalente seguido de las artralgias (Ministerio de Salud, Costa Rica, 2014).

Además, se vio que La fase aguda dura entre 3 y 10 días. La fiebre generalmente dura entre unos días y una semana. Puede ser continua o intermitente, pero una disminución de la temperatura no se asocia a empeoramiento de los síntomas. Ocasionalmente, la fiebre puede acompañarse de bradicardia relativa. Los síntomas articulares generalmente son simétricos y ocurren con más frecuencia en manos y pies, pero también pueden afectar articulaciones más proximales (Ministerio de Salud, Costa Rica, 2014).

Sumado a lo anterior, el rash cutáneo aparece generalmente entre dos a cinco días después del inicio de la fiebre en aproximadamente la mitad de los pacientes. Es típicamente maculopapular e incluye tronco y extremidades, aunque también puede afectar palmas, plantas y rostro, también puede presentarse como un eritema difuso que palidece con la presión. No se observan hallazgos hematológicos patognomónicos significativos en las infecciones por CHIKV (Ministerio de Salud, Costa Rica, 2014).

Por otra parte, es un estudio que comparo las manifestaciones clínicas atípicas en la isla la Reunión y lo comparo con un brote en la India en donde se vio que la principal manifestación atípica fue la erupción maculopapular, seguida de meningoencefalitis, diarrea, vómitos, falla renal, falla respiratoria, miocarditis, hepatitis, alteraciones sensoriales, hiperpigmentacion, neuritis óptica, Guillain Barre (Maguiraga et al., 2012).

Pero, en raras ocasiones, pueden ocurrir formas graves de la enfermedad con manifestaciones atípicas, tales como Neurológicos (Meningoencefalitis, encefalopatía, convulsiones, síndrome de Guillain-Barré, síndrome cerebeloso, paresia, parálisis, neuropatía), Ocular (Neuritis óptica, iridociclitis, epiescleritis, retinitis, uveítis), Cardiovascular (Miocarditis, pericarditis, insuficiencia cardíaca, arritmias, inestabilidad hemodinámica), (Ministerio de Salud, Costa Rica, 2014).

Sumado a lo anterior, de las manifestaciones clínicas atípicas mencionadas anteriormente se pueden presentar lesiones Dermatológicas (Hiperpigmentación fotosensible, úlceras intertriginosas similares a úlceras aftosas, dermatosis vesiculobulosas), Renales (Nefritis, insuficiencia renal aguda), y otros como discrasias sangrantes, neumonía, insuficiencia respiratoria, hepatitis, pancreatitis, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), hipoadrenalismo (Ministerio de Salud, Costa Rica, 2014).

Por otra parte, las formas graves de infección de CHIKV con complicaciones han sido descritas, tales como vasculitis, hepatitis fulminante, complicaciones neurológicas como encefalitis, parálisis facial, insuficiencia cardiaca, miocarditis, neumonía, hemorragia leve, previa insuficiencia renal y muerte (Powers et al, 2007). La hipertensión y las afecciones respiratorias o cardiológicas subyacentes fueron factores de riesgo independientes para la severidad de la enfermedad. La enfermedad es más severa y se acompaña de trastornos de la articulación más en adultos que en niños.

Ganesan et al, reportó dos casos de encefalomieloedemulitis post infección por chikungunya con las características clínicas predominantes de la implicación cortical con conciencia alterada y desarreglo de las funciones mentales. Resultados de lesiones de materia blanca frontoparietal bilateral con difusión restringida, que se describe como un signo temprano de la encefalitis viral, visualizados en resonancia magnética.

Chandak et al, reportó 300 casos de infección por CHIKV durante el período de junio de 2006 a diciembre de 2006, de los cuales, 49 de 300 pacientes inscribieron para el estudio tuvo complicaciones neurológicas. Estos pacientes fueron agrupados en encefalitis 27, mielopatía 7, neuropatía 7, mieloneuropatía 7 y miopatía 1. Concluyeron que la infección reciente de CHIKV se asoció con complicaciones neurológicas.

Los síntomas de la fase aguda por lo general desaparecen después de 2 semanas, como se mencionó anteriormente. Después de los primeros 10 días, la mayoría de los pacientes sentirá una mejoría en su estado general de salud y del dolor articular. Sin embargo, posteriormente puede ocurrir una reaparición de los síntomas y algunos pacientes pueden presentar síntomas reumáticos como poliartritis distal, exacerbación del dolor en articulaciones y huesos previamente

lesionados; y tenosinovitis hipertrófica subaguda en muñecas y tobillos (Manimunda et al, 2010).

Posteriormente, se puede presentar la fase subaguda, la cual se presenta cuando tras un periodo de mejoría con una reaparición de los síntomas, algunos pacientes pueden presentar síntomas reumáticos como poliartritis distal, exacerbación del dolor en articulaciones y huesos previamente lesionados, y tenosinovitis hipertrófica subaguda en muñecas y tobillos. Estos síntomas son más comunes dos o tres meses después del inicio de la enfermedad (Ministerio de Salud, Costa Rica, 2014).

El dolor en las articulaciones ocurre comúnmente en las muñecas, los codos, dedos, rodillas y tobillos; sin embargo, la rodilla es la articulación más comúnmente implicada, y las articulaciones proximales, como la cadera y el hombro, son menos afectadas. Una articulación inflamada se divulga con frecuencia, y a menudo en la etapa aguda de la enfermedad, la artritis es simétrica (Nikoghe D et al., 2012).

Respecto a la forma crónica, esta se caracteriza por, la persistencia de síntomas por más de tres meses. El síntoma persistente más frecuente es la artralgia inflamatoria en las mismas articulaciones que se vieron afectadas durante la etapa aguda. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan artropatía o artritis destructiva, semejante a la artritis reumatoidea o psoriásica. Otros síntomas o molestias durante la fase crónica pueden incluir fatiga y depresión (Ministerio de Salud, Costa Rica, 2014).

En base a lo anterior, la fase crónica se caracteriza por manifestaciones reumáticas crónicas. Hasta el 64% de los pacientes con rigidez articular a causa del CHIKV, los cuales informan dolores por más de un año después de las

infecciones iniciales. Rigidez articular persistente o recurrente, o dolor que duro por más de 1 año después de la infección inicial, afecto a más de la mitad de los pacientes infectados por CHIKV en La isla de la reunión durante el brote de 2005 – 2006 (Alla et al., 2011).

Además, la artritis crónica después de la infección por el virus del CHIKV ha sido bien documentada. Manifestaciones reumáticas se han descrito tales como, la artritis simétrica, pero puede ser asimétrico y la Monoartritis. Se han descrito algunos deformidades y limitaciones en la movilidad articular, pero nunca se observó enrojecimiento de las articulaciones (Alla et al., 2011).

En un estudio de la isla la Reunion, de donde se valoraron 202 pacientes con infección por CHIKV, con una media de 57 años. 56 (63.8%) de los pacientes inscritos aún presentaban dolor articular después de 18 meses de la infección por el virus del CHIKV en su etapa aguda que, a su juicio, era secundaria a la infección por el virus CHIKV. La Artralgia persistente (siempre poliarticular) era continuo en 31 (55.4%) de estos pacientes, y casi la mitad de ellos informó de algunas dificultades en la realización de actividades de la vida cotidiana (Borgherini et al., 2008).

Aunque la fiebre del Chikungunya es generalmente no fatal, su gravedad se debe a la artralgia severa que puede persistir durante semanas o años, y el dolor en las articulaciones es una carga real debido a sus graves efectos negativos sobre el individuo y las comunidades afectadas (Gerardin et al., 2011; Labeaud et al., 2011).

Por lo tanto, comprender el mecanismo de la artritis crónica inducida por CHIKV es importante para comprender la patología de la enfermedad. Un cuerpo grande de evidencia sugiere que la edad, condiciones médicas, la carga viral y la

respuestas del hospedador son factores predisponentes a una presentación más severa de CHIKV y secuelas a largo plazo (Phuklia et al., 2013).

Entre estos factores, el papel de la inmunorespuesta del anfitrión ha sido estudiado intensamente, y la asociación entre citoquinas y quimioquinas proinflamatorias vasculares y artritis, artralgia ha sido investigada por varios grupos. Curiosamente, la mayoría de los informes destacar un enlace entre la IL-1 y IL-6 en la severidad durante la fase aguda de la enfermedad, mientras que la elevación de IL-6, MCP-1 y IL-8 están asociados con la fase crónica o prolongada artralgia (Chow et al., 2011; Maguiraga et al., 2012; Phuklia et al., 2013).

En relación a lo anterior, la enfermedad crónica se caracteriza por la persistencia de síntomas por más de tres meses. La frecuencia con que los pacientes reportan síntomas persistentes varía sustancialmente según el estudio y el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el seguimiento. Estudios hechos en Sudáfrica reportan que entre el 12%–18% de los pacientes tendrán síntomas persistentes a los 18 meses y hasta 2 a 3 años después (OPS/CDC, 2011).

En estudios más recientes de la India, la proporción de pacientes con síntomas persistentes a los 10 meses fue de un 49%. Datos de La Reunión encontraron que hasta de un 80%–93% de los pacientes experimentara síntomas persistentes 3 meses después del comienzo de la enfermedad; esta proporción disminuye a 57% a los 15 meses y a 47% a los 2 años (OPS/CDC, 2011).

Sin embargo, ahora está claro que la enfermedad puede persistir en un subgrupo de pacientes que presentan niveles variables de mialgia y artralgia, culminando en algunos casos en un síndrome de artritis debilitante. Cinco estudios

han intentado identificar los factores asociados con la enfermedad de chikungunya crónica en grupos de pacientes en Singapur, La Reunion, Dakshina Kannada (India) y Emilia-Romaña (Italia) (Maguiraga et al., 2012).

Además, después de la epidemia de 2005 – 2006 en la isla La Reunión, el 36% de los pacientes presentaron persistencia de síntomas 15 meses después del inicio de la enfermedad, y un 21% reportó por lo menos una repetición de la enfermedad. En este grupo de pacientes la media de edad era de más de 45 años, el puntaje de intensidad de dolor (≥ 7 en una escala de 0 a 10) durante la enfermedad aguda y osteoartritis existente la cual se asocio con la persistencia de los síntomas (Maguiraga et al., 2012).

Sin embargo, la clasificación se basó en la recuperación de la percepción de manifestaciones reumáticas de chikungunya, y por lo tanto es muy difícil distinguir entre osteoartritis y lesiones propias del chikungunya en estos pacientes. Sin embargo, el puntaje de intensidad de dolor y la edad siguen siendo robustos predecir factores de riesgo asociados a la persistencia de los síntomas (Maguiraga et al., 2012). Las formas crónicas similares de chikungunya habían sido ya reportados previamente en otras series de pacientes en la isla La Reunión en otros estudios (Borgherini et al., 2007).

Ahora bien, la proporción de pacientes con signos crónicos atribuibles a CHIKV diferenció entre series de estudios. En Singapur, 13% de los pacientes infectados todavía tenía artralgia crónica 3 meses después de la infección. En Emilia-Romaña, 70% de los pacientes tenían síntomas persistentes a los 6 meses y 32% tenían síntomas persistentes a los 12 meses después de la infección aguda (Maguiraga et al., 2012).

Asimismo, el 49% de los pacientes en el brote de 2008 en Dakshina Kannada todavía tenía síntomas atribuibles a chikungunya 10 meses después de la inserción, y casi la mitad de los pacientes estudiados de La Reunión tenían síntomas persistentes, posiblemente incluyendo artritis, 1 año después de la inclusión aguda (Maguiraga et al., 2012).

En base a lo anterior, se logró documentar en un estudio que comparo las manifestaciones clínicas en dos brotes en la isla la Reunión uno en el 2005 y otro en el 2006-2007; otros en la India uno en el 2006 y otro en el 2008, uno en Singapur en el 2008, en donde se establece que la principal manifestación clínica de la forma crónica fue la artralgia, seguida de la tenosinovitis, principalmente simétrico, a nivel de rodilla principalmente, tobillos, hombros; el dolor se caracterizó por ser continuo (Maguiraga et al., 2012).

Es por ello, que se ha logrado en base a los estudios, que la artritis crónica después de la infección por CHIKV ha sido bien documentada. También se documentó que esta artritis es similar al síndrome de artritis reumatoide. En un estudio también se demostró en una proporción de los pacientes (36%), que la artritis crónica por infección de CHIKV se comportó clínicamente como una artritis reumatoide (AR). En la etapa aguda, la artritis era simétrica en la naturaleza, pero la artritis crónica por CHIKV también puede ser asimétrica e incluso una Monoartritis (Manimunda et al., 2010).

Además, en un paciente con deformidad de las articulaciones de la mano que se observó después de la infección de CHIKV. El fenómeno distinto con respecto a la progresión clínica de la enfermedad fue que el número de pacientes con afectación de la cadera, hombro y articulaciones cervicales incrementó casi de 2 a 5 veces durante el décimo mes indicando la implicación gradual de

articulaciones de cadera y cintura escapular en la fase crónica de esta enfermedad (Manimunda et al., 2010).

Ahora bien, en relación a los niños estos, generalmente nacen asintomáticos y luego desarrollan fiebre, dolor, rash y edema periférico. Aquellos que se infectan en el periodo intraparto también pueden desarrollar enfermedad neurológica como meningoencefalitis, lesiones de la sustancia blanca, edema cerebral y hemorragia intracraneana; además de síntomas hemorrágicos y enfermedad del miocardio (OPS/CDC, 2011).

Además, se puede apreciar que también los hallazgos de laboratorio se encuentran anormales, los cuales incluyen pruebas de función hepática elevadas, recuentos bajos de plaquetas y linfocitos, y disminución de los niveles de protrombina. Los neonatos que sufren enfermedad neurológica generalmente desarrollan discapacidades a largo plazo. No hay evidencia de que el virus se transmita a través de la leche materna (OPS/CDC, 2011).

Una vez descrito las manifestaciones clínicas de la enfermedad de CHIKV, a continuación se dará paso a la descripción de los métodos diagnósticos de relevancia, los cuales son de utilidad para lograra así documentar la enfermedad.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de CHIKV se utilizan tres tipos principales de pruebas, el aislamiento viral, la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR) y la serología. Las muestras tomadas durante la primera semana del inicio de los síntomas deben analizarse por métodos serológicos, el más utilizado es el ensayo por inmunización ligado a enzimas (ELISA), este ultimo

para la detección de inmunoglobulina M (IgM) y G (IgG) y virológicos (RT-PCR y aislamiento) (CDC/OPS, 2011).

Las muestras generalmente son sangre o suero, pero en casos neurológicos con características de meningoencefálicas también se puede obtener líquido cefalorraquídeo (LCR). Se dispone de poca información sobre la detección del virus por aislamiento o RT-PCR a partir de tejidos u órganos. Ante la sospecha, en casos fatales, se puede intentar la detección del virus en las muestras disponibles (INCIENSA, 2015).

El aislamiento del virus puede realizarse a partir de mosquitos recogidos en campo o muestras de suero de la fase aguda, menor a 8 días. El suero obtenido de la sangre total extraída durante la primera semana de la enfermedad y transportada al laboratorio en frío (entre 2°–8°C o hielo seco) lo más rápidamente posible, menor a 48 horas (INCIENSA, 2015).

Más frecuentemente, se utilizan métodos de producción para la detección de inmunoglobulina M (IgM) y anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) contra virus de chikungunya en sueros agudos y convalecientes. Estos incluyen el ELISA, método de inmunofluorescencia indirecta, inhibición de la hemaglutinación o técnicas de neutralización (INCIENSA, 2015).

Los anticuerpos IgM son detectables después de un periodo promedio de 2 días por análisis inmunofluorescente ELISA y persisten por períodos que van desde varias semanas hasta 3 meses. Los anticuerpos IgG pueden detectarse en muestras de convalecencia y persisten por años. Se han documentado casos de persistencia de IgM de hasta 18 meses después de inicio de la enfermedad.

La muestra de suero (o sangre) debe ser transportada a 2°–8°C, sin congelar. El diagnóstico serológico puede hacerse por demostración de anticuerpos IgM específicos para CHIKV o por un aumento de cuatro veces en el título de PRNT entre muestras de fase aguda y fase convaleciente. La determinación de anticuerpos IgM específicos para CHIKV se realiza mediante ELISA de captura del anticuerpo IgM (MAC-ELISA), seguido de PRNT (INCIENSA, 2015).

Se debe recolectar suero de la fase aguda inmediatamente después del inicio de la enfermedad y suero de la fase convaleciente de 10 a 14 días después. Generalmente se desarrolla la IgM específica para CHIKV y anticuerpos neutralizantes hacia el final de la primera semana de la enfermedad. Por lo tanto, para descartar definitivamente el diagnóstico, se debe obtener muestras de la fase convaleciente en pacientes cuyas muestras de la fase aguda fueron negativas (INCIENSA, 2015).

Es por ello, que para realizar un adecuado diagnóstico de la enfermedad se deben de realizar las pruebas de laboratorio concernientes con el caso, además de correlacionar adecuadamente la clínica y realizar los diagnósticos diferenciales, para lograr así, un buen y acertado diagnóstico, por ello, se hace las siguientes definiciones operativas, para así, lograr identificar casos.

Ahora bien, en los casos catalogados como sospechosos, se define como todo aquel paciente con fiebre súbita generalmente mayor de 38.50 C, no mayor de 10 días, artralgias severas o artritis de comienzo agudo que no se explica por otras condiciones médicas y que reside o ha visitado áreas endémicas o epidémicas durante las 2 semanas anteriores a los síntomas (Ministerio de Salud, Costa Rica, 2014).

Además, el Ministerio de Salud, Costa Rica (2014), en su protocolo de vigilancia y manejo clínico contra el Chikungunya, informa que:

El caso confirmado, se define como, cualquier caso sospechoso con resultado positivo por las pruebas de laboratorio oficializadas por el Laboratorio Nacional de Referencia. En caso de epidemia todo caso sospechoso, que resida en esa área.

- Detección de ácidos nucleicos (RT-PCR).
- Aislamiento viral.
- Seroconversión (ELISA: IgM/IgG) o aumento en el título de anticuerpos por neutralización en muestras pareadas.

También, el caso probable, se define como, cualquier caso sospechoso con resultado positivo por detección de IgM en muestra aguda. En caso de que se ha confirmado transmisión del virus por clínica y nexos epidemiológicos. El caso importado, se define como, todo aquel caso confirmado que se presenta en un área donde no hay evidencia de transmisión, pero que en el transcurso de 2 a 12 días anteriores estuvo en un área de transmisión comprobada por laboratorio (Ministerio de Salud, Costa Rica, 2014).

La muerte sospechosa por chikungunya, es aquella, clasificación final de todo paciente que fallezca con sospecha de chikungunya, se analizará por la comisión interdisciplinaria e interinstitucional especial de análisis de casos sospechosos, hallazgos de laboratorio y anatomopatológicos (Ministerio de Salud, Costa Rica, 2014).

Una vez realizado una descripción de los métodos diagnósticos para la detección de la enfermedad del CHIKV, a continuación, se realizará una

descripción del abordaje terapéutico y de los medicamentos aceptados para esta enfermedad.

Tratamiento

No existe un tratamiento farmacológico antiviral específico para el CHIKV. Se recomienda el tratamiento sintomático luego de excluir enfermedades más graves, tales como malaria, dengue e infecciones bacterianas. Respecto a la enfermedad aguda, el tratamiento sintomático y de soporte incluye reposo y el uso de acetaminofén para el alivio de la fiebre, e ibuprofeno, naproxeno o algún otro agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) para aliviar el componente artrítico de la enfermedad (OPS/CDC, 2011).

No se aconseja el uso de aspirina debido al riesgo de sangrado en un número reducido de pacientes y el riesgo de desarrollar síndrome de Reye en niños menores de 12 años de edad. En pacientes con dolor articular grave que no se alivia con AINEs se pueden utilizar analgésicos narcóticos, por ejemplo, morfina, o corticoesteroides a corto plazo después de hacer una evaluación de riesgo y beneficio de estos tratamientos (OPS/CDC, 2011).

Se debe aconsejar a los pacientes beber grandes cantidades de líquidos para reponer el líquido perdido por la sudoración, los vómitos y otras pérdidas insensibles. Respecto a la enfermedad subaguda y crónica, si bien la recuperación es el resultado esperado, el periodo de convalecencia puede ser prolongado (en ocasiones hasta un año o más) y el dolor articular persistente puede requerir tratamiento analgésico, incluyendo terapia antiinflamatoria prolongada (OPS/CDC, 2011).

La artritis periférica incapacitante que tiene tendencia a persistir por meses, si es refractaria a otros agentes, puede ocasionalmente responder a los corticoesteroides a corto plazo. Para limitar el uso de corticoesteroides orales se pueden usar inyecciones locales (intra articulares) de corticoesteroides o terapia tópica con AINEs. En pacientes con síntomas articulares refractarios se pueden evaluar terapias alternativas como el metotrexate (OPS/CDC, 2011).

Además de la farmacoterapia, los casos con artralgias prolongadas y rigidez articular pueden beneficiarse con un programa progresivo de fisioterapia. El movimiento y el ejercicio moderado tienden a mejorar la rigidez matinal y el dolor, pero el ejercicio intenso puede exacerbar los síntomas.

A pesar de la amenaza médica del CHIKV, no hay actualmente ningún tratamiento antiviral aprobado, o bien una vacuna para la infección de CHIKV. Los tratamientos son generalmente sintomáticos, con administración de antiinflamatorios no esteroideos o corticosteroides para el control de artralgia y mialgia.

Teniendo en cuenta la eficiencia de los vectores en el establecimiento de la infección en muchas regiones, en las cuales se ha instalado el virus del CHIKV, hay una necesidad urgente para el desarrollo de antivirales seguros y eficaces contra CHIKV para controlar los síntomas y minimizar las complicaciones de futuras epidemias. Con la reemergencia del CHIKV en los últimos años, se hicieron numerosos esfuerzos hacia el desarrollo de antivirales eficaces contra CHIKV, los cuales se mencionarán a continuación.

Los inhibidores de la entrada viral de CHIKV presentan una estrategia terapéutico atractivo porque se puede minimizar el daño causado por factores de virulencia durante la replicación viral intracelular. Además, estos inhibidores de

entrada podrían centrarse componentes extracelulares, por ejemplo, receptores de la célula huésped, que son más accesibles, de tal modo reduciendo las dosis requeridas y limitación de citotoxicidad. Sin embargo, esta estrategia está limitada por la mala comprensión de los receptores de CHIKV (Bettadapura et al, 2013).

La cloroquina es un antipalúdico, el cual ha demostrado una actividad antiviral contra varios virus, incluyendo el VIH, coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo y alphavirus. Se observó una inhibición dosis dependiente de la replicación en células del CHIKV, sobre el tratamiento con cloroquina antes, durante y después de la infección (Kaur y Chu, 2013).

Aunque la enfermedad no se transmite por contacto directo de persona a persona, los mosquitos que pican al paciente en su fase aguda de enfermedad (fase virémica) pueden infectarse y posteriormente al alimentarse infectar a otras personas. Se recomienda a los contactos del paciente utilizar repelente, evitar las picadas por mosquitos y sobretodo procurar no tener criaderos potenciales (OPS/CDC, 2011).

Para evitar la infección de otras personas en la vivienda, la comunidad o el hospital, debe evitarse que el paciente con CHIKV aguda sea picado por mosquitos *Aedes* durante la primera semana de la enfermedad (fase virémica). Para esto es recomendable el uso de mosquiteros, cuartos de aislamiento, uso de repelentes, según sea el caso (OPS/CDC, 2011).

No se aconseja utilizar medios físicos para disminuir la fiebre. Mantenga vigilado al enfermo. En caso de presentar algún deterioro, complicación súbita en la condición general o signos de alarma, acudir de inmediato al centro de salud más cercano. En caso de requerir incapacidad, se considerará al menos 7 días de convalecencia según el reglamento vigente y el criterio médico (OPS/CDC, 2011).

Además, Mahendradas, 2013, comenta lo siguiente:

El virus de chikungunya, un virus ARN, es inestable en el tiempo, y no se dispone de ningún fármaco antiviral específico hasta la fecha para el tratamiento de la infección por el virus CHIKV. El tratamiento en la fase aguda de la enfermedad es sintomático con antipiréticos, como ya se menciono (acetaminofén se prefiere sobre la aspirina para evitar las complicaciones de sangrado) y antiinflamatorios no esteroideos. Para la artritis crónica debido a la infección de CHIKV ha sido diversamente tratada con fosfato de cloroquina, corticoesteroides, medicamentos antirreumáticos e incluso bloqueadores de factor de necrosis tumoral. (pág. 3)

No obstante, hay que tener en cuenta que respecto a la infección por CHIKV, esta se puede cronificar, es por ello que, el fosfato de cloroquina fue reportado ser el tratamiento efectivo en la fase crónica de la artritis por CHIKV, sin embargo, en un estudio clínico donde se comparó la cloroquina versus placebo no se vio mayor beneficio con la cloroquina (Bettadapura et Al, 2013).

Respecto a la prevención, Mahendradas (2013) afirma que:

En la ausencia de un tratamiento específico o vacunas contra el virus de chikungunya, para la prevención de la enfermedad propagada, el control de vectores sigue siendo el más importante modo de control para la infección de chikungunya. La eliminación de sitios y la reducción de la fuente son métodos eficaces. El vector *A. aegypti* es una especie de hábitat domiciliar y se reproduce principalmente en envases artificiales y receptáculos. Medidas para controlar la reproducción de mosquitos incluyen la cubierta de tanques de agua, cisternas y otros equipos de almacenamiento de agua; eliminación de neumáticos y cáscaras de coco que pueden recoger el agua; cuencos de vaciado regular de agua de baños y mascota de aves; ajuste de altura de las hierbas gramíneas; y la introducción de peces larvívoros como los Guppy en tanques de agua ornamentales. (pág. 6)

Ahora bien, el Ministerio de Salud, Costa Rica (2014), en su protocolo de vigilancia, informa:

Recomendaciones médicas para el manejo en el hogar

- Hidratación vía oral con:
- Lactante: leche materna
- Lactantes mayores y niños: líquidos a tolerancia de acuerdo con la edad (agua de arroz, jugo de frutas naturales, suero oral, sopas caseras sin consomé).
- Adolescentes y adultos: líquidos a tolerancia (agua de arroz, jugo de frutas naturales, suero oral, sopas caseras sin consomé).
- Ingerir al menos un vaso grande de 240 ml cada 4 horas.
- No administrar gaseosas, cualquier bebida comercial preparada, bebidas hidratantes para deportistas
- Solamente se autoriza el uso de acetaminofén.
- No utilizar medios físicos para disminuir la fiebre.
- Mantenga vigilado al enfermo. En caso de presentar algún deterioro, complicación súbita en la condición general o signos de alarma, acudir de inmediato al centro de salud más cercano.

En caso de requerir incapacidad, se considerará al menos 7 días de convalecencia según el reglamento vigente y el criterio médico. En caso de que el paciente evolucione a fase subaguda o crónica, el médico revalorará la incapacidad (Ministerio de Salud, Costa Rica, 2014).

Los criterios para la referencia o manejo intrahospitalario, se deben de tener muy presentes, estos son la presencia de por lo menos uno de los siguientes hallazgos durante el periodo de control es suficiente para trasladar al paciente al hospital de referencia correspondiente (Ministerio de Salud, Costa Rica, 2014):

- Presencia de co-morbilidades descompensadas de alto riesgo.
- Manifestaciones atípicas graves.
- Co-infección con dengue con signos de alarma.
- Intolerancia a la vía oral.

- Embarazadas de alto riesgo obstétrico y en el último trimestre.
- Dolor crónico persistente
- Depresión

El médico valorará el estado general y la condición social del paciente. Si por lejanía de su domicilio no pueda acudir a las valoraciones o en el caso de pacientes en estado de abandono, personas institucionalizadas, también consideraran el manejo hospitalario.

Es de suma importancia los signos de alarma, tales como:

- La enfermedad de chikungunya por sí misma no tiene signos de alarma ahora bien cualquier paciente que tenga:
- Intolerancia de la vía oral o vómitos frecuentes (3 o más en 1 hora, o 5 en 6 horas).
- Posibilidad de co-infección con dengue es importante considerar los signos de alarma en dengue como: Acumulación de líquidos (edemas, derrames). Presión arterial media baja según sexo y edad, asociada a signos de hipo perfusión o a taquicardia, distensión abdominal, frialdad de extremidades, caída brusca de la temperatura por debajo de la normal, evidencia de sangrados de cualquier magnitud (en piel o mucosas), hepatomegalia mayor de 2 cm, caída rápida de plaquetas, hemoconcentración, agitación, somnolencia o letargo.
- Fiebre persistente mayor a 5 días.

Como se mencionó anteriormente, no existe un tratamiento farmacológico antiviral específico para CHIKV. Se recomienda tratamiento sintomático luego de excluir enfermedades más graves, tales como dengue, infecciones bacterianas o malaria. Es por ello que el tratamiento consiste en el manejo oportuno del dolor, tal como se describe a continuación.

El tratamiento analgésico de primera elección será el acetaminofén, tanto para adultos como para niños y las dosis recomendadas son: 500 mg – 1g/6h y 15 – 20 mg/kg/dosis, respectivamente. No se recomienda el uso de aspirina o cualquier otro anti-inflamatorio no-esteroides (AINEs), debido al alto riesgo de sangrado en pacientes con posible infección o co-infección con dengue o de desarrollar síndrome de Reye en niños menores de 12 años de edad (Ministerio de Salud; Costa Rica, 2014).

Ahora bien, Toda mujer embarazada en su último trimestre y en fase aguda (virémica) debe ser ingresada al centro hospitalario para su respectivo tratamiento (postergar su labor de parto), si no es posible detener su labor de parto se debe educar a la madre o cuidador sobre los signos y síntomas de enfermedad en el recién nacido, los cuales deben observarse de forma estricta y ambulatoria al menos por 10 días, en el momento que presente alguno de los signos y síntomas debe ser ingresado a un centro hospitalario para su respectivo manejo (Ministerio de Salud, Costa Rica, 2014).

Es de suma importancia, educar a los pacientes respecto al, reposo relativo de acuerdo a la capacidad funcional de cada paciente, hidratación oral, dieta según criterio clínico, vigilar estado de hidratación del paciente y brindarle el manejo indicado según cada caso, calamina en caso necesario, antihistamínicos en caso de prurito. Las formas atípicas y crónicas deben ser manejadas por el especialista, según edad del paciente y tipo de afectación.

Diagnóstico diferencial

La fiebre, con o sin artralgiás, es una manifestación atribuible a muchas otras enfermedades. La CHIKV puede presentarse de forma atípica o puede

coexistir con otras enfermedades infecciosas como el dengue o la malaria. Las enfermedades a ser consideradas en el diagnóstico diferencial pueden variar en relación con algunas características epidemiológicas relevantes, tales como el lugar de residencia de las personas, antecedentes de viajes y exposiciones previas (OPS/CDC, 2011).

En base a lo anterior, la Malaria se caracteriza por periodicidad de la fiebre y alteración de la conciencia. El dengue por fiebre y dos o más de los siguientes signos o síntomas como dolor retroorbital u ocular, cefalea, rash, mialgias, artralgias, leucopenia o manifestaciones hemorrágicas (OPS/CDC, 2011).

La Leptospirosis que se caracteriza por mialgia severa localizada en los músculos de la pantorrilla y congestión conjuntival o hemorragia subconjuntival con o sin ictericia u oliguria, se debe considerar antecedentes de contacto con agua contaminada. Infecciones por alfavirus (virus Mayaro, Ross River, Barmah Forest, O'nyong nyong y Sindbis), se caracterizan por tener presentación clínica similar a CHIKV; se debe de indagar en la historia clínica respecto, a antecedentes de viajes (OPS/CDC, 2011).

La artritis post infección (incluyendo fiebrereumática), se caracteriza por artritis en una o más articulaciones, generalmente grandes, debido a enfermedad infecciosa como clamidia, shigella y gonorrea. La fiebre reumática se presenta más comúnmente en niños como poliartritis migratoria que afecta sobre todo a articulaciones grandes. Considerar título de antiestreptolisina O (ASLO) y antecedentes de dolor de garganta junto con los criterios de Jones para el diagnóstico de fiebre reumática (OPS/CDC, 2011).

Es por ello, que se debe distinguir la CHIKV del dengue, la cual puede tener una evolución más desfavorable, ocasionando inclusive la muerte. Ambas

enfermedades pueden ocurrir al mismo tiempo en un mismo paciente. Observaciones realizadas durante brotes previos en Tailandia y la India, revelan las características principales que distinguen la CHIKV del dengue (OPS/CDC, 2011).

Medidas de prevención

En relación con estas medidas, se debería realizar periódicamente estudios comunitarios para precisar la densidad de la población de mosquitos, reconocer los hábitats con mayor producción de larvas, y, promover programas para su eliminación, control o tratamiento con los mecanismos apropiados. Por otro lado, dado que es una enfermedad emergente a nivel de la zona, es muy importante la sensibilización tanto de la población general como de los profesionales sanitarios (Ministerio de Salud, Costa Rica, 2014).

La educación dirigida a la población general es fundamental para que participe en las actividades de control en el ámbito peridoméstico, debido al comportamiento específico del vector transmisor. Se recomienda el desarrollo de herramientas de comunicación con mensajes preventivos específicos enfocados a reducir las superficies donde se facilite el desarrollo del mosquito como, por ejemplo, recipientes donde se acumule el agua, jardines y zonas verdes de urbanizaciones cercanas a las viviendas, fugas, charcos, residuos (Ministerio de Salud, Costa Rica, 2014).

De la misma manera, es importante que los profesionales sanitarios estén informados del potencial riesgo de que se produzcan casos por esta enfermedad, ya que facilitaría la detección precoz de los casos, mejoraría el tratamiento y el control de la enfermedad. Además, si se confirmara un caso autóctono en el territorio o se detectara transmisión local, todos los sectores de la comunidad

deben implicarse en las acciones para la prevención y control de esta enfermedad (Ministerio de Salud, Costa Rica, 2014).

En este caso, a nivel individual, la protección frente a la picadura de mosquito es la principal medida preventiva. Se utilizaría repelentes tópicos en las partes descubiertas del cuerpo y sobre la ropa. Algunos de eficacia probada son los repelentes a base de DEET (N, N-dietil-mtoluamida), permitido en niños mayores de 2 años y en embarazadas en concentraciones inferiores al 10% (Ministerio de Salud, Costa Rica, 2014).

También se puede utilizar otros con diferentes principios activos, Icaridin-Propidina (icaridin) y el IR3535® (etil-butil-acetilaminopropionato). El uso de mosquiteras en puertas y ventanas contribuiría a disminuir la población de mosquitos en el interior de las viviendas, sobre todo durante el día y manteniéndolas cerradas. También es importante la lucha individual frente el mosquito en la zona peridoméstica (Ministerio de Salud, Costa Rica, 2014).

Se recomienda la información a los viajeros que se dirijan a zonas endémicas sobre el riesgo de infección, el modo de transmisión, la sintomatología y el periodo de incubación. Se comunicará a estos viajeros la importancia de acudir al médico si se produce fiebre y artralgias que no se deban a otra causa médica, dentro de los 15 días siguientes a abandonar la zona endémica (Ministerio de Salud, Costa Rica, 2014).

Una vez, hecha la revisión de la enfermedad de chikungunya, como se mencionó anteriormente en este capítulo, en el cual se revisó sobre el vector, la epidemiología, la fisiopatología, la clínica, el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, puntos esenciales en el entendimiento de la enfermedad, para así reconocer en el campo clínico y así lograr hacer un diagnóstico asertivo.

Es por ello, que con los conocimientos obtenidos mediante la realización de esta revisión, se procederá en el siguiente capítulo a realizar un análisis de la literatura actual sobre el tema, en donde se revisara las características de las manifestaciones clínicas de la fase aguda y crónica de la enfermedad, de los diferentes estudios.

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

Diseño

Hernández et al., (2014), explican que el diseño “se refiere al plan o estrategia concebida para obtener la información que se desea con el fin de resolver al planteamiento del problema” (p. 128).

Se analizaron un total de 19 artículos y estudios publicados entre los años 2010-2015, de los cuales 4 son en español y 15 son en inglés, se examinaron ya que demuestran las principales características, factores de riesgo y los diferentes métodos de estudio para la definición de las manifestaciones clínicas, así como de la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del Chikungunya.

Estos estudios se seleccionaron por medio de una revisión de los últimos 5 años de varios artículos y revisiones relacionados con la enfermedad, sus implicaciones y características.

Criterios de inclusión

En primer lugar, se incluye todos aquellos artículos que sean publicados entre el 2010-2015, o con no más de 5 años de antigüedad. Los que incluyan temas relacionados la epidemiología, la fisiopatología, las manifestaciones clínicas tanto de la forma aguda como de la forma crónica, el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, así como, métodos de prevención; además, de todo material relacionado con propagación o difusión de la enfermedad, es por ello, que se habla de vector incluso.

En segundo lugar, toda aquella investigación o publicación relacionada con el antecedente de brotes por fiebre por chikungunya, en donde, se haya estudiado y comparado casos con resultados reales, los cuales demuestren la veracidad de la información, la cual es de importancia para la comprensión de la enfermedad.

En tercer lugar, toda aquella revisión la cual esté relacionada con la enfermedad, en donde, se haya estudiado y comprobado por medios científicos tanto las causas como los mecanismos por los cuales se desencadenan las manifestaciones clínicas relacionadas con el virus de chikungunya.

Además de, todo artículo que documente los medios por los cuales se puede llegar al diagnóstico de la enfermedad, teniendo en cuenta que la fiebre producto del virus de chikungunya es similar a la de otros virus, por ejemplo, el virus del dengue, teniendo en cuenta lo anterior, se debe de definir con exactitud las características del chikungunya.

Criterios de exclusión

No se toma en cuenta todos aquellos artículos que tengan más de 5 años de antigüedad, así como los artículos que no tengan relación alguna con la enfermedad de chikungunya. Tampoco se utilizará artículos que no sean de estudios científicos o relacionados con otras patologías. Finalmente, será excluido cualquier estudio o revisión que no esté en el ámbito de lo que busca estudiar y promover.

Fuentes de información

Fuentes primarias, se considera fuentes primarias como artículos de investigación, documentos oficiales, revisiones, guías.

Muestra de la investigación

Por ser este trabajo una revisión bibliografía, se excluye de este algún tipo de muestra, es por ello, que a partir de una selección bibliográfica, la cual se caracteriza por, valorar estudios, artículos y guías, las cuales hacen referencia al tema en estudio, en donde se comentan las principales características de la enfermedad.

1. Variables de estudio

Objetivos específicos	Variable	Concepto	Instrumentación	Operacionalización
Identificar las manifestaciones clínicas de la enfermedad del Chikungunya.	Fase aguda: Fiebre	Aumento de la temperatura mayor de los 38 grados centígrados.	Revisión bibliográfica	Revisiones bibliográficas, basadas en las manifestaciones clínicas de la enfermedad del CHIKV, en donde se estudiara e identificara sus manifestaciones, además, de valorar porque razón se da la enfermedad, así como cual es más frecuente en el desarrollo de la misma.
	Poliartralgias	Dolor en más de una articulación.		
	Cefalea	Dolor de cabeza, producto de la misma infección por chikungunya.		
	Rash cutáneo	Lesión cutánea secundaria a proceso infeccioso.		
	Mialgia	Dolor muscular, secundario al proceso infeccioso.		
	Náuseas	Sensación subjetiva que experimenta la persona secundaria a proceso infeccioso.		
Fase crónica: Artralgia inflamatoria	Proceso secundario a artritis sostenida.			

Objetivos específicos	Variable	Concepto	Instrumentación	Operacionalización
Comparar las manifestaciones clínicas del Chikungunya con Dengue.	<p>Las manifestaciones clínicas propias de la enfermedad del CHIKV.</p> <p>Las manifestaciones propias del Dengue.</p>	<p>Realizar una comparación entre las manifestaciones clínicas de la enfermedad del CHIKV con las manifestaciones del Dengue, para así lograr identificar las diferencias entre ambas enfermedades.</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>Revisiones bibliográficas donde se documenten cuadros comparativos entre las manifestaciones clínicas de la enfermedad del CHIKV y las del Dengue.</p>

Objetivos específicos	Variable	Concepto	Instrumentación	Operacionalización
Mencionar las complicaciones clínicas de la forma crónica de la enfermedad del Chikungunya.	Artralgia inflamatoria	Persistencia de la inflamación articular de la fase aguda por más de 3 meses.	Revisión bibliográfica	Revisiones bibliográficas donde se estudia y se busca las manifestaciones clínicas de la forma crónica de la enfermedad del CHIKV, además, donde se describen sus complicaciones.
	Deformidades	Alteración de la forma articular por la inflamación sostenida.		
	Artropatías	Alteración y degeneración articular.		

Una vez analizado el marco metodológico, de las características del trabajo, se llevara a cabo el análisis de la tesis en base a las revisiones bibliográficas de artículos y estudios, de protocolos, guías, las cuales están en relación con los objetivos previamente mencionados; además de guías relacionados con el tema de la enfermedad de Chikungunya, se dará continuidad al cuarto capítulo.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS

La fiebre de chikungunya, al ser una enfermedad reemergente a nivel de América, se han reportado numerosos casos nuevos en la zona, es por eso que, ya para el 2014 la Organización Panamericana de la Salud (OPS) había reportado 355 000 mil casos de fiebre por CHIKV, especialmente en países del Caribe como por ejemplo Puerto Rico, en donde, como se mencionó anteriormente, se han reportado bastantes casos nuevos, ya que históricamente el país no es una zona endémica de chikungunya (Morens et al., 2014).

Además, como ya se ha mencionado anteriormente en la tesis, la enfermedad no es autóctona de las Américas, es una enfermedad endémica del sudeste de Asia y de África, por lo cual ha repercutido negativamente en la salud de los países que han sido afectados por el Chikungunya, en especial Costa Rica, ya que la clínica que provoca es muy similar a la del dengue, esto ha provocado repercusiones en el diagnóstico y la evolución natural de la enfermedad.

El conocimiento de los antecedentes de la enfermedad, es de suma importancia, ya que permite entender y conocer como se ha comportado la enfermedad a lo largo del tiempo, en los distintos lugares en donde se ha presentado la infección por el virus, así se ha logrado entender mediante estudios y recolección de datos, la evolución natural de la enfermedad, por ende, se han determinado las consecuencias de esta.

A lo largo del tiempo, y desde que se documentó el primer caso de chikungunya, se han reportado numerosos nuevos brotes, a nivel mundial, con un patrón tropical, muy probablemente por la predilección del vector al clima húmedo lluvioso muy característico de las regiones tropicales, y de las rutas poblacionales, en donde, una persona infectada se traslada de un país a otro, es así como se ha

visto que ha ido en incremento los casos nuevos de chikungunya en países o zonas donde anteriormente no se había documentado brotes.

Este patrón que sigue la enfermedad, que se caracteriza por haber ido trasladándose de país a país, producto de personas infectadas, las cuales llegan aun país el cual no ha estado expuesto, la persona es picada por un mosquito, en especial del género Aedes, el cual es el vector transmisor de la enfermedad, por eso en América el virus se ha propagado rápidamente en cuestión de pocos años, incluso en meses, repercutiendo negativamente en la salud pública de los países afectados.

Con base en esto, se ha visto como la región de América, en especial las regiones de las islas del Caribe y los países de Centroamérica, los cuales comparten un clima rico en lluvias son un nicho idóneo para el CHIKV, por eso es que, la patología importada constituye en nuestro medio un reto para los clínicos, los epidemiólogos y las autoridades sanitarias ya que representan un riesgo para la comunidad (Porta, 2012).

Ahora bien, en los últimos años se está observando una franca emergencia y reemergencia de las arbovirosis, enfermedades transmitidas por picaduras de artrópodos hematófagos, lo que se visualiza como una amenaza de globalización (Porta, 2012), teniendo en cuanto esto, se considera aún más en estudiar y entender más respecto a la enfermedad y sus implicaciones en la salud pública, y sus repercusiones a futuro en la salud de cada individuo quien haya sido infectado por el virus de CHIKV.

En vista de lo anterior, las autoridades han puesto estrategias para combatir los brotes, mediante la investigación de los casos y brotes que se han producido a lo largo del tiempo, ha servido para comenzar a documentar la evolución natural

de la enfermedad, esto ha sido de suma importancia para el reconocimiento y abordaje oportuno de brotes, ya que, entendiendo la enfermedad, se logra mejores alcances en lo que respecta al abordaje clínico.

Es por ello, que conforme se tiene mayor conocimiento del virus y de sus manifestaciones clínicas, se ha logrado identificar con mayor exactitud las características clínicas de la enfermedad, con ello, se ha podido clasificar adecuadamente los signos y síntomas propios, así como, la diferenciación entre dengue y chikungunya, ya que ambos virus cursan con manifestaciones clínicas similares.

Es por eso que, la presentación típica del CHIKV incluye fiebre abrupta, artralgias, y ocasionalmente rash maculopapular; la artritis se caracteriza por ser poliarticular, y la tenosinovitis, pueden ocurrir, principalmente con dolor en las articulaciones y se puede extender por años, (Torres et al., 2015). Es por ello, que entonces, es de suma importancia reconocer y distinguir la clínica principal de la enfermedad y diferenciarla de otras enfermedades virales.

Ahora bien, la infección por el virus de CHIKV en su fase aguda se caracteriza por el inicio repentino de fiebre con escalofríos, dolor de cabeza, malestar, artralgia o artritis, vómitos, mialgia, erupción cutánea y dolor de espalda de alto grado (Mahendradas et al., 2013).

Sin embargo, teniendo en cuenta lo anterior, la artralgia, la erupción cutánea u otros signos clínicos que han demostrado ser signos o síntomas para diferenciar claramente los pacientes con fiebre por CHIKV de aquellos con dengue (Sharp et al, 2014). Por eso, es que la introducción de CHIKV en América aumenta el reto clínico de garantizar el óptimo manejo de pacientes que incluso cursan con dengue.

Respecto a lo anterior, y en base a la enfermedad del CHIKV, y como ya se menciono anteriormente en la tesis y para efectos de la misma, se identificaron las manifestaciones clínicas de la enfermedad, basado en las revisiones y publicaciones las cuales se relacionan con las manifestaciones clínicas del CHIKV, es por ello, que consecutivamente se comentara las principales manifestaciones clínicas características y que diferencian la enfermedad de otras patologías.

En base a lo anterior, en un estudio realizado en la India entre el 2008-2009, en 203 pacientes con diagnóstico de CHIKV serológicamente confirmado, entre los 10 y 45 años la artralgia fue el síntoma más prevalente, en donde se vio que 198 pacientes que tenían participación conjunta, las grandes articulaciones de miembros superiores, pequeñas articulaciones de miembros superiores, grandes articulaciones de miembros inferiores y articulaciones pequeñas de extremidades inferiores fueron las que se vieron afectadas con el dolor, además, la articulación de la rodilla fue la articulación más comúnmente involucrada. En todos los pacientes que tenían dolor en las articulaciones (198) presentaron artralgias simétricas. Entre éstos, 188 pacientes tenían artritis reumatoide y 10 pacientes tenían oligoarthritis (Manimunda et al., 2010).

Además, se observó compromiso articular de la rodilla en el 59.5% de los pacientes. La implicación de la articulación del tobillo en el 54,2%, pequeñas articulaciones de bajan extremidades en 52,1%, pequeñas articulaciones de miembros superiores en 40.4%, articulación del codo en el 29,7%, articulación del hombro en el 14,8%, articulación de la muñeca de la cadera en 10.6%, y articulaciones cervicales en 8.5% se observó. Fue visto oligoarthritis, poliarthritis y Monoarthritis en 65.9%, 23.4% y 9.4% de los pacientes respectivamente. También, fue visto participación simétrica de las articulaciones en casi 83% de los pacientes y en 17% de los pacientes se observó participación asimétrica de las articulaciones (Manimunda et al., 2010).

También, en un brote en Tailandia entre los años 2008-2009, en donde participaron 45 pacientes diagnosticados con CHIKV con una media de 49 años, con comorbilidades como Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus, cardiopatías, de los cuales el total de los participantes presentaron fiebre y artralgia simultáneamente en la fase aguda de la enfermedad. Todos los sujetos tenían fiebre y dolor en las articulaciones, como requerido por los criterios de inclusión e informaron al hospital una media de 1,2 días después del inicio de la enfermedad con una duración de fiebre promedio de 5,5 días. Los sujetos experimentaron dolor en las articulaciones durante su enfermedad y 42 (93%) comprometió múltiples articulaciones. Las articulaciones interfalangeas fueron las articulaciones más comunes afectadas y observadas en 41 sujetos (91%). También comúnmente afectadas son las articulaciones de rodilla (71%), codo (67%) y muñeca (56%). La duración media del dolor en las articulaciones grave (puntuación de 4 o 5) fue de 5,8 días pero 11 (25%) pacientes informaron malestar común. La erupción o rash cutáneo se observó en una media de 3,5 días post inicio de los síntomas en lo 37 sujetos (82%). El tronco (53%) y extremidades (52%) fueron los sitios más comunes (Chusri et al., 2014).

Por otra parte, en un brote en Gabón en el año 2010, se estudiaron a 270 pacientes diagnosticados con CHIKV confirmados por laboratorio, donde el 90% de los pacientes presento artralgias, el 85% presento fiebre, la cual se caracterizo porque, los pacientes con CHIKV consultaron un promedio de 2 días (rango, 0 a 18 días) después del inicio de la fiebre, 232 (85.9%) desde el día 0 a 3, 30 (11,1%) del día 4 al 7 y 8 (3%) después del día 7. La duración media de los síntomas en la fase aguda fue 7 días (rango, 1-24 días) (Nkoghe et al., 2012).

También, las mialgias se presentaron en 194 pacientes (71.8%) Mialgias afectaban principalmente los antebrazos, brazos, muslos y pantorrillas y a veces se convirtieron cada vez más incapacitantes. No hay casos de miositis que fueron vistos. Dolores de cabeza o cefalea se caracterizaron por golpes o peso sobre la

cabeza y fueron situados a nivel frontal, parietal, retro-orbital o, raramente, en regiones occipitales. En 113 pacientes (41.8%), en la forma de rash macular se observaron lesiones cutáneas o exantema maculopapular, o erupción bullar en algunos niños y fue acompañado por prurito en una cuarta parte de los casos. Una forma más agresiva, con edema facial, fue vista (Nkoghe et al., 2012).

En base a lo anterior, en América se formulo una guía la cual se diseño para prever la enfermedad del CHIKV, la cual determino respecto a las manifestaciones clínicas típicas de la enfermedad basado en diferentes estudios lo cual se llevo a lo siguiente: Frecuencia de los síntomas de infección aguda por CHIKV, Fiebre 76–100%, Poliartralgias 71–100%, Cefalea 17–74%, Mialgias 46–72, Dolor de espalda 34–50%, Náuseas 50–69%, Vómitos 4–59%, Rash 28–77, Poliartritis 12–32%, Conjuntivitis 3–56 (OMS/CDC, 2011).

Sumado a esto, es una revisión publicada en el año 2013 donde valoro las principales manifestaciones clínicas típicas del CHIKV y constato en orden de frecuencia la mas prevalente a la menos, lo que constato lo siguiente, que la fiebre fue el signo mas común seguido de artralgias, Erupciones de piel, dolor de cabeza, dolor de espalda, náuseas, vómitos, edema, linfadenopatía, fatiga, mialgia, Anorexia; Raras: Convulsiones, meningoencefalitis, hepatitis fulminante, insuficiencia renal aguda, insuficiencia respiratoria, miocarditis (Mahendradas et al., 2013).

También, se ha logrado documentar que, la fiebre CHIK afecta a todos los grupos de edad y a ambos géneros. Después de un período de incubación de 3-7 días (rango: 1-12 días) tras la picadura de mosquitos, el virus CHIK causa una enfermedad febril generalmente asociada con artralgia/artritis (87%), dolor de espalda (67%) y cefalea (62%). El dolor de las articulaciones tiende a ser peor en la mañana, aliviada por el ejercicio leve y agravado por los movimientos bruscos.

Los tobillos, las muñecas y las articulaciones pequeñas de la mano tienden a ser las más afectadas (OPS/OMS, 2014).

También, puede afectar articulaciones más grandes como la rodilla, hombro y columna vertebral. Se ha descrito artritis migratoria con efusiones en cerca del 70% de los casos. En la mayor parte de los pacientes, los síntomas desaparecen en 1-3 semanas. Sin embargo, algunos pacientes pueden sufrir recaída de los síntomas reumatológicos (por ejemplo, poliartralgia, poliartritis, tenosinovitis) en los meses después de la enfermedad aguda (OPS/OMS, 2014).

Ahora bien, la fiebre generalmente dura entre unos días y una semana. Puede ser continua o intermitente, pero una disminución de la temperatura no se asocia a empeoramiento de los síntomas. Ocasionalmente, la fiebre puede acompañarse de bradicardia relativa (OMS/CDC, 2011). La fiebre por Chikungunya se caracteriza por brotes explosivos de epidemias seguidos por períodos de desaparición dura a veces hasta varias décadas. Este comportamiento se ha atribuido a varias razones, incluyendo la susceptibilidad de los seres humanos y los mosquitos vectores de los virus, facilitando el resultado de cría de mosquitos en alta densidad y capacidad del vector para transmitir eficientemente el virus (Mahendradas et al., 2013).

Los síntomas articulares generalmente son simétricos y ocurren con más frecuencia en manos y pies, pero también pueden afectar articulaciones más proximales. También se puede observar tumefacción, asociada con frecuencia a tenosinovitis (OMS/CDC, 2011). A menudo los pacientes están gravemente incapacitados por el dolor, la sensibilidad, la inflamación y la rigidez. Muchos pacientes no pueden realizar sus actividades habituales ni ir a trabajar, y con frecuencia están confinados al lecho debido a estos síntomas (OMS/CDC, 2011).

Por otra parte, la polyarthropatia secundaria al virus del Chikungunya implica con frecuencia las pequeñas articulaciones de la mano, muñeca y tobillos y las articulaciones más grandes como la rodilla y el hombro; más de 10 grupos mixtos pueden estar involucrados. La implicación axial es común. Las articulaciones se hinchan y la participación puede ser asimétrica, a veces; tenosinovitis aguda es con frecuencia presente. A veces, características anormales tales como quiste de Baker pueden estar presentes (Mohan et al., 2010).

Además, pueden implicar a veces esternoclaviculares y temporomandibulares de los empalmes. La inflamación de articulaciones sensibles y artritis incapacitante son generalmente evidentes en casi todos los pacientes. El dolor puede ser lo suficientemente grave como para inmovilizar al paciente e interferir dormir en la noche. Dolor en las articulaciones puede empeorar con el movimiento y dolor de espalda también puede estar presente. Los resultados radiológicos son generalmente normales y marcadores biológicos de inflamación pueden ser normal o moderadamente elevada (Mohan et al, 2010).

El rash aparece generalmente entre dos a cinco días después del inicio de la fiebre en aproximadamente la mitad de los pacientes. Es típicamente maculopapular e incluye tronco y extremidades, aunque también puede afectar palmas, plantas y rostro. El rash también puede presentarse como un eritema difuso que palidece con la presión. En los niños pequeños, las lesiones vesiculobulosas son las manifestaciones cutáneas mas comunes (OMS/CDC, 2011).

Por otra parte, en el año 2012 se publico es un estudio en donde comparo los brotes de CHIKV en la Reunión, India, Singapure y Malasia, donde la media de edad estaba entre los 34-37 años de edad, donde se vio que la fiebre y las

artralgias fueron las dos manifestaciones clínicas más prevalentes en la isla de la Reunión, en donde el 100% de los pacientes las presentaron, ahora bien en los otros países se vio que prevaleció más la fiebre, luego se vio en orden de frecuencia la cefalea, las mialgias, el rash cutáneo, el eritema y por último la fatiga; todos estos como manifestaciones clínicas típicas de la enfermedad del CHIKV (Maguiraga et al., 2012).

Ahora bien, en el año 2014, se presentó un brote de fiebre por CHIKV en Puerto Rico, con un pico en los meses de Julio y agosto, afectando a varios grupos etarios, principalmente entre los 10-19 años y 50-59 años, de los 652 casos reportados, un 53% eran féminas, a lo que concluyó el estudio fue que un 87% de los casos presentaron fiebre, un 79% artralgias, un 79% mialgias, un 67% cefalea, un 53% escalofríos, un 40% rash cutáneo, un 26% náuseas/vómitos, un 18% dolor abdominal, un 13% congestión nasal, tos en un 14%, diarrea en un 11%, un 2% presentaron conjuntivitis (Sharp et al., 2014).

Por otra parte, en 2014 el Ministerio de Salud de Costa Rica, elabora un protocolo de vigilancia y manejo clínico de CHIKV, en vista de los antecedentes a nivel mundial y en la región de las islas caribeñas y Centroamérica, además de la vulnerabilidad a la que se encuentra el país. Dentro de las manifestaciones clínicas se determinó que la fiebre fue la más prevalente, seguido de las artralgias, cefalea, mialgias, dolor de espalda, náuseas, vómitos, rash, poliartritis, conjuntivitis (Ministerio de Salud, Costa Rica, 2014).

Además, las manifestaciones atípicas por virus chikungunya se deben a efectos directos del virus, la respuesta inmunológica frente al virus o la toxicidad de los medicamentos (Porta, 2012). Es por eso, que no hay que dejar por desapercibidas todas las manifestaciones clínicas de una persona la cual se encuentra en un nexo epidemiológico relacionado con el CHIKV.

Dentro de las manifestaciones atípicas de la enfermedad, encontramos, Neurológicos como Meningoencefalitis, encefalopatía, convulsiones, síndrome de Guillain-Barré, síndrome cerebeloso, paresia, parálisis, neuropatía; Oculares como Neuritis óptica, iridociclitis, epiescleritis, retinitis, uveítis; Cardiovasculares como Miocarditis, pericarditis, insuficiencia cardíaca, arritmias, inestabilidad hemodinámica; Dermatológicos como Hiperpigmentación fotosensible, úlceras intertriginosas similares a úlceras aftosas, dermatosis vesiculobulosas; Renales como Nefritis, insuficiencia renal aguda. Otros como Discrasias sangrantes, neumonía, insuficiencia respiratoria, hepatitis, pancreatitis, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), hipoadrenalismo (Ministerio de Salud, Costa Rica, 2014).

Ahora bien, como ya se mencionó anteriormente, la presentación típica del CHIKF incluye inicio abrupto de fiebre, artralgias y, ocasionalmente, una erupción maculopapular. Tenosinovitis y artritis poliarticular pueden ocurrir y pueden resultar en un insoportable dolor en las articulaciones que puede durar por meses o años. En el pasado, se describieron casos raros de hepatitis, miocarditis, manifestaciones hemorrágicas y meningitis o encefalitis. Entonces desde el brote de CHIKV en el 2005 en la isla la Reunión, se han descrito numerables manifestaciones atípicas (Torres et al., 2015).

En base a lo anterior, estos incluyen síndromes neurológicos (meningitis, encefalitis y síndrome de Guillain - Barre'); alteraciones neuro-oftalmológicas tales como neuritis retrobulbar; complicaciones cardiacas (pericarditis y miocarditis); y la transmisión maternofetal dando como resultado aborto y enfermedad congénita que todos se han divulgado recientemente en asociación con la infección de CHIKV, sugiriendo que estas presentaciones severas pueden ser más común de lo previamente considerado (Torres et al., 2015).

La proporción de casos atípicos en los pacientes con CHIKV en la experiencia de brotes en la isla de la Reunión fue 0.3% con una tasa general de mortalidad de 10.7%. la tasa de letalidad alcanzó un 29%, sin embargo, cuando se consideran casos graves solamente. La incidencia de casos anormales, casos severos y la tasa de letalidad, estos, aumentan con la edad. De hecho, la tasa de mortalidad fue más de 5 veces superior en pacientes mayores de 65 años en comparación con los de años < 45 años (Torres et al., 2015).

La infección del CHIKV parece ser responsable de presentaciones clínicas severas, no sólo en los pacientes ancianos o en pacientes de alto riesgo, sino también en pacientes más jóvenes con un historial médico sin antecedentes de importancia. La mortalidad de los casos severos puede tan alta como un 48% y el virus del CHIKV ha sido fuertemente sospechado de tener tropismo neurológico, hepático y del miocardio, con complicaciones dramáticas. Las formas clínicas severas se asocian a la presencia de varias condiciones médicas subyacentes en aproximadamente el 90% de los casos. Enfermedades respiratorias o cardiovasculares preexistentes y la Hipertensión Arterial han sido reconocidas como factores de riesgo para desarrollar enfermedad severa (Torres et al., 2015).

En base a lo anterior, en el 2015 se realiza una publicación, de 4 casos de fiebre por CHIKV en Venezuela; el primer caso un masculino de 75 años el curso con placas bilaterales, eritematosas mal delineado de diferentes formas y tamaños, las lesiones son más confluentes sobre los dedos y pliegues interdigitales. Difusamente se hinchan las articulaciones interfalangica y metatarsófalangicas. Edema facial difuso y eritema con marcada hinchazón palpebral bilateral. Fue el primer caso documentado letal e Venezuela. Además un segundo caso de un paciente de 53 años en cual curso incluso a distres respiratorio que fue intubado y requirió soporte ventilatorio. Un tercer caso, un masculino de 65 años en cual cursa con taquicardia e hipotensión, además de cianosis y requirió transfusión en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Y un

cuarto caso, una femenina de 32 años, la cual presento en la punta de la nariz y la piel circundante estaban necróticas. Radiografías de tórax y un ecocardiograma fueron normales. Se inició la terapia antimicrobiana empírica con vancomicina y meropenem y le dieron una dosis de pulso de metilprednisolona. Infiltrados pulmonares basales bilaterales fueron vistos en la radiografía de tórax y un ecocardiograma de la repetición reveló Hipoquinesia global, con una fracción baja de eyección ventricular. Sin embargo, después de 72 h ella empezó a mejorar poco a poco y fue dado de alta después de 12 días (Torres et al., 2015).

También, se han descrito manifestaciones dermatológicas como hiperpigmentación fotosensible, úlceras intertriginosas similares a úlceras aftosas, dermatosis vesiculo-bulosas, renales como nefritis e insuficiencia renal aguda y respiratorias, siendo la más frecuente la insuficiencia respiratoria (Porta, 2012). Siendo estas últimas, de mayor importancia ya que repercuten de forma aguda la vida de la persona que se infecte con el virus de CHIKV.

En base a lo anterior, tras los diferentes estudios que se han realizado a lo largo de los años, posterior a los brotes que han surgido en los diferentes países a nivel mundial, y en base a la experiencia que se ha obtenido a raíz de lo mencionado anteriormente, se ha logrado objetivizar e identificar las manifestaciones clínicas propias de la enfermedad del CHIKV, es por ello, que las diferentes instituciones y entes encargadas de la promoción de la salud a nivel mundial y de América se han interesado en tener identificada la clínica de la enfermedad.

Es por ello, que como objetivo de esta tesis, también es identificar las manifestaciones clínicas de la enfermedad del CHIKV, a continuación se presentara un cuadro, en el cual se agrupas las manifestaciones clínicas típicas tanto atípicas de la enfermedad, en donde las típicas se colocan en orden

descendente, a saber que la más prevalente basado en los diferentes estudios y publicaciones es la fiebre seguida de la poliartralgia, y además, se menciona la clínica atípica, ya que es importante, debido a que se han reportado casos con estas características, y teniendo en cuenta los diagnósticos diferenciales de la enfermedad, es de suma importancia reconocerlas.

CUADRO 1: manifestaciones clínicas típicas y atípicas de la enfermedad por CHIKV

Manifestaciones clínicas	
Típicas	
Fiebre	
Poliartralgia	
Cefalea	
Mialgias	
Dolor de espalda	
Nauseas	
Vómitos	
Rash	
Poliartritis	
Conjuntivitis	
Manifestaciones clínicas Atípicas	Manifestación
sistema	
Neurológico	Meningoencefalitis, encefalopatía, convulsiones, síndrome de Guillain-Barré, síndrome cerebeloso, paresia, parálisis, neuropatía
Ocular	Neuritis óptica, iridociclitis, epiescleritis, retinitis, uveitis
Cardiovascular	Miocarditis, pericarditis, insuficiencia cardíaca, arritmias, inestabilidad hemodinámica
Dermatológico	Hiperpigmentación fotosensible, úlceras intertriginosas similares a úlceras aftosas, dermatosis vesiculobulosas
Renal	Nefritis, insuficiencia renal aguda
Otros	Discrasias sangrantes, neumonía, insuficiencia respiratoria, hepatitis, pancreatitis, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), hipoadrenalismo

Rajapakse et al., 2010. OMS/CDC, 2011. Ministerio de Salud, Costa Rica, 2014. OPS/OMS, 2014.

Ahora bien, es de suma importancia hacer una comparación de las manifestaciones clínicas del CHIKV con las Dengue, ya que como se mencionó anteriormente en la tesis, el Dengue al ser un diagnóstico diferencial de la enfermedad es sumamente importante tener otra base de datos o regencia a la cual se puede acceder para tener información al respecto.

Es por ello, que como resultado de las investigaciones y estudios se ha determinado que la fiebre es el signo mas común entre el CHIKV y el Dengue, seguidamente el rash es otro signo común pero en el CHIKV se presenta entre el día 1-4, en el Dengue entre el día 5-7; el dolor retro ocular es raro en el CHIKV y común en el Dengue, la artralgia es constante en el CHIKV pero raro en el Dengue, las mialgias es común en ambas enfermedades, la tenosinovitis es común en el CHIKV y ausente en el Dengue, la hipotensión puede ser posible en el CHIKV pero en el Dengue es común entre los días 5-7, el sangrado es raro en el CHIKV y común en el Dengue entre los días 5-7 (Simon et al., 2011).

En el siguiente cuadro, se realiza una comparación entre las manifestaciones clínicas más prevalentes del CHIKV y las compara con las del Dengue:

Cuadro 2: comparación de las manifestaciones clínicas mas prevalentes entre CHIKV y Dengue

Características clínicas	Infección por virus chikungunya	Infección por virus del dengue
Fiebre (>39°C o 102°F)	+++	++
Mialgias	+	++
Artralgias	+++	+/-
Cefalea	++	++
Rash	++	+
Discracias sangrantes	+/-	++

OPS/CDC, 2011, Martinez et al., 2014, OPS/OMS, 2014, Ministerio de Salud, Costa Rica, 2014

Ambas enfermedades pueden ocurrir al mismo tiempo en un paciente. Se han evidenciado diferencias clínicas entre ambas enfermedades, tal y como se observa anteriormente en la tabla, por lo que se concluye que, es de suma importancia tener en primera instancia al Dengue como diagnostico diferencial en primera instancia del CHIKV, ya sea por sus semejanzas clínicas, sino también, por su nexos epidemiológico, comparten al mismo vector transmisor, y se caracterizan por ser de zonas tropicales y en donde Costa Rica no es la excepción, y donde se reportan casos.

Respecto a la forma crónica, un rasgo definitorio de enfermedades osteomusculares inducidos por alphavirus es el desarrollo del polyarthralgia crónica o artritis reumatoide, que puede ser debilitante. Los procesos subyacentes que resultan en la enfermedad crónica asociada con estas infecciones no son bien entendidos, pero ya que se han definido como tales hay que tenerlas en cuenta, pues podrían repercutir en la vida de las personas de quienes se sabe han padecido de la enfermedad (Hawman et al, 2013).

Es por ello, que hay que tener presente que la enfermedad de CHIKV se caracteriza por cronificar, entonces, en un estudio también demostró que una proporción de los pacientes (36%) la artritis crónica asociada a infección por CHIKV se comportó clínicamente de igual manera como una artritis reumatoidea (Manimunda et al, 2010).

Se menciona, que además, la persistencia de un depósito local de CHIKV en las articulaciones puede ser característica de la enfermedad crónica producto del virus del CHIKV. Esta persistencia es consistente con los resultados en el modelo de macaco, realizado bajo estudios, donde el virus del CHIKV se detecta después de hasta 90 días en tejidos, incluyendo tejidos conjuntos (Maguiraga et al., 2012).

La persistencia de CHIKV en articulaciones, por lo tanto, puede llevar a la inflamación local crónica, causando dolor e inflamación local, lo a su vez establecería las condiciones locales que favorecen la persistencia del CHIKV. Por lo tanto, la persistencia de CHIKV también puede resultar de una fase inflamatoria imperfectamente resuelta, a través de la ingestión de células apoptóticas por los macrófagos y la activación asimétrica (Maguiraga et al., 2012).

Cabe rescatar, que la etapa crónica se caracteriza por manifestaciones reumáticas crónicas. Hasta el 64% de los pacientes con rigidez articular por fiebre de CHIKV informaron dolores más de un año después de las infecciones iniciales. Rigidez articular persistente o recurrente o dolor que dura más de 1 año después de la infección inicial afecto a más de la mitad de los pacientes infectados por CHIKV en La isla de la reunión durante el brote de 2005 – 2006. Además, la artritis crónica después de la infección CHIKV ha sido documentada (Alla y Combe, 2011).

Manifestaciones reumáticas, se han descrito, como la artritis simétrica, pero puede ser asimétrico y aún presentar oligoarthritis como Monoarthritis. Además, se han descrito algunos deformidad y limitación en la movilidad articular, pero nunca se observó enrojecimiento de las articulaciones. Aparte de artralgia, se han reportado otras manifestaciones reumáticas. Dolor en la articulación sacroilíaca y lumbosacra y las articulaciones vertebrales cervicales fue encontrado en algunos pacientes. Dolor dentro o alrededor de los tendones es un rasgo común y evoluciona a tenosinovitis (Alla y Combe, 2011).

Además, el dolor de espalda fue descrito en algunos informes de infección por CHIKV. Las Artritis relacionadas con infección de CHIKV crónica es altamente debilitante y resulta en altos costos económicos y sufrimiento humano. Durante el 2006, una epidemia en la India, el año de vida ajustados por discapacidad, que es una medida de la pérdida de días saludables en una sociedad, se utilizó para estimar la carga debido a la infección por CHIKV, lo cual supera 265 millones en algunos Estados,. En un reciente estudio de seguimiento longitudinal de los 203 pacientes con infección de CHIKV serológicamente confirmada, fatiga acompañada dolor articular cuando la enfermedad entró en el segundo mes fue añadido como morbilidad (Alla y Combe, 2011).

Además, las más frecuentes complicaciones implicadas por el CHIKV son: convulsiones, meningoencefalitis y síndrome de Guillain-Barré; el papel directo de CHIKV es evidente en estas manifestaciones tempranas (Simón et al., 2011), sin llegar a la fatalidad en una fase aguda, y se ha relacionado más al estado en general de fondo de la persona.

Con respecto a las mujeres grávidas, en un estudio comparativo, no se observó algún efecto de la infección de CHIKV en la embarazadas, a parte de los síntomas clásicos de la enfermedad, pero estos no repercutieron en el curso

normal del embarazo (Fritel et al, 2010), teniendo en cuenta lo anterior se podrá hacer recomendaciones adecuadas y basadas en un método científico para el bienestar de las mujeres embarazadas.

También, Mohan et al (2010) explica lo siguiente:

La fiebre por CHIKV parece tener un impacto directo sobre el embarazo con un mayor riesgo de aborto en el primer trimestre, además una transmisión vertical de madre a feto en el último trimestre. En un estudio del brote de las islas La Reunión, tres de los nueve abortos antes de las 22 semanas de gestación fueron atribuidos a la infección del virus del chikungunya documentada por transcripción reversa positiva de reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR) en líquido amniótico. (s.p)

Ahora bien, los neonatos también son afectados por la infección, la fiebre de CHIKV neonatal se asocia a fiebre, mala alimentación, dolor, edema distal, diversas manifestaciones de la piel, convulsiones, meningoencefalitis y alteraciones ecocardiográficas en el recién nacido, y la transmisión se atribuye principalmente a una transmisión vertical (Mohan et al 2010).

Además, en los infantes la enfermedad se caracteriza por fiebre la cual está comúnmente presente; los síntomas constitucionales asociados incluyen letargia o irritabilidad y llanto excesivo. Acrocianosis pueden ser prominente; también se han descrito lesiones vesicobullosas superficial simétrica, máculas eritematosas de asimétricos y parches (Mohan et al, 2010).

En relación con los niños, Mohan (2010), explica lo siguiente:

La fiebre por chikungunya en niños se asemeja al observado en adultos con diferencias importantes. Manifestaciones clínicas comunes incluyen un inicio precipitado de la fiebre de alto grado, erupciones cutáneas, manifestaciones hemorrágicas leves, artralgia, artritis, linfadenopatía, inyección conjuntival, hinchazón de los párpados y faringitis. Características clínicas raras incluyen manifestaciones neurológicas incluyendo

convulsiones, alteración nivel de conciencia, ceguera por neuritis retrobulbar y parálisis flácida aguda. Manifestaciones reumatológicas son algo menos frecuentes en niños. Los pediátricos también pueden experimentar convulsiones febriles, vómitos, dolor abdominal y estreñimiento. (s.p)

Una vez comentado y hecho un análisis de la información reciente que está relacionada con la enfermedad de CHIKV, se dará para al resumen del trabajo y las recomendaciones pertinentes que se relacionan con el tema, lo cual es de suma importancia para finalizar el tema, y así con ello, lograr un impacto en el lector y la sociedad.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Una vez, que logro recolectar la información para la elaboración de esta tesis, la cual está basada en estudios, publicaciones, artículos, guías, protocolos, los cuales tienen relación directa con las manifestaciones clínicas tanto agudas como crónicas de la enfermedad del CHIKV, además, de publicaciones en donde se logra objetivizar y comparar esta enfermedad con la del Dengue, esto debido, a que como ya se mencionó anteriormente, ambas enfermedades comparten varios puntos en común, por lo cual es de suma importancia tener otra cita referencial para la información.

Entonces, de toda la información recolectada se logra realizar una tesis, la cual abarca desde la reseña histórica de la enfermedad, hasta puntos esenciales como epidemiología, ciclo de vida del virus del CHIKV, fisiopatología, manifestaciones clínicas, el diagnóstico, el abordaje terapéutico; básicamente todo aquello lo cual está ampliamente relacionado con la enfermedad, sin dejar de vista al mosquito vector, el cual esta inmersamente relacionado con la propagación de la enfermedad, y además, ha tenido participación en la reemergencia del virus en las Américas.

Posteriormente, a la recolección de la información primordial para la elaboración de esta tesis, se procede a la formulación de los objetivos, los cuales se escogen e relación con el tema, obviamente, además, que se relacionan con los puntos más importante relacionados con la enfermedad, y que para Costa Rica, principalmente enfocado en disponer de otra fuente bibliográfica rica en conocimientos, la cual esté al alcance del personal de salud, además, sirva de información a la población en general.

En primera instancia, se determinó que la enfermedad del CHIKV consta de dos formas o fases bien documentadas, en relación al curso de las manifestaciones clínicas, para ello se hizo referencia a la bibliografía, en donde se logra determinar que la fase aguda de la enfermedad está caracterizada por una serie de signos y síntomas característicos, además, que hay un tiempo establecido para definir a la enfermedad como aguda; en relación a la forma crónica, de igual manera se establecen las manifestaciones clínicas que identifican esta fase de la enfermedad.

Ahora bien, se logró determinar para efectos de esta tesis las manifestaciones clínicas propias de la enfermedad del CHIKV, en donde, como se estableció anteriormente, la fiebre resulto ser el signo más prevalente y que en la mayoría de las citas bibliográficas y estudios de donde se obtuvo la información, concluyeron en la observación de los casos, que, en efecto la fiebre era el primer signo en aparecer tras una infección por CHIKV; además, las poliartalgias son la segunda manifestación clínica de prevalencia relacionado directamente con la enfermedad, además, de ser muy característica de la misma.

Es por ello, que es de gran importancia lograr tener identificadas las manifestaciones clínicas del CHIKV, aunque ya se habían identificado en otras publicaciones previas las cuales además sirvieron de base para esta tesis, también, es importante contar con otra fuente bibliográfica o apoyo literario en donde se ratifiquen las mismas y se dé un enfoque práctico.

Además, se logró realizar una comparación entre las manifestaciones clínicas entre el CHIKV y el Dengue, donde se vio que en primera instancia ambas enfermedades comparten ciertas similitudes, como ya las antes mencionadas, el mosquito transmisor, el clima, el hospedadero, que ambas tienen ciertas similitudes en su clínica. Es por ello, que al realizar una comparación entre sus

manifestaciones clínicas se logró ver y tener un mejor conocimiento en relación al momento de poder identificar a una persona la cual se encuentre enferma y con fiebre, y que además se encuentre en un nexo epidemiológico relacionado con ambas enfermedades y se logre realizar un diagnóstico oportuno, o bien un diagnóstico diferencial sensato.

En cuanto a las complicaciones y a la forma crónica de la enfermedad, se logran mencionar, como parte fundamental en el estudio y entendimiento de esta patología, ya que, como se ha mencionado anteriormente en la tesis, las repercusiones de las manifestaciones crónicas en las personas que padecen de esta patología, es así, que como parte de los objetivos se logra con el mismo, basado en la revisión bibliográfica y aporte de la literatura de donde fue posible adquirir la información pertinente.

Entonces, cabe rescatar que el CHIKV tiende a cronificar, repercutiendo en la calidad de vida de las personas quienes lo padecen, además, de deformidades, la fase crónica se caracteriza por una artritis, lo cual se mencionó anteriormente, y con ello, se logró el objetivo, el cual es mencionar que pasa con las personas que se infectan con este virus, y a que además, sabiéndose entendido, la forma crónica es parte de la evolución natural de la enfermedad y de la cual se debe brindar información.

Recomendaciones

La vigilancia del virus de chikungunya difiere en función del riesgo de transmisión según la presencia o ausencia del vector competente en las diferentes zonas. Ante la sospecha de un caso, el médico debe notificarlo de forma urgente al servicio de epidemiología y prevención, enviando la encuesta epidemiológica del caso. Cuando se trate de un caso autóctono probable o confirmado, se

considerará como “adquisición de una enfermedad en una zona hasta entonces libre de ella” y, por tanto, se convierte en una alerta de salud pública.

Si se detecta un caso autóctono se realizará una investigación epidemiológica con la finalidad de establecer la cadena de transmisión a nivel local y descartar otros casos autóctonos relacionados. Los datos recogidos orientarán la investigación entomológica que deberá comenzar tras la detección de un caso autóctono.

En las zonas con presencia de vector competente para la transmisión de la enfermedad, se reforzará la vigilancia durante el periodo de actividad del vector. Durante este periodo se llevará a cabo una búsqueda activa de casos sospechosos y confirmación por laboratorio de los mismos. Si se detecta en estas zonas un caso de fiebre por Chikungunya importado se iniciará una investigación epidemiológica con la finalidad de detectar una posible transmisión autóctona.

Las medidas preventivas de salud pública difieren en función del riesgo de transmisión según la presencia o ausencia del vector competente (*Ae. albopictus*). En las zonas donde se ha detectado presencia de vector competente para esta enfermedad, la prevención de la transmisión local hace hincapié en la lucha contra el vector.

En relación con estas medidas ambientales encaminadas al control vectorial, se deberían realizar periódicamente estudios comunitarios para precisar la densidad de la población de mosquitos, reconocer los hábitats con mayor producción de larvas, y, promover programas para su eliminación, control o tratamiento con los mecanismos apropiados. Por otro lado, dado que es una enfermedad emergente, es muy importante la sensibilización tanto de la población general como de los profesionales sanitarios.

La educación dirigida a la población general es fundamental para que participe en las actividades de control en el ámbito peridoméstico, debido al comportamiento específico del vector transmisor. Se recomienda el desarrollo de herramientas de comunicación con mensajes preventivos específicos enfocados a reducir las superficies donde se facilite el desarrollo del mosquito como, por ejemplo, recipientes donde se acumule el agua, jardines y zonas verdes de urbanizaciones cercanas a las viviendas, fugas y charcos.

De la misma manera, es importante que los profesionales sanitarios estén informados del potencial riesgo de que se produzcan casos por esta enfermedad, ya que facilitaría la detección precoz de los casos, mejoraría el tratamiento y el control de la enfermedad. Además, si se confirmara un caso autóctono en el territorio o se detectará transmisión local, todos los sectores de la comunidad deben implicarse en las acciones para la prevención y control de esta enfermedad: educativos, sanitarios, ambientales, infraestructuras, etc.

No existe tratamiento específico ni profilaxis. Se llevará a cabo el tratamiento sintomático y vigilancia de las complicaciones. Dado que no se transmite de persona a persona, se tomarán las precauciones estándar en el medio sanitario. Con el fin de prevenir la transmisión a nivel local, se evitará en la medida de lo posible el contacto del vector, mediante la protección individual frente a la picadura de mosquitos a través de mosquiteras en la cama y repelentes eficaces, especialmente, en zonas de circulación del vector.

Se alertará a los servicios médicos de atención primaria y especializada del territorio epidémico definido para que se tenga en cuenta este posible diagnóstico y detectar casos que hayan pasado inadvertidos. El territorio epidémico se definirá según la extensión del vector competente y las características del brote.

Otras medidas de salud pública, corresponden a medidas de precaución para las donaciones de sangre, por lo que, se ha regulado las principales recomendaciones en relación a las donaciones de sangre de personas que han visitado áreas afectadas, así como de los residentes en las mismas.

La mayoría de zonas en donde se detecta el CHIKV son al mismo tiempo zonas endémicas de paludismo por lo que quedarían excluidas de la donación al quedar incluidas dentro de los criterios de exclusión del paludismo, esto es de suma importancia, ya que al vivir en una zona en donde prevalecen diferentes parásitos y virus transmisibles por mosquitos, la prevención es lo primero.

Se recomienda la información a los viajeros que se dirijan a zonas endémicas sobre el riesgo de infección, el modo de transmisión, la sintomatología y el periodo de incubación. Se comunicará a estos viajeros la importancia de acudir al médico si se produce fiebre y artralgias que no se deban a otra causa médica, dentro de los 15 días siguientes a abandonar la zona endémica.

Por ser un evento nuevo, que genera una alta morbilidad y discapacidad con altos costos al sistema de salud, es fundamental el monitoreo de los factores de riesgo para que se dé la transmisión así como la detección, notificación e investigación oportuna de todo caso sospechoso. Una vez establecida la transmisión dar seguimiento a los casos para monitorear los cambios epidemiológicos y ecológicos de la transmisión del CHIKV, la atención oportuna e implementación de las actividades de promoción, prevención y control.

La detección temprana de casos de CHIKV, permitirá una respuesta y caracterización adecuada del brote y permitirá hacer el seguimiento de la enfermedad cuando se haya establecido. El personal médico debe considerar el

CHIKV en el diagnóstico diferencial en individuos que presentan fiebre y artralgias no explicadas por otra etiología o que tienen una presentación atípica.

La sospecha debe ser mayor en viajeros o personas que están en contacto con los mismos, que recientemente han regresado de un área que presenta transmisión por CHIKV. Se debe alertar a las autoridades de salud pública sobre pequeños conglomerados de enfermos (fiebre, artralgias o artritis) asociados a viajeros que regresan de un área endémica de CHIKV, o un aumento de consultas a los centros de atención debido a fiebre y artralgias o artritis que ocurren en un área localizada en un corto período de tiempo.

La notificación de casos sospechosos puede ser formal o informal. La notificación informal es aquella que realiza cualquier ciudadano en forma individual o por parte de alguna institución, por ejemplo, centros educativos, centros de trabajo, entre otros. La notificación se puede realizar vía telefónica, por correo electrónico, o verbalmente al Ministerio de Salud, o al personal de la Caja Costarricense del Seguro Social.

Ante este tipo de notificación el personal de salud debe investigar para corroborar o descartar la situación. Si la situación se confirma, se debe realizar la notificación formal de casos sospechosos.

Para ello, se debe llenar la boleta de notificación obligatoria VE01, individual, física o su equivalente en digital, la cual debe seguir el flujo de información establecido en el Reglamento de Vigilancia de la Salud decreto N° 37306-S), quedando en custodia la boleta VE01 en la Dirección de Área Rectora de Salud, y de este nivel lo que se envía a los niveles superiores es la base de datos (Ministerios de Salud de Costa Rica, 2014).

La información en el Sistema Nacional de Vigilancia estará disponible para los tres niveles de gestión del Ministerio de Salud, la Caja Costarricense del Seguro Social y el Centro Nacional de Referencia en Virología. Consolidada la información a nivel nacional la Dirección de Vigilancia de la Salud enviará el informe semanal a las Autoridades de Salud, al Centro Nacional de Referencia de Virología (CNRV) del INCIENSA y a la Caja Costarricense del Seguro Social.

Todo caso sospechoso de CHIKV se debe de investigar dentro de las primeras 24 horas posteriores a la notificación. El equipo local de salud de la Caja Costarricense del Seguro Social realizará la investigación epidemiológica del caso y el llenado completo y correcto de la ficha diseñada para tal fin. Se debe realizar búsqueda activa de casos sospechosos en un radio de 150 metros alrededor del caso sospechoso.

Ante la presencia de casos sospechosos deben referirse al establecimiento de salud para la valoración médica, según escenario epidemiológico, ya que como se ha mencionado anteriormente, la zona es una región endémica del vector, y está propensa a brotes del virus, producto de casos importados.

Para el registro de los casos, cada establecimiento de salud público o privado deberá llevar una base de datos digital estandarizada por el Ministerio de Salud. El registro de casos debe ser diario y remitir la base de casos siguiendo los flujos de información establecidos por el Sistema Nacional de Vigilancia.

Todos los casos deben ser depurados según la condición de “confirmado” o “descartado” y su clasificación final semanalmente y remitidos siguiendo el flujo de información establecido en el Sistema Nacional de Vigilancia, sin menoscabo de los flujos establecidos a lo interno de cada institución.

Dependiendo del escenario existente, realizar análisis periódico de la información para establecer la distribución y tendencia de la enfermedad, cada nivel de gestión en forma interinstitucional, deberá de realizar el siguiente análisis de la información mensualmente, en donde se valore curva epidémica por fecha de inicio de síntomas, cálculo de tasas de incidencia acumulada, tasas de ataque por grupos de edad, por sexo y lugar.

Además, se debe analizar y clasificar las muertes por CHIKV en el equipo técnico interinstitucional conformado por clínicos, epidemiólogos y laboratorio, realizar un cálculo de tasa de letalidad y mortalidad, valorar la distribución según casos sospechosos, confirmados, descartados e importados y su clasificación, reportar el porcentaje de pruebas positivas y serotipos identificados.

Los equipos interdisciplinarios e interinstitucionales de los tres niveles de atención revisarán los resultados de los análisis obtenidos con el fin de establecer las medidas de control y prevención. Además de enviar un informe siguiendo el flujo de información establecido por el sistema de vigilancia. Lo anterior, no excluye el análisis continuo que se debe realizar a lo interno de cada institución, y en caso de brote el análisis debe ser diario.

Las acciones de vigilancia ante la aparición de casos dependerán de la situación epidemiológica de la zona, es por ello, que se deben de valorar las áreas sin presencia de vector y sin casos autóctonos, por ende, ante la detección de un caso sospechoso, notificarlo en forma inmediata, realizar la investigación epidemiológica del caso en las 24 horas posteriores a su notificación, incluyendo barrido para la búsqueda de más casos sospechosos en un radio de 150 metros alrededor del caso.

En áreas con vector y con casos, y ante la detección de uno o más casos sospechosos, notificar en forma inmediata e individual. Realizar la investigación epidemiológica en un radio de 50 metros alrededor del caso. Realizar mapeo de casos utilizando información de las tres últimas semanas epidemiológicas. Para evidenciar la circulación del virus, se toma un máximo de tres muestras por distrito, en personas que cumplan con la definición de caso sospecho de CHIKV y que tengan menos de cinco días de evolución del cuadro clínico.

En el caso de áreas con brote, una vez confirmado el brote la Dirección de Área Rectora de Salud debe alertar a los servicios de salud y comunidades, instituciones públicas y privadas de la zona, así como medios de comunicación colectiva, buscando o reforzando la organización y participación de los diferentes actores sociales para el abordaje del brote.

La Dirección de Área Rectora debe estar informando diariamente a los servicios de salud públicos y privados en su área de atracción, en especial a los servicios de emergencias y cuáles son las localidades que presentan casos. Todo caso de CHIKV se notificará en forma individual, no se realizará investigación individual de cada caso.

Respecto, a las acciones en el trabajo de campo, se debe de realizar la visita domiciliar para entrevistar al enfermo notificado, en caso de que se encuentre hospitalizado, recoger la información pertinente con un informante adulto de la familia y completar historia en el hospital. Es de suma importancia, identificar otros casos sospechosos en el grupo familiar y en las casas donde se realice el barrido.

Si se identifica otros casos sospechosos, para cada caso se debe llenar la boleta de referencia al establecimiento de salud para su valoración clínica,

notificación y toma de muestras si corresponde. Además de identificar depósitos en la vivienda, peri domicilio, centros de trabajo, centros educativos y lotes baldíos e instruir para su adecuado manejo y tratamiento.

Educar a la población sobre medidas de prevención, eliminación de depósitos de agua, signos y síntomas de alarma de la enfermedad para que puedan acudir a los servicios de salud en forma oportuna. Verificar que al caso sospechoso se le haya tomado la muestra para serología o virología, según lo establecido en la normativa. En caso de encontrar casos sospechosos brindar referencia o contrarreferencia al establecimiento de salud.

Los médicos deben considerar la CHIKV en el diagnóstico diferencial de individuos que presentan fiebre y artralgias no explicadas por otra etiología o que tienen una presentación atípica, por ejemplo, una presentación atípica de dengue con dolor articular intenso o conjuntivitis.

Se debe alertar a las autoridades de salud pública sobre pequeños conglomerados de enfermos (fiebre y artralgias o artritis) asociados con viajeros que regresan de un área endémica de CHIKV, o un aumento en el número de visitas al hospital debido a fiebre y artralgias o artritis que ocurren en un área localizada en un corto periodo de tiempo.

En las áreas donde el dengue es endémico, se debe llevar a cabo durante la fase de planificación para el CHIKV, un análisis retrospectivo de la transmisión del dengue en años anteriores para indicar las áreas donde se espera que circule el CHIKV (dada la similitud en los ciclos de transmisión de estos virus).

Pueden estratificarse las áreas en términos de riesgo de transmisión. Esta estratificación puede usarse para asignar recursos y establecer prioridades. Por ejemplo, el control o la prevención de la transmisión del CHIKV en barrios donde tradicionalmente se han producido muchos casos de dengue deberían, inhibir la amplificación del virus y su diseminación a barrios cercanos.

El programa debe tener la capacidad de recoger sistemáticamente datos sobre las densidades relativas de *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus*. Los métodos de vigilancia para *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus* son variados e incluyen métodos para monitorear la producción de huevos, hábitats de las larvas, abundancia de pupas y de adultos.

Se están desarrollando nuevas trampas y métodos de muestreo que pueden aportar datos de vigilancia más precisos. Los programas deben tener la capacidad de detectar e identificar los hábitats de las larvas ocultos y difíciles de controlar (por ejemplo, lugares escondidos como pozos sépticos, desagües pluviales, bombas de sumidero, y lotes baldíos) y otros sitios donde se reproducen, así como los hábitats fácilmente identificables y habitualmente encontrados.

Los niños pequeños y otras personas que duermen o descansan durante el día deben usar mosquiteros para evitar la infección transmitida por *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus*, ya que ambos mosquitos pican durante el día. Es de particular importancia durante un brote que los individuos potencialmente infectados con CHIKV descansen bajo la protección de un mosquitero para evitar las picaduras del mosquito y la posterior diseminación de la infección.

El uso de mosquiteros tiene el beneficio adicional de matar a los mosquitos que entran en contacto con el mosquitero, lo que puede reducir el contacto vector-

humano para otros habitantes de la vivienda. Se puede utilizar varios pesticidas para tratar los mosquiteros en forma segura, o se puede obtener en el mercado mosquiteros pre tratados de larga duración.

Una comunicación efectiva a través de los medios de comunicación masiva puede ayudar a transmitir información precisa sobre el brote y las medidas de salud pública adoptadas. La información debe ser transmitida por un portavoz adecuado y capacitado a nivel nacional.

Utilizar un portavoz permanente puede ayudar a generar confianza y evitar que se filtren mensajes potencialmente contradictorios a partir de varias fuentes. La información en los medios de comunicación también puede reforzar las conductas estratégicas que ayuden en la reducción del riesgo durante un brote.

Se debe monitorizar con regularidad el contenido de los medios de comunicación electrónicos y gráficos (diariamente durante un brote intenso), con el fin de introducir los ajustes necesarios a las estrategias y mensajes transmitidos a la población. La respuesta a las consultas de los medios de comunicación debe ser oportuna y precisa, y debe incluir temas de promoción y prevención.

Es útil emplear múltiples canales para diseminar la información adecuada sobre la enfermedad y su prevención. Estos canales pueden incluir publicidad y otras herramientas de marketing social (por ejemplo, televisión, radio, medios gráficos, la web, carteleras y redes sociales, como Twitter, Facebook, o YouTube). Valerse de múltiples canales puede ser especialmente importante cuando el brote genera confusión y controversia.

Y con esto, se da por finalizado el presente trabajo de tesis, enfocado en determinar las manifestaciones clínicas de la forma aguda y crónica de la enfermedad del CHIKV, basados en una revisión bibliográfica se hizo una vasta gama de información y conocimientos enfocados en ver la clínica de la enfermedad, y además de eso provocar un impacto positivo en el lector y a la postre en la sociedad.

Es por ello, que con la información recolectada se ha elaborado un documento de utilidad, ya que muestra la trascendencia de una enfermedad, que como se ha mencionado anteriormente es de suma importancia reconocer y abordar oportunamente a nivel de Costa Rica

Referencias

1. Christine Chevillon, Laurence Briant (Diciembre 2007). The Chikungunya threat: an ecological and evolutionary perspective. 80-88.
2. Rémi Charrel, Xavier de Lamballerie, Didier Raoult (Febrero 2007). Chikungunya Outbreaks — The Globalization of Vectorborne Diseases. 769-770.
3. Alladi Mohan, DHN Kiran, I Chiranjeevi Manohar (Marzo 2010). EPIDEMIOLOGY, CLINICAL MANIFESTATIONS, AND DIAGNOSIS OF CHIKUNGUNYA FEVER: LESSONS LEARNED FROM THE RE-EMERGING EPIDEMIC. Indian Journal of Dermatology. 54–63. doi: 10.4103/0019-5154.60355
4. Organización panamericana de la Salud (OPS) (Enero 2014). Información para proveedores de asistencia sanitaria Fiebre chikungunya. 1-2.
5. Fabrice Simon & Emilie Javelle & Manuela Oliver (abril 2011). Chikungunya Virus Infection. 3:218–228.
6. Felicity J Burt, Micheal S Rolph, Nestor E Rulli (Noviembre 2011). Chikungunya: a re-emerging virus.1-7.
7. Gilles Pialoux, Bernard-Alex Gaüzère, Stéphane Jauréguiberry, Michel Strobel (Mayo 2007). Lancet Infect Dis, (7), 319–27.
8. Jayaram Bettadapura, Lara J. Herrero, Adam Taylor, Suresh Mahalingam (Noviembre 2013). Approaches to the treatment of disease induced by chikungunya virus. Indian J Med Res (138), 762-765.
9. David M. Morens, Anthony S. Fauci. (Julio 2014). Chikungunya at the Door — Déjà Vu All Over Again?. The New England Journal of Medicine, 1-3. DOI: 10.1056/NEJMp1408509.
10. Ministerio de Salud de Costa Rica (Julio 2014). Chikungunya Protocolo de vigilancia y manejo clínico. 9-24.

11. Harold Townson, Michael B. Nathan (Febrero 2008). Resurgence of chikungunya. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, (2008) (102), 308-309.
12. J. Erin Staples, Robert F. Breiman, Ann M. Powers (Agosto 2009). Chikungunya Fever: An Epidemiological Review of a Re-Emerging Infectious Disease. *Clinical Infectious Diseases*, 2009; (49), 942–8. DOI: 10.1086/605496.
13. INCIENSA, Centro Nacional de Referencia de Virología (2015). Informe de vigilancia basada en laboratorio Datos de análisis de laboratorio de IgM y PCR para Chikungunya, Costa Rica, 2014 y I semestre de 2015. 2-8.
14. Mawlouth Diallo, Jocelyn Thonnon, Moumouni Traore-Lamizana, Didier Fontenille (1999). VECTORS OF CHIKUNGUNYA VIRUS IN SENEGAL: CURRENT DATA AND TRANSMISSION CYCLES. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1999, (2), 281–286.
15. Christophe Paupy, Fabrice Kassa Kassa, Mélanie Caron, Dieudonné Nkoghe (2011). A Chikungunya Outbreak Associated with the Vector *Aedes albopictus* in Remote Villages of Gabon. *VECTOR-BORNE AND ZOONOTIC DISEASES*, (12), 1-3. DOI: 10.1089/vbz.2011.0736.
16. Rojjanaporn Pulmanusahakul, Sittiruk Roytrakul, Prasert Auewarakul, Duncan R. Smith (Junio 2011). Chikungunya in Southeast Asia: understanding the emergence and finding solutions. *International Journal of Infectious Diseases*, (15), e671–e676. doi:10.1016/j.ijid.2011.06.002.
17. Laurence Dupuis-Maguiraga, Marion Noret, Sonia Brun (Marzo 2012). Chikungunya Disease: Infection-Associated Markers from the Acute to the Chronic Phase of Arbovirus-Induced Arthralgia. *PLoS Negl Trop Dis*, (6), e1446. doi:10.1371/journal.pntd.0001446.
18. Organización mundial de la Salud (OMS) (Enero 2014). Chikungunya. [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs327/es/\[5/31/14 5:47:14 AM\]](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs327/es/[5/31/14 5:47:14 AM]).

19. Ministerio de Salud, Costa Rica (Diciembre 2016). Boletín epidemiológico No 44 – 2016 Zika, Chikungunya y Dengue. <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/analisis-de-situacion-de-salud/3187-boletin-epidemiologico-no-44-2016-zika-chikungunya-y-dengue/file>.
20. Ministerio de Salud, Costa Rica (Enero 2017). Boletín epidemiológico No 01-2017. Zika, Chikungunya y Dengue. <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/analisis-de-situacion-de-salud>.
21. Sanae Ali Ou Alla, Bernard Combe (2011). Arthritis after infection with Chikungunya virus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, (25), 337–346. doi:10.1016/j.berh.2011.03.005.
22. Iranaia Assunção-Miranda, Christine Cruz-Oliveira, Andrea T. Da Poian (Julio 2013). Molecular Mechanisms Involved in the Pathogenesis of Alphavirus-Induced Arthritis. *BioMed Research International*, 11. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/973516>.
23. Weerawat Phukliaa, Jitra Kasisitha, Naphak Modhiran (Agosto 2013). Osteoclastogenesis induced by CHIKV-infected fibroblast-like synoviocytes: A possible interplay between synoviocytes and monocytes/macrophages in CHIKV-induced arthralgia/arthritis. *Virus Research*, (177), 179– 188.
24. Olivier Schwartz, Matthew L. Albert (2010). Biology and pathogenesis of chikungunya virus. *NATURE REVIEWs*, (8), 491-498.
25. Thomas E. Morrison, Lauren Oko, Stephanie A. Montgomery (Enero 2011). A Mouse Model of Chikungunya Virus–Induced Musculoskeletal Inflammatory Disease. Evidence of Arthritis, Tenosynovitis, Myositis, and Persistence. *The American Journal of Pathology*, (178), 1-8. DOI: 10.1016/j.ajpath.2010.11.018.

26. organización panamericana de la salud, Center for Disease Control and Prevention (2011). Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus chikungunya en las Américas. 14-82.
27. Gianandrea Borgherini, Patrice Poubeau, Frederik Staikowsky, Manuella Lory (Abril 2007). Outbreak of Chikungunya on Reunion Island: Early Clinical and Laboratory Features in 157 Adult Patients. *Clinical Infectious Diseases*, (44), 1401–7. DOI: 10.1086/517537.
28. Frederik Staikowsky, François Talarmin, Philippe Grivard, Abdel Souab (Octubre 2009). Prospective Study of Chikungunya Virus Acute Infection in the Island of La Re´union during the 2005–2006 Outbreak. *PLoS ONE*, (4), e7603. doi:10.1371/journal.pone.0007603.
29. Sarunyou Chusri, Pisud Siripaitoon, Kachornsak Silpapojakul, Thanaporn Hortiwakul (Febrero 2014). Kinetics of Chikungunya Infections during an Outbreak in Southern Thailand, 2008–2009. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, (90), 410–417. doi:10.4269/ajtmh.12-0681.
30. Sathya Prakash Manimundaa, Paluru Vijayacharia, Raghuraj Upoorb (February 2010). Clinical progression of chikungunya fever during acute and chronic arthritic stages and the changes in joint morphology as revealed by imaging. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* (104) 392–399. doi:10.1016/j.trstmh.2010.01.011.
31. Dieudonné Nkoghe, Roland Fabrice Kassa, Mélanie Caron (February 2012). Clinical Forms of Chikungunya in Gabon, 2010. *PLoS Negl Trop Dis*, (6), e1517. doi:10.1371/journal.pntd.0001517.
32. Tyler M. Sharp, Nicole M. Roth (December 2014). Chikungunya Cases Identified Through Passive Surveillance and Household Investigations — Puerto Rico, May 5–August 12, 2014. *CDC, MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, (63), 1121-1127.

33. K. Ganesan, A. Diwan, S.K. Shankar, S.B. Desai (Octubre 2008). Chikungunya Encephalomyeloradiculitis: Report of 2 Cases with Neuroimaging and 1 Case with Autopsy Findings. *Hospital and Research Center*, (29), 1-2. DOI 10.3174/ajnr.A1133.
34. Patrick Gerardin, Georges Barau, Alain Michault, Marc Bintner (Marzo 2008). Multidisciplinary Prospective Study of Mother-to-Child Chikungunya Virus Infections on the Island of La Re´union. *PLoS Med*, (5), 413-421. doi:10.1371/journal.pmed.0050060.
35. Jayaram Bettadapura, Lara J. Herrero, Adam Taylor, Suresh Mahalingam (Noviembre 2013). Approaches to the treatment of disease induced by chikungunya virus. *Indian J Med Res*, (138), 762-765.
36. Parveen Kaur, Justin Jang Hann Chu (Octubre 2013). Chikungunya virus: an update on antiviral development and challenges. *Drug Discovery Today*, (18), 969-981.
37. Padmamalini Mahendradas, Kavitha Avadhani, Rohit Shetty (2013). Chikungunya and the eye: a review. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection* (3), 1-9. <http://www.joi-journal.com/content/3/1/35>.
38. Hernández R. (2014). Metodología de la investigación. D.F, México: McGRAWHILLIINTERAMERICMA EDITORES, SA DE C.V.
39. Porta, L (julio 2012). Fiebre Chikungunya Amenaza para la Región de las Américas. *Salud Militar*, (31), 1-9.
40. Jaime R. Torres, Leopoldo Codova G, Julio S. Castro (2015). Chikungunya fever: Atypical and lethal cases in the Western hemisphere A Venezuelan experience. *IDCases*, (2), 6–10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idcr.2014.12.002>.
41. Senaka Rajapakse, Chathuraka Rodrigo, Anoja Rajapakse (2010). Atypical manifestations of chikungunya infection. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, (104), 89–96. doi:10.1016/j.trstmh.2009.07.031.

42. D. Palacios-Martínez, R.A. Díaz-Alonso, L.J. Arce-Segura (octubre 2014). Chikungunya, una enfermedad vírica emergente. Propuesta de un algoritmo de manejo clínico. *Semergen*, (41), 221-225. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2014.08.008>.

43. David W. Hawman, Kristina A. Stoermer, Stephanie A. Montgomery (Octubre 2013). Chronic Joint Disease Caused by Persistent Chikungunya Virus Infection Is Controlled by the Adaptive Immune Response. *Journal of Virology*, (87), 13878–13888. doi:10.1128/JVI.02666-13.