

UNIVERSIDAD CENTROAMERICANA DE
CIENCIAS EMPRESARIALES



TESIS

PARA OPTAR AL TITULO DE
DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA

*Comportamiento clínico de los casos de Chikungunya en el Hospital Infantil
Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" Octubre 2014 – Febrero 2015*

Autor:

Br. María Nidiam Leanuzca Marengo Hernández

Asesor Científico:

Dra. Brigitte Lola Carrasco

Asesor Metodológico:

Ing. Douglas Elizondo



Managua 11 de Junio del 2015

DEDICATORIA

A Dios que me ha dado la fortaleza para seguir adelante, a mis Padres por haberme dado la vida, en especial a mi Madre por estar ahí cuando más la necesite, por ser ejemplo de superación y guiarme por la vida, a mis Abuelitas por su apoyo incondicional, a mi hijo que es lo que más amo en esta vida.

A mi novio Dr. Rommel Hurtado por apoyarme y estar siempre en los momentos más difíciles y alegres de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por haberme acompañado en el transcurso de esta carrera, por ser mi fortaleza en momentos difíciles, y bendecirme siempre.

Le doy gracias a mi Madre por haberme apoyado en todo momento, por los valores que me han inculcado, por el gran esfuerzo que han hecho por sacarme adelante y por haberme dado la oportunidad de tener una gran educación, y sobre todo por ser un gran ejemplo de superación, y a mi padre por ser ejemplo a seguir.

A mis Hermanitas e hijo por llenarme la vida de alegría. A mis tíos por ser parte de mi familia y confiar en mí, a mi madrina por ser tan buena conmigo, y aconsejarme siempre.

A mi abuelita Liliam que aunque ya no se encuentre físicamente con nosotros, siempre estará presente en mi corazón, y por haber creído en mí hasta el último momento. Le agradezco la confianza, y amor incondicional a mi mita Chilo, que siempre está conmigo.

A mi novio el Dr. Rommell Hurtado por ser una parte muy importante de mi vida, por haberme apoyado en las buenas y en las malas, sobre todo por su paciencia, apoyo incondicional, y motivarme siempre.

A mis maestros y en especial a la Dra. Lola, por su paciencia y dedicación

Al Ing. Douglas Elizondo mi tutor metodológico por haberme brindado la oportunidad de crecer profesionalmente y aprender cosas nuevas.

06 Junio de 2015



UNIVERSIDAD CENTROAMERICANA
DE CIENCIAS EMPRESARIALES

**Comportamiento clínico de los casos de chikungunya en el
Hospital Infantil Manuel de Jesus Rivera "La Mascota"
Octubre 2014 – Febrero 2015**

Autor:	Br. Maria Nidiam Leanuzca Marenco Hernández
Asesor Científico:	Dra Brigitte Lola Carrasco
Asesor Metodológico:	Ing. Douglas Elizondo

GLOSARIO

ARN:	Acido Ribonucleico
ASLO:	Antiestreptolisina O
AINES:	Antiinflamatorio no esteroideo.
BHC:	Biometria Hematica Completa.
BHK:	Baby Hamster Kindey
BSL3:	Laboratorios con nivel de bioseguridad 3
CHIKV:	Virus de chikungunya
CD4:	Cumulo diferenciación 4
CDC:	Centros para el control y prevención de enfermedades.
CRP:	Proteína C Reactiva
CSC:	Conteo sanguíneo completo
ECT:	Efectos citopáticos típicos
ESAF:	Equipo de salud familiar y comunitaria.
GFCV:	Grupo de Fármacos Cardiovasculares.
GM-SF:	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.
HHS:	Servicios humanos de los Estados Unidos.
HI:	Inhibidores de la hemaglutinación.
IgG:	Inmunoglobulina G
IgM:	Inmunoglobulina M
IL6:	Interleucina 6
LCR:	Líquido Cefalorraquídeo
MCP-1:	Monocitos Proteína quimiotáctica 1
MIG:	Monocinas inducidas por interferón Gamma
NAT:	Análisis de ácidos Nucleico
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OPS:	Organización Panamericana de la Salud
PCR:	Reacción en cadena de polimerasa.
PRNT:	Prueba de neutralización para reducción de placas.
RAG 1:	Gen activador de recombinación.
RT-PCR:	Reacción de cadena de polimerasa con transcriptasa Reversa.
RSI:	Reglamento sanitario Internacional.
SIADH:	Síndrome de secreción inadecuada de hormona diurética.
UCI:	Unidad de cuidados intensivos

Instrumento de recolección de datos

Comportamiento clínico de pacientes con Chikungunya en
Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La mascota"

I. Datos generales:

1. No. de ficha: _____ No. de expediente: _____
2. Edad: (Años y meses): _____
3. Sexo: _____ a) Femenino b) Masculino
4. Municipio de origen: _____
5. Procedencia: _____ a) Urbano b) Rural
6. Fecha de atención médica: ____/____/____
7. Fecha de notificación o llenado de la ficha epidemiológica: ____/____/____
8. Fecha De Inicio De Los Síntomas _____
9. Duración de Hospitalización _____
10. Estado de ingreso: _____

II. Condiciones preexistentes:

1. Tienen alguna enfermedad preexistente: _____ a) Si b) No
Diga que enfermedad: _____

III Sintomatología asociada

Fecha del inicio de los síntomas: ____/____/____

Fue auto medicado : _____ a) Si b) No

Explique: _____

Manifestaciones clínicas (Marque donde corresponda):

Fiebre	Edema peri articular
Rash	Manifestaciones cutáneas
Artritis	Dolor de espalda
Artralgias	Cefalea
Meningoencefalitis	Otras

Enfermedad asociada: _____

IV. Datos de laboratorio:

Control de plaquetas en BHC _____

Tipo de pruebas adicionales realizadas: _____

Caso confirmado por la prueba rápida: a) Si b) No

V. Manejo terapéutico:

Tratamiento medico y farmacologico		
Liquidos		
	Si	no
Soluciones endovenosas		
SSN 0.9%		
Hartman		
Dextrosa		
Solución deRehidratación Oral		
ESPECIFIQUE TIEMPO		
AINES		
	SI	NO
Intravenosos		
Orales		
ESPECIFIQUE TIEMPO		
Antialergicos		
	SI	NO
Intravenosos		
Orales		

ESPECIFIQUE TIEMPO		
FISIOTERAPIA	SI	NO
Otros:		

VI. Resultados:

Fue ingresado en el área de infectología	a) Si	b) No
Fue ingresado en el área de UCI	a) Si	b) No
Recibió valoración por otras especialidades	a) Si	b) No
Resolución de sintomatología	a) Si	b) No

Si alguna respuesta dio positiva explique:

Secuelas presentes: a) Si b) No

Cuales: _____

Contenido

I. INTRODUCCIÓN.....	3
II. ANTECEDENTES	5
III. JUSTIFICACIÓN	7
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
V. OBJETIVOS.....	9
5.1 Objetivo general:	9
5.2 Objetivo específicos:.....	9
VI. MARCO TEÓRICO	10
6.1 Definiciones.....	11
6.1.1 Caso Sospechoso de Chikungunya.....	11
6.1.2 Caso Confirmado de Fiebre por Chikungunya:.....	11
6.1.3 Grupo de riesgo para desarrollar formas graves de la enfermedad los siguientes:.....	11
6.2 Epidemiología	12
6.2.1 Brotes recientes	12
6.2.2 Vectores	14
6.2.3 Reservorios.....	14
6.2.4 Períodos de incubación	14
6.2.5 Susceptibilidad e inmunidad	14
6.3 Manifestaciones clínicas	15
6.3.1 Presentación clínica de la enfermedad aguda.....	15
6.3.2 Manifestaciones atípicas	17
6.3.3 Grupos de alto riesgo.....	18
6.4 Diagnóstico diferencial	19
6.4.1 Superposición y confusión con el Dengue:	20
6.4.2 Enfermedad subaguda y crónica.....	21
6.5 Patogénesis	23
6.6 Laboratorio	24
6.6.1 Tipos de pruebas de laboratorio disponibles y muestras requeridas.....	24
6.6.2 Aislamiento viral	25
6.6.3 RT-PCR.....	25
6.6.4 Pruebas serológicas.....	25
6.6.5 Recolección, almacenamiento y transporte de muestras	27
6.6.6 Otros tipos de muestras para examen de laboratorio.....	27
6.6.7 Vigilancia de laboratorio	28
6.7 Manejo de los casos.....	31
6.7.1 Tratamiento.....	31
6.7.2 Enfermedad aguda	31
6.7.3 Enfermedad subaguda y crónica.....	31
6.7.4 Recomendaciones para el aislamiento de los pacientes	32
6.8 Asistencia sanitaria y capacidad de respuesta inmediata hospitalaria	33

6.8.1 Triage en el punto de contacto inicial (atención primaria o ambulatoria urgente)	36
6.8.2 Triage en el nivel de atención secundaria (hospital distrital o local).....	36
6.8.3 Triage en el nivel de atención terciaria (centros de atención especializada o centros con especialistas en enfermedades infecciosas)	37
6.9 Seguridad de la sangre, órganos y tejidos.....	38
6.10 Directrices del MINSA para el manejo de pacientes con Chikungunya:.....	39
6.10.1 Infecciones agudas pediátricas CHIKV.....	39
6.10.2 Infección neonatal	40
6.10.3 Cuadro Clínico de formas atípicas de la Fase Aguda	41
6.10.4 Formas Graves Neurológicas de la Fase Aguda	41
6.10.5 Otras Formas Graves de la Fase Aguda	41
6.10.6 Evaluación de la gravedad inmediata	42
6.10.6 Fase sub aguda (Del día 11 al día 90).....	42
6.10.7 Fase Crónica	43
6.10.8 Criterios de Referencia e Ingreso:.....	43
6.10.9 Evolución de la Fase Crónica.....	44
6.10.10 Formas reportadas de presentación clínica de la fase crónica	44
6.10.11 Diagnóstico:.....	44
6.10.12 Exámenes para el seguimiento del paciente:.....	45
6.10.13 Manejo del caso según fase clínica	45
6.10.14 Seguimiento en el domicilio por los ESAFC y GFCV a los pacientes que cumplan con los siguientes criterios:.....	46
6.10.15 Pacientes que requieren valoración por reumatología	47
6.10.16 Las medidas de rehabilitación:.....	47
VII. DISEÑO METODOLÓGICO	49
7.1 Tipo de estudio:	49
Descriptivo de corte transversal.....	49
7.2 Población, lugar y periodo de estudio:	49
7.3 Muestras de estudio:	49
7.4 Criterios de inclusión:	49
7.5 Criterios de exclusión:	50
7.6 Recolección de la información	50
7.7 Procesamiento y análisis de los datos.....	50
7.8 Aspectos éticos	51
7.9 Operacionalización de las variables.....	52
VIII. RESULTADOS.....	54
8.1 OBJETIVO 1. Determinar el número de casos según su edad, sexo, estado nutricional, presencia de enfermedades crónicas y nivel de cuidado hospitalario. .54	
8.2 OBJETIVO 2. Identificar las manifestaciones clínicas que caracterizaron a los pacientes que presentaron chikungunya.	57
8.3 OBJETIVO 3. Analizar los casos de Chikungunya que presentaron cuadros clínicos severos.....	59
IX. DISCUSIÓN.....	61
X. CONCLUSIONES	63
XI. RECOMENDACIONES.....	64

XII. REFERENCIAS.....	65
XIII. ANEXOS	69

I. INTRODUCCIÓN

El virus de chikungunya (CHIKV) es un virus ARN que pertenece al género *Alfavirus* de la familia *Togaviridae*, el cual es transmitido por mosquitos como *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* que causa la fiebre de Chikungunya (CHIK), la cual es una enfermedad febril aguda caracterizada por graves y con frecuencia artralgia debilitantes.^{1,2} Desde 2005, se han producido brotes de CHIK de una magnitud sin precedentes en el sur de Asia y las islas del Océano Índico. En la India, 1.3 millón de casos CHIK fueron reportados en 2006.³ Las tasas de ataque en las comunidades afectadas por las epidemias recientes oscilaron entre 38%–63%.¹

Este virus que surgió de regiones africanas remotas representa una nueva amenaza, ya que se ha convertido en endémica en la cuenca del océano Índico, el subcontinente indio y el sureste de Asia, causando graves epidemias en África, Islas del Océano indico, Asia y Europa. Debido a sus características epidemiológicas y biológicas y la presencia global de sus vectores, chikungunya representa una amenaza grave y puede hacerse endémico en las Américas. Aunque tiene una baja tasa de mortalidad, su alta tasa de ataque puede colapsar el sistema de salud durante las epidemias que afectan a una población sensible.⁴⁻⁶ En ocasiones esta enfermedad también da como resultado manifestaciones clínicas más severas, incluidas las complicaciones neurológicas, miocarditis, hepatitis, y la hemorragia. Aunque la mortalidad es rara, la morbilidad resultante es sustancial.⁴ Durante los brotes recientes, los pacientes reportan una mediana de 35 días de baja laboral, y 0.60% tenían persistente artralgia a los 18 meses después de su enfermedad aguda.

Debido a que el virus ya se había introducido en zonas geográficas donde los vectores son endémicos, esta enfermedad tiene el potencial de establecerse en nuevas áreas de Europa, y ante la posibilidad de que el CHIKV se establezca en las Américas se incrementó el interés para desarrollar directrices para la prevención y el control de esta enfermedad en los Países Miembros de la Organización Panamericana de la Salud (OPS).^{1,7}

El virus de chikungunya se detectó por primera vez en la región de las Américas (Islas del Caribe Saint-Martin, Martinique, Guadelupe & Saint Barthelemy) en diciembre de 2013,⁸⁻¹¹ desde entonces hasta el 9 de enero del 2015 se ha documentado la transmisión autóctona en 42 países y territorios de la Región de las Américas. Todos los países de las Américas con excepción de 6 no habían reportado casos autóctonos confirmados (Canadá, Cuba, Bolivia, Perú, Argentina y Chile). El número de casos sospechosos y autóctonos notificados para esta fecha por la Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) fue de 1,094,661 y 24,071, respectivamente. Además, se reportaron 2,535 casos importados y 172 defunciones.¹²

El primer caso confirmado de chikungunya en Nicaragua fue registrado el 9 de Julio del 2004 en el municipio de Somotillo, Chinandega.¹³ Al comparar la tasa de incidencia de casos confirmados de Nicaragua con la del Istmo Centroamericano (0.051) y el total de las Américas (0.024), nuestra tasa es 6 y 13 veces superior, respectivamente. Hasta la fecha del 9 de enero del 2015, el total de casos autóctonos confirmados en Nicaragua representa el 8% del total de casos autóctonos confirmados reportados en la Américas.¹²

La gran magnitud de la incidencia de este problema en Nicaragua justifica la realización de este estudio por parte de todos los proveedores de atención de salud del país.

II. ANTECEDENTES

A continuación se presenta un breve resumen de la distribución cronológica de los principales brotes y casos de CHIKV: ^{8-11,13-17}

- 1953: Epidemia e identificación del virus en Tanzania
- 1960 – 1990: Brotes en el Centro, Sur y Occidente de África
- 1960 – 2003: Alta frecuencia de brotes en sudeste de Asia
- 2004: Brote en Comores, África
- 2005: Epidemia en Isla de Reunión, Océano Índico
- 2007: Brote Rávena, Italia
- 2010: Dos casos autóctonos en el sureste de Francia
- 2010: Un caso importado en La Rioja, España
- 2013: Un caso importado en Valencia, España
- 2013: Casos autóctonos en Saint Martin, El Caribe y países de las Antillas Menores.
- 2014: Casos autóctonos en República Dominicana
- 2014, junio: Confirmación de dos casos en Chile; uno importado de República Dominicana y el otro desde Haití.
- 2014, julio: Se confirma el primer caso en Somotillo, Chinandega, Nicaragua.

Según los casos reportados acumulados del 2013 al 9 de enero del 2015, por las autoridades nacionales a la OPS/OMS, en Centroamérica, la tasa de incidencia (/1000) en dicho período basada en casos autóctonos sospechosos y confirmados fue mayor en El Salvador (2,135.4), seguida por Guatemala (142.6), Nicaragua (57.8), Honduras (50.4) y Costa Rica (4.1). Sin embargo, al calcular las tasas (solamente con casos confirmados), Nicaragua ocupa el primer lugar (0.31), seguido por El Salvador (0.024), Guatemala (0.012), Costa Rica (0.0026) y Honduras (0.0011). La tasa de incidencia de casos confirmados de Nicaragua es 6 y 13 veces superior a la del Istmo Centroamericano (0.051) y al total de las Américas (0.024). En resumen, el total de casos autóctonos confirmados en Nicaragua representa el 8% del total de casos

reportado en la Américas.¹² La gran magnitud de este problema en Nicaragua justifica la realización de este estudio por parte de todos los proveedores de atención de salud del país.

A pesar que se cuenta con cifras nacionales sobre el número de casos, no hay información actualizada desagregada disponible de los casos según SILAS, municipio y tipo de proveedores.

III. JUSTIFICACIÓN

En Nicaragua se ha comprobado una gran extensión del mosquito de *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* principales vectores en la transmisión de esta enfermedad y del dengue, así como las deterioradas condiciones higiénico sanitarias que favorecen el desarrollo de estos vectores. Además, se ha registrado una alta incidencia de casos confirmados que supera a la del resto de países de centroamericanos. Por estas razones este trabajo investigativo pretende aportar herramientas para la vigilancia, fortaleciendo los mecanismos para diagnosticar casos de Chikungunya en los pacientes sospechosos atendidos en el Hospital La mascota, durante el periodo de estudio. Esto favorece la detección temprana y manejo de los casos a nivel primario y secundario.

V. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general:

Describir el comportamiento clínico de los casos de chikungunya en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La mascota", durante el periodo Octubre 2014 a Febrero de 2015

5.2 Objetivo específicos:

1. Describir a la población según su edad, sexo, estado nutricional, presencia de enfermedades crónicas y nivel de cuidado hospitalario.
2. Identificar las manifestaciones clínicas que caracterizaron a los pacientes que presentaron chikungunya.
3. Analizar los casos de chikungunya que presentaron cuadros clínicos severos

VI. MARCO TEÓRICO

La fiebre Chikungunya (CHIKV) es una enfermedad emergente causada por un Alfavirus, es un virus ARN de la familia Togaviridae. El nombre Chikungunyase deriva de una palabra en Makonde, el idioma que habla el grupo étnico Makonde que vive en el sudeste de Tanzania y el norte de Mozambique, significa "aquel que se encorva" y describe la apariencia inclinada de las personas que padecen la característica y dolorosa artralgia.

Esta enfermedad es transmitida principalmente por los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, las mismas especies involucradas en la transmisión del dengue.¹⁸⁻

19

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, roedores, aves y algunos mamíferos pequeños. Los mosquitos adquieren el virus a partir de un huésped virémico. Después de un periodo promedio de incubación extrínseca de 10 días, el mosquito es capaz de transmitir el virus a un huésped susceptible, como a un ser humano, a partir de la picadura del mosquito infectado, los síntomas de enfermedad aparecen generalmente después de un periodo de incubación intrínseca de 3 a 7 días (Rango: 1-12 días). Todas las personas no infectadas previamente con el CHIKV están en riesgo de adquirir la infección y desarrollar la enfermedad. Se cree que una vez expuestos al CHIKV, las personas desarrollan inmunidad prolongada que las protege contra la reinfección. Las personas con infección aguda por CHIKV con manifestaciones clínicas o asintomáticas, pueden contribuir a la diseminación de la enfermedad si los vectores que transmiten el virus están presentes y activos en la misma zona.^{20,21}

El CHIKV puede causar enfermedad aguda, subaguda y crónica. La enfermedad aguda dura entre 3 y 10 días, generalmente se caracteriza por inicio súbito de fiebre alta (típicamente superior a 38.5°C) y dolor articular severo. Otros signos y síntomas pueden incluir cefalea, dolor de espalda difuso, mialgias, náuseas, vómitos, poli artritis,

rash y conjuntivitis. La etapa sub aguda puede durar hasta los 90 días y se caracteriza por la afectación articular incapacitante y en la etapa crónica la característica fundamental es la afectación articular del tipo artrítico.^{1,8}

6.1 Definiciones

6.1.1 Caso Sospechoso de Chikungunya: Paciente que cumple con los siguientes criterios:

- Fiebre mayor de 38.5°C
- Artralgias severas o artritis bilateral y simétrica, de comienzo agudo que no se explica por otras condiciones médicas.
- Erupción maculopapular (2-5 días después del inicio de fiebre), con predominio en tronco.
- Reside o ha visitado áreas endémicas o epidémicas durante las dos semanas anteriores a los síntomas.

6.1.2 Caso Confirmado de Fiebre por Chikungunya: Es cualquier caso sospechoso con resultado positivo en algún método de laboratorio, establecido para el diagnóstico de esta enfermedad.

- Detección de ácidos nucleicos (RT-PCR)
- Aislamiento viral (en BSL3)
- Detección de IgM
- Seroconversión o aumento en el título de anticuerpos por ELISA (IgM/ IgG)

6.1.3 Grupo de riesgo para desarrollar formas graves de la enfermedad los siguientes:

- Adultos mayores
- Recién Nacidos

- Riesgo social (viven solos, no pueden valerse por sí mismo, pobreza extrema, no pueden transportarse, distancias geográficas)
- Embarazadas cerca del parto y/o signos de severidad y/o dudas sobre el diagnóstico y/o riesgo para el feto, temperatura mayor a 38.5 0C, alteración del ritmo cardíaco fetal, amenaza de parto prematuro.
- Personas con alguna enfermedad crónica.

6.2 Epidemiología

El CHIKV es un virus ARN que pertenece al género *Alfavirus* de la familia *Togaviridae*. El nombre *chikungunya* deriva de una palabra en Makonde, el idioma que habla el grupo étnico Makonde que vive en el sudeste de Tanzania y el norte de Mozambique. Significa a grandes rasgos "aquel que se encorva" y describe la apariencia inclinada de las personas que padecen la Característica y dolorosa artralgia.

Ya en los años 1770 se reportaron epidemias de fiebre, rash y artritis semejantes a CHIK. Sin embargo, el virus no se aisló de suero humano y de mosquitos hasta que ocurrió una epidemia en Tanzania en 1952–1953. Posteriormente ocurrieron brotes en África y Asia que afectaron principalmente a comunidades pequeñas o rurales. Sin embargo, en Asia se aislaron cepas de CHIKV durante grandes brotes urbanos en Bangkok, Tailandia, en la década de 1960, y en Calcuta y Vellore, India, durante las décadas de 1960 y 1970. ^{1,8,18-24}

6.2.1 Brotes recientes

Luego de la identificación inicial del CHIKV, continuaron ocurriendo brotes esporádicos, pero se reportó poca actividad después de mediados de los años ochenta. No obstante, en 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 Indico. Se estima que ocurrieron 500,000 casos desde la primavera de 2004 hasta el verano de 2006. ¹

La epidemia se propago desde las islas del Océano Índico hasta la India, donde ocurrieron grandes brotes en 2006. Una vez introducido, el CHIKV se diseminó a 17 de los 28 estados de la India, infectando a más de 1.39 millones de personas antes de que terminara el año. El brote en la India continuó hasta 2010, con la aparición de nuevos casos en áreas no afectadas durante la fase inicial de la epidemia. Los brotes también se diseminaron desde la India hasta las islas Andaman y Nicobar, Sri Lanka, las Maldivas, Singapur, Malasia e Indonesia a través de viajeros que se encontraban en la fase virémica. La preocupación por la propagación del CHIKV alcanzó su punto máximo en el año 2007, cuando se detectó que el virus se estaba diseminando de forma autóctona (humano-mosquito-humano) en el norte de Italia, luego de ser introducido por un viajero virémico que regresaba de la India.

Las tasas de ataque en las comunidades afectadas por las recientes epidemias oscilaron entre 38%–63% y en muchos de estos países se siguen reportando casos, aunque a niveles reducidos. 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. En 2010 también se identificaron casos importados en Taiwán, Francia y los Estados Unidos. Estos casos se presentaron en viajeros virémicos que retornaban de Indonesia, La Reunión y la India, respectivamente.¹

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. 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 a esta enfermedad.

6.2.2 Vectores

Existen dos vectores principales para el CHIKV: *Aedes Aegypti* y *Ae. Albopictus*. Ambas especies de mosquitos están ampliamente distribuidas en los trópicos y *Ae. Albopictus* también está presente en latitudes más templadas. Dada la amplia distribución de estos vectores en las Américas, toda la Región es susceptible a la invasión y la diseminación del virus. ^{1,25,26}

6.2.3 Reservorios

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. ^{1,25,26}

6.2.4 Periodos de incubación

Los mosquitos adquieren el virus a partir de un huésped virémico. Después de un periodo promedio de incubación extrínseca de 10 días, el mosquito 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 de tres a siete días (rango: 1–12 días). ^{1,25-27}

6.2.5 Susceptibilidad e inmunidad

Todos los individuos no infectados previamente con el CHIKV (individuos inmunológicamente vírgenes) están en riesgo de adquirir la infección y desarrollar la enfermedad. Se cree que una vez expuestos al CHIKV, los individuos desarrollan inmunidad prolongada que los protege contra la reinfección. ¹

6.3 Manifestaciones clínicas

6.3.1 Presentación clínica de la enfermedad aguda

Después de la picadura de un mosquito infectado con CHIKV, la mayoría de los individuos presentaran síntomas tras un periodo de incubación de tres a siete días (rango: 1-12 días). Sin embargo, no todos los individuos infectados desarrollaran síntomas. Estudios serológicos indican que entre el 3% y el 28% de las personas con anticuerpos para el CHIKV tienen infecciones asintomáticas.^{1,15} Los individuos con infección aguda por CHIKV con manifestaciones clínicas o asintomáticas, pueden contribuir a la diseminación de la enfermedad si los vectores que transmiten el virus están presentes y activos en la misma zona.

El CHIKV puede causar enfermedad aguda, subaguda y crónica. La enfermedad aguda generalmente se caracteriza por inicio súbito de fiebre alta (típicamente superior a 39°C [102°F]) y dolor articular severo. Otros signos y síntomas pueden incluir cefalea, dolor de espalda difuso, mialgias, náuseas, vómitos, poliartritis, rash y conjuntivitis (Tabla 1). La fase aguda dura entre 3 y 10 días.

Tabla 1 Frecuencia de los síntomas de infección aguda por CHIKV.

Síntomas o signos	Rango de Frecuencia (% de pacientes sintomáticos)
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

La fiebre generalmente dura entre unos días y una semana. Puede ser continua 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. También se puede observar tumefacción, asociada con frecuencia a tenosinovitis. 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.

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 más comunes.

No se observan hallazgos hematológicos patognomónicos significativos en las infecciones por CHIKV. Los hallazgos de laboratorio anormales pueden incluir ligera trombocitopenia ($>100.000/\text{mm}^3$), leucopenia y pruebas de función hepática elevadas. La velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva están generalmente elevadas.

En raras ocasiones, pueden ocurrir formas graves de la enfermedad con manifestaciones atípicas. Se considera que las muertes relacionadas con infección por

CHIKV son raras. Sin embargo, se reportó un aumento en las tasas brutas de mortalidad durante las epidemias de 2004–2008 en la India y Mauricio.^{1,15}

6.3.2 Manifestaciones atípicas

Aunque la mayoría de las infecciones por CHIKV se manifiestan con fiebre y artralgias, también pueden ocurrir manifestaciones atípicas (Tabla 2). Estas manifestaciones pueden deberse a efectos directos del virus, la respuesta inmunológica frente al virus, o la toxicidad de los medicamentos.

Tabla 2 Manifestaciones atípicas de la infección por CHIKV.

Sistema	Manifestaciones clínicas
Neurológico	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
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

Determinadas manifestaciones atípicas son más comunes en ciertos grupos. Por ejemplo, la meningoencefalitis y la dermatosis vesiculobulosa se observan con más frecuencia en niños y lactantes, respectivamente.¹

6.3.3 Grupos de alto riesgo

El CHIKV puede afectar a mujeres y hombres de todas las edades. Sin embargo, se considera que la presentación clínica varía con la edad, siendo los individuos muy jóvenes (neonatos) y los ancianos, más propensos a desarrollar formas más graves. Además de la edad, se han identificado las comorbilidades (enfermedades subyacentes) como factores de riesgo para una evolución desfavorable.

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. 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%. Los niños 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 (por ej., meningoencefalitis, lesiones de la sustancia blanca, edema cerebral y hemorragia intracraneana), síntomas hemorrágicos y enfermedad del miocardio. Los hallazgos de laboratorio anormales 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. Los adultos mayores son más propensos a experimentar enfermedad atípica grave y muerte. Los individuos >65 años presentaron una tasa de mortalidad 50 veces mayor a la de los adultos más jóvenes (<45 años). Aunque no está claro por qué los adultos mayores tienen más riesgo de

enfermedad grave, puede deberse a que presentan con mayor frecuencia enfermedades concomitantes subyacentes o respuesta inmunológica disminuida.^{1,15}

6.4 Diagnóstico diferencial

La fiebre, con o sin artralgias, es una manifestación atribuible a muchas otras enfermedades. La CHIK 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 a algunas características epidemiológicas relevantes, tales como el lugar de residencia, antecedentes de viajes y exposición (Tabla 3).¹

Tabla 3 Enfermedades o agentes a considerar en el diagnóstico diferencial de CHIK.

Enfermedad o agente	Presentación
Malaria	Periodicidad de la fiebre y alteración de la conciencia.
Dengue	Fiebre y dos o más de los siguientes signos o síntomas: dolor retro-orbital u ocular, cefalea, rash, mialgias, artralgias, leucopenia o manifestaciones hemorrágicas.
Leptospirosis	Mialgia severa localizada en los músculos de la pantorrilla y congestión conjuntival/ o hemorragia subconjuntival con o sin ictericia u oliguria. Considerar antecedentes de contacto con agua contaminada
Infecciones por alfavirus (virus Mayaro, Ross River, Barmah Forest, O'nyong nyong y Sindbis)	Presentación clínica similar a CHIK; recurrir a antecedentes de viajes y áreas conocidas de Mayaro en las Américas.

Artritis post-infección (incluyendo fiebre reumática)	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.
Artritis reumatoidea juvenil	Comienzo abrupto de fiebre y compromiso articular subsecuente en niños.

6.4.1 Superposición y confusión con el Dengue:

Se debe distinguir la CHIK del dengue, que puede tener una evolución más tórpida, ocasionando inclusive la muerte. Ambas enfermedades pueden ocurrir al mismo tiempo en un mismo paciente. Observaciones realizadas durante brotes previos en Tailandia y la India, revelan las características principales que distinguen la CHIK del dengue. En la CHIK rara vez se observan shock o hemorragia severa; el inicio es más agudo y la duración de la fiebre es mucho menor. En la CHIK el rash maculopapular también es más frecuente que en el dengue (Tabla 4). Si bien en ambas enfermedades los pacientes pueden padecer dolor corporal difuso, el dolor es mucho más intenso y localizado en las articulaciones y tendones en la CHIK que en el dengue. ¹

Tabla 4 Comparación entre las características clínicas y de laboratorio de las infecciones por virus chikungunya y dengue.^a

<i>Características clínicas y de laboratorio</i>	<i>Infección por virus chikungunya</i>	<i>Infección por virus del dengue</i>
Fiebre (>39°C o 102°F)	+++	+++ ++
Mialgias	+	++
Artralgias	+++	+/-
Cefalea	++	++ ^b
Rash	++	+
Discrasias sangrantes	+/-	++
Shock	-	+
Leucopenia	++	+++
Neutropenia	+	+++
Linfopenia	+++	++
Hematocrito elevado	-	++
Trombocitopenia	+	+++

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

^b Generalmente retro-orbital.

6.4.2 Enfermedad subaguda y crónica

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. Estos síntomas son más comunes dos o tres meses después del inicio de la enfermedad. Algunos pacientes también pueden desarrollar trastornos vasculares periféricos transitorios, tales como el síndrome de Raynaud. Además de los síntomas físicos, la mayoría de los pacientes sufrirá síntomas depresivos, fatiga general y debilidad.

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 12%–18% de los pacientes tendrán síntomas persistentes a los 18 meses y hasta 2 a 3 años después.

En estudios más recientes de la India, la proporción de pacientes con síntomas persistentes a los 10 meses fue de 49%. Datos de La Reunión encontraron que hasta 80%–93% de los pacientes experimentará 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.

El síntoma persistente más frecuente es la artralgia inflamatoria en las mismas articulaciones que se vieron afectadas durante la etapa aguda. Generalmente no hay cambios significativos en las pruebas de laboratorio ni en las radiografías de las áreas afectadas. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan artropatía/artritis destructiva, semejante a la artritis Reumatoidea o Psoriásica. Otros síntomas o molestias durante la fase crónica pueden incluir fatiga y depresión. 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.^{1,15}

6.5 Patogénesis

La patogénesis de las infecciones por CHIKV no es bien comprendida y es un área de intensa investigación que se están desarrollando recientemente con pequeños modelos animales y primates no humanos de la enfermedad aguda y crónica. Los estudios sobre los seres humanos y modelos animales han demostrado que los signos de la enfermedad y los síntomas siguientes a la infección con CHIKV están asociados con la infección de CHIKV en las células de los tejidos musculo esqueléticos, tales como fibroblastos y osteoblastos, y la infiltración de células-inflamatoria que consiste predominantemente de los monocitos, macrófagos, células asesinas naturales y células T - en tejidos musculo esqueléticos. Un estudio reciente ha demostrado que tanto los ratones Rag1, que carecen de células T y B maduras, y ratones que carecen de células T CD4, habían reducido la hinchazón de las articulaciones y lesiones menos graves del tejido músculo-esquelético durante la etapa aguda de la enfermedad CHIKV, lo que sugiere un papel patogénico de las células CD4T en la enfermedad CHIKV. Además, estudios en un bien establecido modelo de ratón de la infección por el virus del río Ross, un alfavirus artrítogénico relacionados, sugirió que el reclutamiento de monocitos en las articulaciones de los factores secretada por los osteoblastos infectadas por virus promueve el desarrollo de la artritis.^{23,28}

La enfermedad CHIKV en humanos se asocia con niveles séricos elevados de citoquinas y quimioquinas específicas, con altos niveles de interleucina-6 (IL-6), RANTES IL-1, monocitos proteína quimiotáctica 1 (MCP-1), monocinas inducida por interferón gamma (MIG), e IP-10 vinculados a la gravedad de la enfermedad CHIKV. Es importante destacar que, la causa de la enfermedad articulación persistente en CHIKV no está clara, y hay poca evidencia del desarrollo de la autoinmunidad en individuos con enfermedad crónica. Las citoquinas también pueden contribuir a la enfermedad crónica CHIKV, como artralgia persistente se ha asociado con niveles elevados de IL-6 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-SF). Además, ligera elevación de proteína C-reactiva (CRP) en pacientes con síntomas crónicos sugiere inflamación crónica en curso. La enfermedad CHIKV crónica de las

articulaciones puede ser consecuencia de la persistencia de la infección CHIKV en los tejidos musculoesqueléticos. Antígeno CHIKV y ARN se detectaron en muestras de biopsia de tejido sinovial recogidos a partir de un paciente que sufría de dolor articular crónico. El antígeno CHIKV también se detectó en las células satélites de músculo en un tejido muscular muestra de biopsia recogida de un paciente durante una recaída de dolor musculo esquelético crónico. La persistencia de CHIKV ARN y el antígeno en los tejidos también se ha detectado en modelos animales, lo que sugiere además que CHIKV establece infecciones crónicas que puede promover la enfermedad crónica inmune mediada.²³

6.6 Laboratorio

6.6.1 Tipos de pruebas de laboratorio disponibles y muestras requeridas

Para el diagnóstico de CHIK se utilizan tres tipos principales de pruebas: aislamiento viral, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR) y serología. Las muestras tomadas durante la primera semana del inicio de los síntomas deben analizarse por métodos serológicos (ELISA para la detección de inmunoglobulina M [IgM] y G [IgG]) y virológicos (RT-PCR y aislamiento). Las muestras generalmente son sangre o suero, pero en casos Neurológicos con características 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.^{1,8,29,30}

La elección de la prueba de laboratorio apropiada se basa en el origen de la muestra (humano o mosquitos recogidos en campo) y en el momento de recolección de la muestra con relación al comienzo de los síntomas (en el caso de muestras de origen humano).^{1,15}

6.6.2 Aislamiento viral

El aislamiento del virus puede realizarse a partir de mosquitos recogidos en campo o muestras de suero de la fase aguda (≤ 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 (≤ 48 horas) se puede inocular en una línea celular susceptible o en ratón lactante. El CHIKV producirá los efectos citopáticos típicos (ECP) dentro de los tres días posteriores a su inoculación en una variedad de líneas celulares, que incluyen células Vero, BHK-21 y HeLa. El aislamiento del virus puede realizarse en frascos de cultivo T-25 o viales shell. Datos recientes sugieren que el aislamiento en viales shell es más sensible y produce ECP antes que el aislamiento convencional en frascos de cultivo. El aislamiento del CHIKV debe confirmarse ya sea por inmunofluorescencia (IF) usando antisuero específico para CHIKV, o por RT-PCR del sobrenadante del cultivo o suspensión de cerebro de Ratón. El aislamiento del virus solo debe realizarse en laboratorios con nivel de Bioseguridad 3 (BSL-3) para reducir el riesgo de transmisión viral.

6.6.3 RT-PCR

Se han publicado diversas pruebas diagnósticas de RT-PCR para la detección del ARN del CHIKV. Se deben utilizar pruebas en tiempo real con sistema cerrado debido a que presentan mayor sensibilidad y menor riesgo de contaminación. El laboratorio de diagnóstico de arbovirus de la DVBD, CDC, ha demostrado una sensibilidad de menos de 1 unidad formadora de placa (ufp) o 50 copias genómicas. Se utiliza suero obtenido de sangre total, tanto para la PCR como para el aislamiento viral.

6.6.4 Pruebas serológicas

Para el diagnóstico serológico se utiliza el suero obtenido de sangre total en la prueba de inmuno absorción enzimática (ELISA) y en la prueba de neutralización por reducción de placas (PRNT). 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. Hasta el año 2010, no había ELISAs IgM validados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) comercialmente disponibles. Se requiere PRNT para confirmar los resultados de MAC-ELISA, ya que se ha observado reactividad cruzada en MAC-ELISA con algunos miembros del serogrupo del virus Semliki orest (SFV). La prueba de PRNT, ya sea usada para confirmar el MACELISA o para demostrar un aumento de cuatro veces entre muestras agudas/ convalecientes, deberá incluir siempre otros virus del serogrupo SFV (por ej., virus Mayaro) para validar la especificidad de la reactividad. En situaciones en las que no se dispone de PRNT, se pueden utilizar otras pruebas serológicas (por ej., Inhibición de la hemaglutinación [HI]) para identificar una infección reciente por un alfavirus; sin embargo, se requiere PRNT para confirmar una infección reciente por CHIKV.

Se debe recolectar suero de la fase aguda inmediatamente después del inicio de la enfermedad y suero de la fase convaleciente 10-14 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 deben obtener muestras de la fase convaleciente en pacientes cuyas muestras de la fase aguda fueron negativas.

6.6.5 Recolección, almacenamiento y transporte de muestras

La recolección, el procesamiento, el almacenamiento y el transporte adecuado de las muestras son aspectos esenciales para el diagnóstico de laboratorio.

- **Recolección de muestras para serología, aislamiento viral y diagnóstico molecular**
- **Muestra:** Suero
- **Momento de recolección:** Fase aguda: durante los primeros ocho días de la enfermedad; fase convaleciente: 10–14 días después de la recolección de la muestra de la fase aguda.
- **Para la recolección del suero:**
- Recoger de forma aséptica 4–5 ml de sangre venosa en un tubo o vial.
- Permitir que la sangre se coagule a temperatura ambiente, centrifugar a 2.000 rpm para separar el suero. Recolectar el suero en un vial limpio y seco.
- Todas las muestras clínicas deben estar acompañadas de información clínica y epidemiológica.

6.6.6 Otros tipos de muestras para examen de laboratorio

Muestras:

- LCR en caso de meningoencefalitis.
- Líquido sinovial en caso de artritis con derrame.
- Material de autopsia – suero o tejidos disponibles.
- [Nota: Los mosquitos recogidos en campo también se manipularán usando las mismas técnicas descritas aquí]

Transporte de muestras:

- Transportar las muestras al laboratorio a 2°–8°C (refrigerador portátil) lo más rápidamente posible.

- No congelar la sangre total, ya que la hemólisis puede interferir con los resultados de las pruebas serológicas.
- Si se prevé una demora mayor a 24 horas para el envío de las muestras al laboratorio, el suero debe separarse y conservarse refrigerado.
- Las muestras de suero para aislamiento viral y diagnóstico molecular se deben conservar congeladas (a -20°C para almacenamiento a corto plazo o a -70°C para almacenamiento a largo plazo).

6.6.7 Vigilancia de laboratorio

Antes de la identificación de CHIKV en un país, se debe llevar a cabo vigilancia de laboratorio en tres grupos de muestras: 1) muestras negativas para dengue de pacientes con dolor articular grave; 2) muestras de pacientes con enfermedad clínica compatible en áreas geográficas sin circulación activa de dengue; 3) conglomerados de pacientes con enfermedad febril y dolor articular grave. La Tabla 5 describe las pruebas idóneas para diversos contextos epidemiológicos.

Tabla 5 Vigilancia de laboratorio del CHIKV según el escenario epidemiológico.

<i>Escenario epidemiológico</i>	<i>Pruebas a realizar</i>	<i>Muestras a evaluar</i>
Sospecha de enfermedad por CHIKV	IgM ELISA, IgG ELISA, RT-PCR en tiempo real, aislamiento viral, PRNT	Todas las muestras de pacientes que presentan enfermedad clínicamente compatible

Transmisión continua	IgM ELISA, IgG ELISA, RT-PCR en tiempo real; aislamiento viral limitado	Subgrupo de muestras de casos típicos de CHIK, de acuerdo a la capacidad del laboratorio y a la situación epidemiológica; Se deben analizar las muestras de todos los casos atípicos o graves
Brotos periódicos (una vez que se haya Detectado CHIKV en un área) o vigilancia activa en áreas cercanas a la transmisión de CHIKV	IgM ELISA, IgG ELISA, RT-PCR en tiempo real; aislamiento viral limitado	Subgrupo de muestras de casos típicos de CHIK, de acuerdo a la capacidad del laboratorio y a la situación epidemiológica; Se deben analizar las muestras de todos los casos atípicos o graves.

Durante la introducción inicial del CHIKV en una nueva región, se deben realizar pruebas exhaustivas para confirmar que el CHIKV es el agente etiológico. Una vez identificado el CHIKV se puede considerar limitar las pruebas (no analizar todas las muestras o realizar menos tipos de pruebas) dependiendo de la capacidad del laboratorio y de la situación epidemiológica.

Los casos autóctonos deben ser reportados a la OMS, con la colaboración de un epidemiólogo, de acuerdo con el Reglamento Sanitario Internacional (RSI).¹

6.7 Manejo de los casos

6.7.1 Tratamiento

No existe un tratamiento farmacológico antiviral específico para la CHIK. Se recomienda el tratamiento sintomático luego de excluir enfermedades más graves tales como malaria, dengue e infecciones bacterianas.

6.7.2 Enfermedad aguda

El tratamiento sintomático y de soporte incluye reposo y el uso de acetaminofén o paracetamol 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. 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 ej., morfina) o corticoesteroides a corto plazo después de hacer una evaluación riesgo-beneficio de estos tratamientos. 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.

6.7.3 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. Aunque un estudio previo sugería que el fosfato de cloroquina ofrecía algún beneficio, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo no encontró un

beneficio real para los síntomas articulares con este tratamiento. 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 metotrexato. 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.

6.7.4 Recomendaciones para el aislamiento de los pacientes

Para evitar la infección de otras personas en la vivienda, la comunidad o el hospital, debe evitarse que el paciente con CHIK aguda sea picado por mosquitos *Ae. Aegypti* o *Ae. Albopictus* durante la fase viremica, que generalmente es la primera semana de la enfermedad. Como estos mosquitos pican durante el día, desde el amanecer hasta el crepúsculo, e incluso después del anochecer si hay luz artificial, es altamente recomendable protegerse con mosquiteros tratados con insecticida (TI) o permanecer en un lugar protegido con mallas. Además, los médicos o trabajadores sanitarios que visiten a pacientes infectados por CHIKV deben evitar las picaduras de mosquitos usando repelente contra insectos y usando mangas y pantalones largos.

Se ha identificado una infección por CHIK relacionada con el medio hospitalario en un profesional sanitario que se pinchó accidentalmente con la aguja de un paciente con CHIK. Varios trabajadores de laboratorio también contrajeron la infección por CHIKV después de manipular sangre infectada. Estas exposiciones indican que puede ocurrir transmisión por contacto directo. Sin embargo, no se han documentado otras formas de transmisión, como a través de microgotas o partículas respiratorias.¹

6.8 Asistencia sanitaria y capacidad de respuesta inmediata hospitalaria

En el punto máximo de un brote reciente, se identificaron 47.000 casos sospechosos en una sola semana en una población de 766.000.²⁷ también puede presentarse una acumulación de pacientes sintomáticos que buscan atención a más largo plazo. Con tal volumen potencial de casos por semana, es posible que se impongan grandes demandas sobre el sistema de asistencia sanitaria durante los brotes de la enfermedad. Los centros de salud que se preparan para un posible brote de CHIK y durante el mismo, deberán considerar una serie de pasos similares a los de la preparación para la influenza pandémica. Se deberán tomar en cuenta los sistemas de triaje para cada nivel de atención sanitaria para facilitar el flujo de pacientes durante un brote.

Antes de la introducción del CHIKV, se debe considerar lo siguiente (adaptado del Plan para la Influenza Pandémica de la OPS y el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos de América (HHS):

- Desarrollar e implementar métodos para identificar e investigar la eventual introducción del CHIKV dentro de los sistemas de vigilancia existentes (por ej., los sistemas de vigilancia para el dengue).
- Informar a los proveedores de atención sanitaria y a los funcionarios de salud pública sobre la amenaza potencial que el CHIKV representa y brindarles capacitación sobre la presentación clínica, el diagnóstico y el tratamiento de casos en los centros de salud.
- Desarrollar estructuras de planificación y toma de decisiones en los centros de salud para responder a un probable brote.
- Desarrollar planes institucionales para abordar la vigilancia de la enfermedad, la comunicación a nivel hospitalario, la educación y capacitación, el triaje y evaluación clínica, el acceso a las instalaciones, la salud ocupacional, la capacidad de respuesta inmediata (camas y acceso a la asistencia), la cadena de suministro, y el acceso al inventario crítico de necesidades.

Después de la introducción del CHIKV en un área determinada, los centros de salud deben:

- Activar planes institucionales en colaboración con el Ministerio de Salud.
- Garantizar la comunicación rápida y frecuente entre los centros sanitarios, y entre los centros sanitarios y los departamentos de salud.
- Implementar planes de capacidad de respuesta ante emergencias que aborden la dotación de personal, el número de camas disponibles, los productos consumibles y no consumibles y la sostenibilidad de los servicios médicos esenciales (para más detalles, ver sección sobre planificación de la atención de salud en el Plan para la Influenza Pandémica de la OPS y del HHS 49, 50).

Los sistemas de triaje efectivos en cada nivel de la atención sanitaria pueden ayudar a disminuir la carga que un eventual brote de CHIK podría tener sobre el sistema de atención sanitaria. Independientemente del nivel de atención médica disponible en el lugar del triaje, una medida clave que debe considerarse en todos los niveles, es la instauración de medidas adecuadas para el control del mosquito en las inmediaciones. Si no se toma esta medida, los pacientes con infección aguda por CHIKV pueden servir como fuente de infección para otros pacientes y para los trabajadores sanitarios a través de la picadura del mosquito.

Además, se debe considerar el establecimiento de áreas de atención y, en caso necesario, internación para pacientes con sospecha de infección por CHIK (por ej., establecer salas de atención para pacientes con CHIK con mallas y/o mosquiteras). Finalmente, se debe prestar atención a la seguridad de los trabajadores sanitarios. Durante un brote previo, hasta un tercio de los trabajadores sanitarios se infectaron, recargando aún más los ya sobrecargados y dilatados recursos.⁹

Los principios orientativos para el manejo de la etapa aguda de la enfermedad ya han sido descritos en detalle en la guía de la OMS "Directrices para el Manejo Clínico de la Fiebre chikungunya".⁵¹ La información clave de ese documento, incluidas las consideraciones sobre el triaje, se resume a continuación.

¿Quiénes deben solicitar atención médica?

- Cualquier persona con signos o síntomas neurológicos, incluyendo irritabilidad, somnolencia, cefalea grave o fotofobia.
- Cualquier persona con dolor en el pecho, dificultad para respirar o vómitos persistentes.
- Cualquier persona con fiebre persistente por más de cinco días (indicativa de otra enfermedad como el dengue).
- Cualquier persona que desarrolle cualquiera de los siguientes signos o síntomas, especialmente cuando la fiebre ya ha disminuido:
 - dolor intenso intratable,
 - mareos, debilidad extrema o irritabilidad,
 - extremidades frías, cianosis,
 - disminución en la producción de orina, y
 - cualquier tipo de sangrado debajo de la piel o por cualquier orificio.
- Las mujeres en el último trimestre de embarazo, los recién nacidos y las personas con enfermedad subyacente crónica, debido a que ellas o sus hijos corren riesgo de enfermedad más severa.



6.8.1 Triage en el punto de contacto inicial (atención primaria o ambulatoria urgente)

- Descartar otras enfermedades mediante la valoración de los antecedentes, el examen clínico y las pruebas básicas de laboratorio, incluyendo pero no limitándose al conteo sanguíneo completo (CSC), pruebas de función hepática y electrolitos. Se debe evaluar cuidadosamente la presencia de signos de alarma compatibles con formas graves de dengue o malaria. Si estos signos existen, derivar al paciente inmediatamente al hospital.
- Evaluar el estado de hidratación del paciente y administrar la terapia de rehidratación adecuada según sea necesario.
- Evaluar el estado hemodinámico. Estabilizar y derivar inmediatamente a los pacientes con llenado capilar lento, pulso disminuido, hipotensión, oliguria, alteración del sensorio o manifestaciones hemorrágicas.
- Tratar los síntomas (paracetamol/acetaminofén).
- En aquellas personas con dolor articular prolongado (después de tres días de tratamiento sintomático) considerar un tratamiento del dolor más agresivo, como morfina y corticoesteroides a corto plazo.
- Considerar la derivación de pacientes con mayor riesgo de complicaciones (personas mayores de 60 años, con enfermedades crónicas, mujeres embarazadas y niños pequeños).

6.8.2 Triage en el nivel de atención secundaria (hospital distrital o local)

- Tratar los síntomas (según lo mencionado anteriormente).
- Evaluar al paciente para determinar la presencia de insuficiencia renal, signos y síntomas neurológicos, insuficiencia hepática, enfermedad cardíaca, trombocitopenia y malaria.

- Evaluar el estado hemodinámico y valorar la presencia de deshidratación; administrar el tratamiento de soporte adecuado y la terapia de rehidratación según corresponda.
- Considerar la punción lumbar si se sospecha meningitis.
- Tomar muestras de sangre para realizar las pruebas serológicas para CHIK y otras enfermedades consideradas en el diagnóstico diferencial (por ej., dengue).
- Revisar los antecedentes de la enfermedad actual y evaluar si el paciente tiene signos de alarma compatibles con dengue grave. Si los tiene, administrar tratamiento de soporte en una unidad que pueda monitorear los signos vitales cada hora durante la fase crítica.
- Derivar a un centro de salud de nivel superior a los pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones: embarazo, oliguria/anuria, hipotensión refractaria, sangrado clínico significativo, alteración del sensorio, meningoencefalitis, fiebre persistente de más de una semana de duración y signos de descompensación de enfermedades subyacentes.

6.8.3 Triage en el nivel de atención terciaria (centros de atención especializada o centros con especialistas en enfermedades infecciosas)

- Asegurarse de que se hayan completado todos los procedimientos mencionados anteriormente y que haya un equipo médico integral para asistir en el manejo de los pacientes con enfermedad grave o atípica.
- Tomar muestras de sangre para serología y/o RT-PCR (ver sección de laboratorio para datos más específicos sobre pruebas para CHIK).
- Considerar otras enfermedades reumáticas (por ej., artritis reumatoide, gota, fiebre reumática) o infecciosas (por ej., meningoencefalitis viral o bacteriana).
- Tratar las complicaciones graves (por ej., uso de transfusiones para los trastornos hemorrágicos o diálisis para la insuficiencia renal aguda).
- Evaluar la discapacidad y recomendar terapias de rehabilitación.
- Dada la intensidad del dolor y el potencial dolor a largo plazo que produce la CHIK, se debe disponer de tratamientos para el dolor, asistencia psicológica y se debe

considerar el desarrollo de protocolos, equipos y centros para el manejo del dolor crónico. Se debe considerar la autopsia con intervención del patólogo en todos los pacientes fallecidos.

6.9 Seguridad de la sangre, órganos y tejidos

Es posible la transmisión del virus a través de la sangre. Hay casos documentados de infecciones adquiridas por personal de laboratorio que manipulaba sangre infectada y de un trabajador sanitario que extrajo sangre a un paciente infectado. Estos casos apoyan la hipótesis de que es posible la transmisión del CHIKV a través de hemoderivados.

Para determinar el impacto del CHIKV en la seguridad del suministro de sangre se debe considerar: 1) la incidencia de viremia entre los donantes de sangre (puede variar de acuerdo al momento del brote); 2) el impacto clínico en los receptores que contraigan la infección; 3) la disponibilidad de medidas para reducir la transmisión por transfusiones (por ej., pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAT) o tratamiento fotoquímico para la inactivación de agentes patógenos); 4) disponibilidad de un suministro de sangre alternativo (de áreas no afectadas); y 5) el costo económico que representaría adoptar estas medidas. Además de solicitar a la comunidad sanitaria local que promueva el uso óptimo de los componentes sanguíneos, las consideraciones para la seguridad de la sangre en áreas donde el CHIKV ha sido introducido podrían incluir:

- Continuar obteniendo donaciones de sangre de personas locales hasta que la incidencia o la prevalencia de infección en la comunidad sea inaceptable.
- Evaluar la sintomatología de los donantes de sangre antes de la donación.
- Solicitar a los donantes que reporten cualquier enfermedad que se presente después de la donación, mientras se retienen las donaciones de sangre por algunos días (2 a 5) antes de disponer de ellas.

- Si es factible, interrumpir todas las donaciones de sangre en el área donde se sabe que hay infecciones por CHIKV e importar los productos sanguíneos de áreas no infectadas.
- Instituir el control del suministro de sangre para CHIKV (por ej., NAT). Esto requerirá de una plataforma preexistente y una autorización reglamentaria, y es poco probable que esté disponible en la mayoría de las áreas.
- Se deben considerar medidas similares para el trasplante de órganos y tejidos (injertos).

6.10 Directrices del MINSA para el manejo de pacientes con Chikungunya:

A. Fase aguda (Desde el inicio de la fiebre hasta el décimo día)

1. Fiebre de inicio brusco y mayor de 38.50C que puede durar de 2-5 días
2. Artralgias/artritis incapacitante con las siguientes características:
 - a. Bilaterales, simétricas,
 - b. Más de 10 grupos articulares, con predominio en manos y pies
3. Edema peri articular en manos, pies y rodillas principalmente.
4. Tenosinovitis intensa en muñecas y tobillos.
5. Rash maculopapular y eritematoso: 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. Acompañando al Rash puede presentarse edema facial.

6.10.1 Infecciones agudas pediátricas CHIKV

- El cuadro clínico puede ser inespecífico y el llanto sostenido puede indicar artralgia. Los tipos de exantemas en pediatría se caracterizan por: exantema rubeoliforme (57%), petequias (47%) y exantema roseoliforme (37%).

- En los/las niños/niñas pequeños/pequeñas, las lesiones vesiculobulosas son las manifestaciones cutáneas más comunes y pueden presentar epidermólisis, esto representa un riesgo para la vida.
- Manifestaciones neurológicas en niños/niñas: convulsiones febriles, síndromes meníngeos, encefalopatía aguda, diplopía, afasia, encefalomiелitis aguda diseminada, encefalitis (idem que para adultos). De estos el 20% con secuelas neurológicas.
- Anomalías demostradas en Resonancia Magnética por imágenes.
- Pueden haber alteraciones cardiológicas tales: miocardiopatías dilatadas, hipertrofia ventricular, dilatación coronaria y otras.
- Los fallecimientos son excepcionales.

La mujer embarazada puede adquirir la infección en cualquier periodo del embarazo, sin embargo no hay transmisión fetal antes del parto.

- El/la niño/niña tendrá mayor riesgo de adquirir la infección cuando la madre presente fiebre cuatro días antes del parto y/o dos días después del parto (cuando presenta la viremia intraparto) que corresponden a los 7 días alrededor del parto.
- La cesárea no disminuye el riesgo a la transmisión, por lo tanto la vía vaginal no está contraindicada si no existe otra indicación obstétrica.
- En toda paciente embarazada que se encuentre en proceso activo de viremia de la enfermedad se deberá retrasar el nacimiento si las condiciones maternas y fetales lo permiten.

6.10.2 Infección neonatal

Se manifiesta clínicamente desde el segundo hasta el décimo día después del nacimiento. Las manifestaciones clínicas pueden ser inespecíficas (fiebre, dificultad para la alimentación e irritabilidad). En un 50% pueden ser cuadros clínicos graves con manifestaciones específicas: cutáneas (epidermólisis bullosa) miocarditis, encefalopatía/encefalitis, y fiebre hemorrágica. El pronóstico es malo a largo plazo y

- En los/las niños/niñas pequeños/pequeñas, las lesiones vesiculobulosas son las manifestaciones cutáneas más comunes y pueden presentar epidermólisis, esto representa un riesgo para la vida.
- Manifestaciones neurológicas en niños/niñas: convulsiones febriles, síndromes meníngeos, encefalopatía aguda, diplopía, afasia, encefalomiелitis aguda diseminada, encefalitis (idem que para adultos). De estos el 20% con secuelas neurológicas.
- Anomalías demostradas en Resonancia Magnética por imágenes.
- Pueden haber alteraciones cardiológicas tales: miocardiopatías dilatadas, hipertrofia ventricular, dilatación coronaria y otras.
- Los fallecimientos son excepcionales.

La mujer embarazada puede adquirir la infección en cualquier periodo del embarazo, sin embargo no hay transmisión fetal antes del parto.

- El/la niño/niña tendrá mayor riesgo de adquirir la infección cuando la madre presente fiebre cuatro días antes del parto y/o dos días después del parto (cuando presenta la viremia intraparto) que corresponden a los 7 días alrededor del parto.
- La cesárea no disminuye el riesgo a la transmisión, por lo tanto la vía vaginal no está contraindicada si no existe otra indicación obstétrica.
- En toda paciente embarazada que se encuentre en proceso activo de viremia de la enfermedad se deberá retrasar el nacimiento si las condiciones maternas y fetales lo permiten.

6.10.2 Infección neonatal

Se manifiesta clínicamente desde el segundo hasta el décimo día después del nacimiento. Las manifestaciones clínicas pueden ser inespecíficas (fiebre, dificultad para la alimentación e irritabilidad). En un 50% pueden ser cuadros clínicos graves con manifestaciones específicas: cutáneas (epidermólisis bullosa) miocarditis, encefalopatía/encefalitis, y fiebre hemorrágica. El pronóstico es malo a largo plazo y

pueden persistir secuelas neurológicas permanentes. Se recomienda la observación al neonato por al menos cinco días, con mediciones biológicas diarias y su inmediato paso a una sala de neonatología al aparecer los síntomas. La lactancia materna no está contraindicada.

6.10.3 Cuadro Clínico de formas atípicas de la Fase Aguda

Además de fiebre y artralgia el paciente puede presentar los siguientes síntomas:

- Digestivos: Nausea, vómitos, diarrea, dolor abdominal
- Oculares: Neuritis óptica, retinitis, epiescleritis
- Cutáneos: Pigmentación, Ulceraciones de las mucosas (boca, genitales), Dermatitis bullosa

6.10.4 Formas Graves Neurológicas de la Fase Aguda

- Encefalitis/ Encefalomiелitis
- Neuropatías
- Guillian Barré
- Síndrome cerebeloso
- Convulsiones, Confusión

6.10.5 Otras Formas Graves de la Fase Aguda

- Renales (con nefropatía existente)
- Hepáticas (hepatitis fulminante, toxica)
- Electrolíticas (Síndrome de secreción inapropiada de hormonas antidiurética, insuficiencia suprarrenal)
- Cardiovasculares
 - Miocarditis viral
- Descompensación cardiaca
- Respiratorias
 - Neumonías (*S. pneumoniae*)
 - Edema pulmonar

- Distres respiratorio
- Hemorrágicas (excepcional)

6.10.6 Evaluación de la gravedad inmediata

Gravedad clínica: coma, confusión, convulsiones, colapso circulatorio, disnea.

Aspectos no habituales: dolores no controlados, deshidratación, vómitos persistentes, fiebre refractaria (cinco días), sangrado, signos cutáneos graves.

El riesgo de complicaciones se aumenta en:

- Enfermedades crónicas
- Recién nacidos
- Adultos mayores
- Riesgo social (viven solos, no pueden valerse por sí mismos, pobreza extrema, no pueden transportarse, distancia geográfica).
- Embarazadas cerca del parto y/o signos de severidad y/o duda sobre el diagnóstico y/o riesgo para feto $T^{\circ} > 38.5^{\circ}\text{C}$, alteración ritmo cardíaco fetal, amenaza de parto prematuro.

6.10.6 Fase sub aguda (Del día 11 al día 90)

Los pacientes presentan una mejoría breve con una recaída clínica (82%) que se exacerba entre el segundo y tercer mes del curso de la enfermedad, caracterizadas por:

- Artralgias inflamatorias persistentes: principalmente en carpo y metacarpo, falángicas múltiples.
 - Exacerbación de dolores a niveles de articulaciones y huesos previamente lesionados
 - Tenosinovitis en muñeca, tobillo
 - Síndrome del túnel del carpo
 - Bursitis y condritis
- Alteraciones vasculares periféricas
 - Eritromelalgia
 - Síndrome de Raynaud

- Fatiga y Depresión

6.10.7 Fase Crónica

Es la afectación articular persistente o recidivante después de los 90 días en pacientes con fiebre por Chikungunya. Los síntomas predominantes continúan siendo artralgias, artritis y tenosinovitis. Los factores de riesgo que contribuyen a la persistencia de artritis / artralgia:

- Cuadro reumático severo en la fase aguda.
- Presentaciones atípicas graves.
- Edad de < 2 años y > 45 años.
- Problemas articulares pre -existentes (artrosis, traumatismo).
- Comorbilidades (cardiovasculares, diabetes, hipertensión, artritis reumatoide)

6.10.8 Criterios de Referencia e Ingreso:

- Todo paciente con cuadros atípicos graves
- Pacientes con Co-morbilidad (discapacidad, diabetes, hipertensión arterial, etc.) descompensados.
- Embarazadas con síntomas de Chikungunya en la última semana de gestación, con signos de gravedad, dudas con el diagnóstico y con riesgo fetal que incluye: temperatura $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$, alteración de la Frecuencia Cardíaca Fetal y el riesgo del parto prematuro.
- Recién nacidos de madres con Chikungunya.
- Personas mayores de 65 años con comorbilidad previa que comprometa la vida del paciente.

6.10.9 Evolución de la Fase Crónica

De acuerdo con experiencia internacional los porcentajes de pacientes que evolucionan a la fase crónica son variables de un país a otro. Diferentes estudios señalan que:

- A los 3 meses el 80 a 93% de los pacientes pueden presentar síntomas articulares.
- A los 15 meses el 57% de los pacientes pueden presentar síntomas articulares.
- Y después de 2 y medio años el 47% de los pacientes pueden presentar síntomas articulares.

6.10.10 Formas reportadas de presentación clínica de la fase crónica

- Poliartritis con dolor y rigidez matutina afectando principalmente los dedos de manos y pies.
- Tenosinovitis de manos, muñecas y tobillos; pueden ser cuadros recurrentes.
- Exacerbación de dolor en articulaciones previamente dañadas.

6.10.11 Diagnóstico:

Exámenes solicitados al inicio de la enfermedad sujetos a orientación epidemiológica (Laboratorio).

1. Detección de ácidos nucleicos (RT-PCR). Tomarse en los primeros 5 días de iniciada la fiebre.
2. Aislamiento viral (en BSL3). Tomarse en los primeros 5 días de iniciada la fiebre.
3. Detección de IgM en muestra aguda. Tomarse a partir del día 5.
4. Seroconversión o aumento en el título de anticuerpos por ELISA (IgM/IgG) en muestras pareadas.1 Se debe tomar una muestra en fase aguda y una segunda muestra de 15 a 21 días después de iniciado los síntomas. Esto se realizará en aquellos pacientes con resultado negativo de los métodos anteriores (1, 2, 3) y aun se sospeche que estén infectados por el virus.

En todos los casos que se soliciten exámenes se tiene que notificar el caso y llenar ficha epidemiológica.

6.10.12 Exámenes para el seguimiento del paciente:

Fase Aguda:

- Biometría Hemática Completa en casos atípicos.

Fase Sub-Aguda:

- Exámenes de Laboratorio: Biometría Hemática Completa, Proteína C reactiva, Velocidad de Sedimentación Globular, ácido úrico, serología CHIKV.
- Exámenes de gabinete: radiografía de articulaciones, ecografía y electrocardiografía.
- Otros exámenes de acuerdo al grado de Severidad.

Fase Crónica:

- Exámenes de gabinete: radiografía de articulaciones (no erosión normalmente).
- Exámenes de laboratorio: pocas variaciones del hemograma, Proteína C reactiva (PCR), Velocidad de Sedimentación Globular, larga persistencia de IgM anti-CHIKV.

6.10.13 Manejo del caso según fase clínica

Fase Aguda:

- Ningún tratamiento antiviral validado
- Barrera física: mosquitero durante 7 días desde el inicio de los síntomas.
- Tratamiento sintomático
 - Antipiréticos, analgésicos (Acetaminofén)
 - Primera elección Acetaminofén (no pasar más 4 gramos en 24 horas en adultos y 60mg/kg/día en niños)
 - Ibuprofeno si no responde al Acetaminofén y una vez descartado Dengue
 - Hidratar de acuerdo a la condición del paciente (ver anexo)
 - Reposo absoluto

6.10.14 Seguimiento en el domicilio por los ESAFC y GFCV a los pacientes que cumplan con los siguientes criterios:

- Ausencia de signos de gravedad
- Ausencia de manifestaciones atípicas
- Riesgo social (viven solos, no pueden valerse por sí mismos, pobreza extrema, no pueden transportarse, distancia geográfica).
- Tolera vía oral
- Dolor controlado

El seguimiento en el domicilio por los ESAFC y GFCV tiene por objeto continuar la vigilancia y control en casa hasta asegurarse la ausencia de datos clínicos de cronicidad, en cuyo caso deberá ser manejado según la fase crónica. Garantizar la hidratación y el control del dolor según tabla anexa.

Fase Sub aguda:

Información precisa sobre la enfermedad

a) Tratamiento sintomático

- Ibuprofeno (ver tabla de manejo de analgésicos)
- Buscar el componente neuropático
- Rehabilitación (ver cuadro de procedimientos rehabilitación)
- Corticoterapia de indicación limitada: Tenosinovitis, Síndrome de Raynaud, poliartritis discapacitante; alto riesgo de rebote y de efectos secundarios
- Realizar tratamiento local (No operar los síndromes compresivos periféricos, ej. Síndrome del túnel carpiano)

b) Medios Físicos, Ejercicio Terapéutico, Educación y Protección Articular.

c) Seguimiento y atención psicosocial (ver cuadro de procedimientos rehabilitación).

Fase Crónica:

- El manejo es sintomático, con Acetaminofén y AINE's de elección (individualizando cada caso de acuerdo a edad y comorbilidades).
- El seguimiento y manejo a largo plazo deberá realizarse a nivel domiciliario y primer nivel de atención.
- Medios Físicos, Ejercicio Terapéutico, Educación y Protección Articular.
- Seguimiento de salud mental y Atención Psicosocial

6.10.15 Pacientes que requieren valoración por reumatología

1. Tienen una evolución mayor 1 año con cuadro de artralgiar/artritis más comorbilidades reumatológicas previas.
2. Artritis deformante o tenosinovitis sin mejoría clínica a manejo indicado por más de 6 meses.
3. Personas con criterios de clasificación para otra enfermedad reumática (Lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta de tejido conectivo, espondiloartropatía, artritis, Psoriásica, enfermedad de Still).

Estos pacientes deben ser referidos a interconsulta por el servicio de Rehabilitación o Medicina Interna de la región, de acuerdo con las normas de referencia y contrarreferencia a servicio donde exista atención de Reumatología.

6.10.16 Las medidas de rehabilitación:

La rehabilitación es un acto de atención de la salud y por tanto componente imprescindible de la promoción, prevención y asistencia de las personas en el mantenimiento de la salud y el bienestar de ellos, su familia y la comunidad. Las medidas de rehabilitación se centran en las funciones y estructuras corporales, las actividades y la participación, y los factores ambientales y personales y contribuyen a

Fase Crónica:

- El manejo es sintomático, con Acetaminofén y AINE's de elección (individualizando cada caso de acuerdo a edad y comorbilidades).
- El seguimiento y manejo a largo plazo deberá realizarse a nivel domiciliario y primer nivel de atención.
- Medios Físicos, Ejercicio Terapéutico, Educación y Protección Articular.
- Seguimiento de salud mental y Atención Psicosocial

6.10.15 Pacientes que requieren valoración por reumatología

1. Tienen una evolución mayor 1 año con cuadro de artralgiar/artritis más comorbilidades reumatológicas previas.
2. Artritis deformante o tenosinovitis sin mejoría clínica a manejo indicado por más de 6 meses.
3. Personas con criterios de clasificación para otra enfermedad reumática (Lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta de tejido conectivo, espondiloartropatía, artritis, Psoriásica, enfermedad de Still).

Estos pacientes deben ser referidos a interconsulta por el servicio de Rehabilitación o Medicina Interna de la región, de acuerdo con las normas de referencia y contrarreferencia a servicio donde exista atención de Reumatología.

6.10.16 Las medidas de rehabilitación:

La rehabilitación es un acto de atención de la salud y por tanto componente imprescindible de la promoción, prevención y asistencia de las personas en el mantenimiento de la salud y el bienestar de ellos, su familia y la comunidad. Las medidas de rehabilitación se centran en las funciones y estructuras corporales, las actividades y la participación, y los factores ambientales y personales y contribuyen a

que una persona logre y mantenga el funcionamiento óptimo en interacción con su ambiente, utilizando las siguientes estrategias:

- Prevención de la pérdida de función
- Reducción del ritmo de pérdida de función
- Mejora o restauración de la función;
- Compensación de la función perdida;
- Mantenimiento de la función actual.

VII. DISEÑO METODOLÓGICO

7.1 Tipo de estudio:

Descriptivo de corte transversal.

7.2 Población, lugar y período de estudio:

La población de estudio, estuvo conformado por los pacientes que presentaron fiebre sospechosa de Chikungunya.

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera.

En el periodo de tiempo Octubre 2014 a Febrero 2015.

7.3 Muestras de estudio:

Todos los pacientes que presentaron fiebre sospechosa de chikungunya que se les realizo examen de confirmación para dicha patología y se cumplió con el llenado de ficha ENO (Notificación Epidemiológica Obligatoria).

7.4 Criterios de inclusión:

1. Pacientes registrados en los libros y expedientes del departamento de epidemiología del hospital La mascota con diagnóstico de Chikungunya. confirmado por laboratorio.
2. Atendidos en área del Infectología.

7.5 Criterios de exclusión:

1. Pacientes NO registrados en los libros y expedientes del departamento de epidemiología del hospital La mascota con diagnóstico de Chikungunya, confirmado por laboratorio.
2. Paciente que no fueron atendidos en área del Infectología.

7.6 Recolección de la información

Para realizar este estudio se solicitó autorización al responsable de vigilancia epidemiológica al director y responsable de docencia del Hospital La mascota. La fuente de información fue secundaria a través de las fichas epidemiológicas para síndromes febriles y notificación de casos. Luego la información contenida en las fichas de vigilancia epidemiológica fue copiada en la ficha de recolección de datos (Ver anexo).

7.7 Procesamiento y análisis de los datos

Se usó el software SPSS versión 20.0. El análisis se basó en la distribución porcentual y medidas descriptivas como promedio, mediana y desviación estándar. Además, se calcularon tasas de incidencia. Además, se analizaron gráficamente los casos de forma cronológica.

Todos los casos confirmados se usaron como numerador para el cálculo de las tasas. El total de habitantes según los municipios constituyo el denominador para el cálculo de las tasas de incidencia, en base a estimaciones poblacionales del MINSA.

La base de datos se elaboró en el software SPSS versión 20.0 y está conformada por las variables incluidas en la ficha epidemiológica, las cuales darán respuesta a los objetivos del estudio.

7.8 Aspectos éticos

Se solicitó autorización para el acceso de la ficha de vigilancia epidemiológica y se garantizó la confidencialidad de la información.

7.9 Operacionalización de las variables

VARIABLES	CONCEPTO	ESCALAS
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta al momento del estudio.	0 meses -1 año 1-6 años 6 años- 12 años
Sexo:	Basado en las características fenotípicas.	Femenino Masculino
Municipio de origen	Municipio de residencia del paciente.	
Procedencia	Lugar de residencia del paciente.	Urbano Rural
Manifestaciones clínicas	Sintomas y signos clínicos agrupados según la fase de la enfermedad.	Fiebre Rash Artritis Artralgias Edema peri articular Manifestaciones cutáneas Dolor de espalda Cefalea Hipoalbuminemia
Condiciones preexistentes	Son todas aquellas situaciones o enfermedades que pueden poner en peligro la vida si se asocian a otras patologías.	Asma Cardiopatías Cáncer Entre otros
Manejo	El manejo se evaluará siguiendo las directrices del MINSA para el manejo de pacientes con chikungunya. ¹⁵	Se especificará
Hospitalizado	Condición del paciente con respecto a su	0

	ingreso. La estancia de los ingresos será igual a la diferencia entre ingreso y egreso.	1 2-3
	Los casos manejados ambulatoriamente tendrán una estancia igual a cero.	≥ 4
Egreso	Condicion del paciente al momento de su egreso hospitalario.	Vivo Fallecido

VIII. RESULTADOS

8.1 OBJETIVO 1. *Determinar el número de casos según su edad, sexo, estado nutricional, presencia de enfermedades crónicas y nivel de cuidado hospitalario.*

Un total de 72 pacientes positivos para Chikungunya a través de pruebas de laboratorio fueron estudiados, los cuales los cuales se dividieron por sexo y se observó una diferencia significativa donde el sexo masculino represento el 72.22% (52) en comparación al sexo femenino 27.78% (20). En cuanto a la edad, no se observó una diferencia significativa ($p= 0.199$), siendo el valor de la media de edad de 9.04 años (DE 4.12 años), mínimo de edad 0.6078 y máximo 14.86.

Tabla#1 Distribución por sexo

Sexo	Total	%
F	20	27.78
M	52	72.22
Total	72	

Fuente: Registro de expedientes hospital la Macota

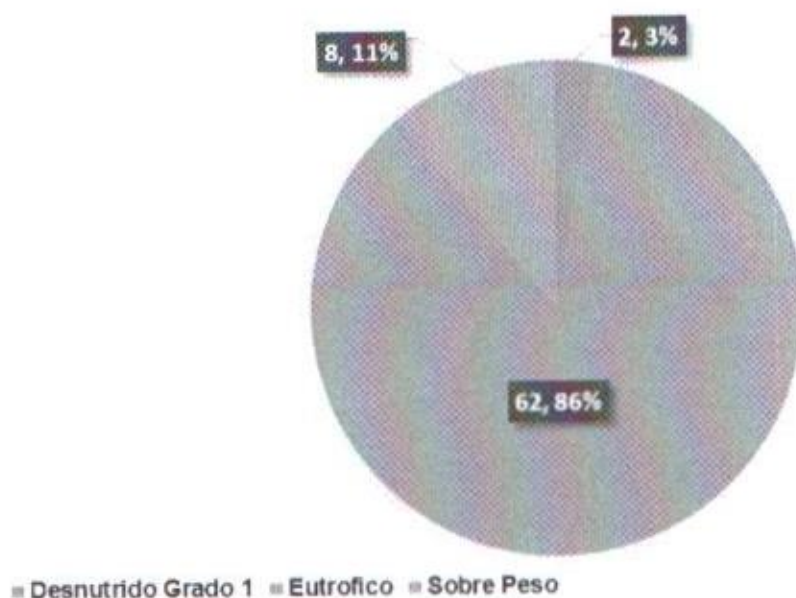
Tabla#2 Distribución por edad

	Obs	Medias	Desviación estándar	Min	Max	P
Edad	72	9.0402	4.1263	0.6078	14.8669	0.199

Fuente: Registro de expedientes hospital la Macota

La obesidad fue baja 11.11% (8) y tampoco se encontró diferencia significativas ($p=0.444$) seguido de pacientes con desnutrición grado 1 2.78% (2) y pacientes eutróficos 86.11% (62) comprobando que la mayoría de pacientes tenían un buen grado de nutrición. La presencia de alguna enfermedad crónica no fue significativa ($p=0.684$), siendo del 7.14 % (8.33) el asma fue la única enfermedad crónica reportada.

Gráfico#1 Distribución por estado nutricional



Fuente: Registro de expedientes hospital la Macota

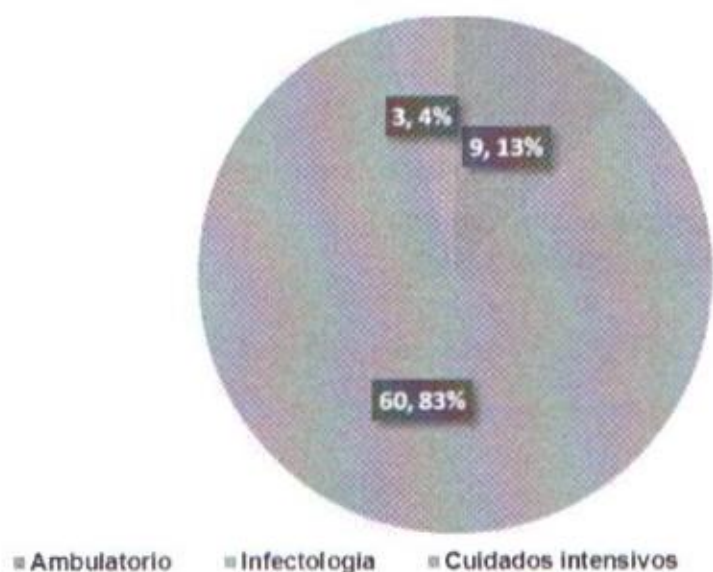
Tabla#3 Distribución por presentación de enfermedades crónicas

Enfermedades Crónicas	Total	%
Asma	6	8.33%
Total	72	

Fuente: Registro de expedientes hospital la Macota

El nivel de cuidado hospitalario no reporta incrementos de ingresos a cuidados intensivos siendo solo del 3.4% (3), seguido de los pacientes manejados ambulatoriamente 13% (9) y los paciente atendidos en infecto logia el cual representa la frecuencia de ingreso con 83% (60).

Gráfico#2 Distribución por nivel de cuidado hospitalario

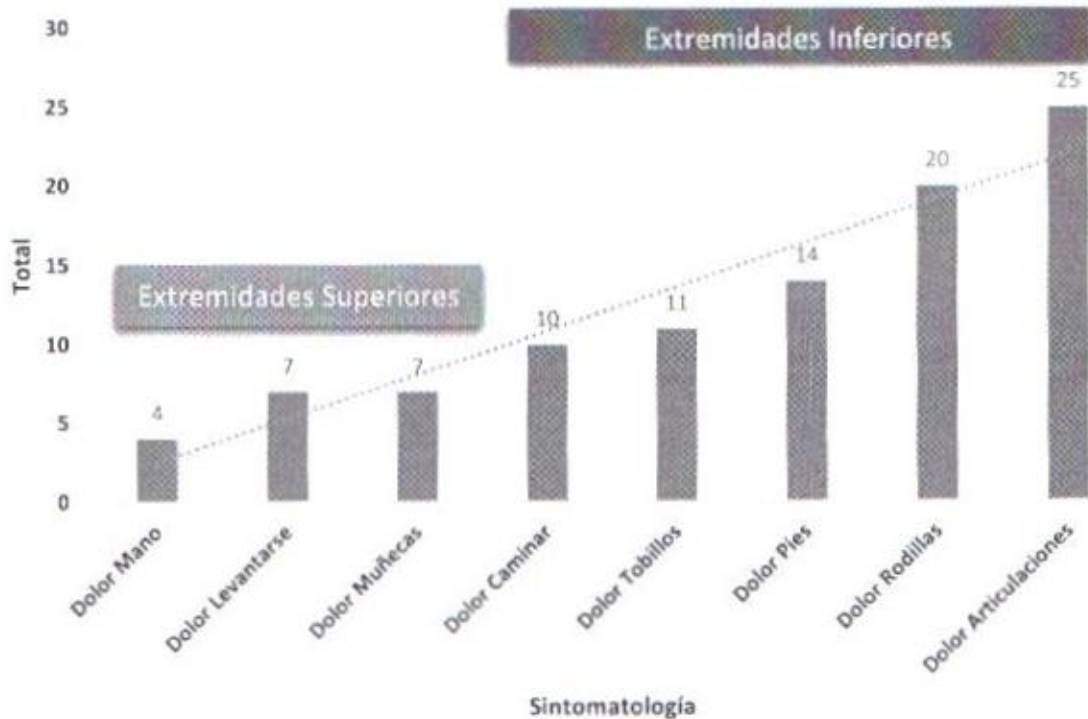


Fuente: Registro de expedientes hospital la Macota

8.2 OBJETIVO 2. Identificar las manifestaciones clínicas que caracterizaron a los pacientes que presentaron chikungunya.

Se estudió el comportamiento de pacientes con chikungunya durante la evolución de la enfermedad. Se observó que la proporción de pacientes que refieren dolor en las extremidades bajas fue mayor N= 88 en comparación de los pacientes que refirieron dolor en las extremidades superiores N= 18. Como se puede observar en la gráfica#3 la tendencia es muy marcada y se logra apreciar que la mayor afectación de la enfermedad del chikungunya en la población de estudio ocurre en los tobillos, pies rodillas y articulaciones.

Gráfico#3 Distribución por sintomatología



Fuente: Registro de expedientes hospital la Macota

Se observó que el 6.94% (5) de los pacientes presentaron epistaxis, el 8.33% (6) presentaron un descenso de las plaquetas de 10.000 en menos de 24 horas coincidente con aumento de hematocrito en el mismo periodo de tiempo, el 13.88% (10) presento vómitos persistentes definidos por más de tres vómitos en 24 horas, el 33.33% (24) presentaron dolor abdominal, 41.66% (30) presentaron molestia en los miembros inferiores, el 13.88% (10) hipoalbuminemia y 8.33% (6) hemoconcentración.

Siendo las molestia en los miembros inferiores, el dolor abdominal, hipoalbuminemia y vómitos persistentes los signos y síntomas con más frecuencia.

Tabla#4 Distribución de signos y síntomas para pacientes con Ckikungunya

Epistaxi	Total	%
Si	5	6.94%

> Hematocrito y < Plaquetas	Total	%
Si	6	8.33%

Vómitos persistentes	Total	%
Si	10	13.88%

Dolor Abdominal	Total	%
Si	24	33.33%

30	Edema MI	(41.66%)
10	Hipoalbuminemia	(13.88%)
6	Hemoconcentración	(8.33%)

8.3 OBJETIVO 3. Analizar los casos de Chikungunya que presentaron cuadros clínicos severos.

Un total de 3 pacientes fueron manejados clínicamente en cuidados intensivos dos ellos fueron feminos, los 3 pacientes tenían un buen estado nutricional, sin embargo los dos pacientes de sexo femenino presentaron comorbilidades asma y Neumonía más VRS confirmado por laboratorio. El día de presentación al hospital de los tres pacientes fue al segundo día, los tres pacientes presentaron artralgias y mialgias.

Las manifestaciones de severidad en las dos pacientes femeninas fueron: Pinzamiento de la Tensión Arterial, oliguria + 6 horas e Hipotensión en UCI, y en el caso del paciente masculino presento únicamente Hipotensión en la UCI.

Como podemos observar que a pesar de que los pacientes ingresaron al hospital en los primeros dos días de enfermedad estos se complicaron.

Tabla#5 Distribución de signos y síntomas para pacientes con Chikungunya Severo

Hallazgos	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad	10 a	9 a	11 a
Sexo	Fem	Masc	Fem
Estado Nutricional	Eutrófico	Eutrófico	Eutrófico
Comorbilidad	Asma	Ninguna	Neumonía VSR +
Día de Presentación Hospital	2	2	2
Artralgia/mialgia	si	si	Si
Manifestación de Severidad	Pinzamiento TA oliguria +6 horas	Hipotensión UCI	Hipotensión UCI

IX. DISCUSIÓN

Principales hallazgos: Un total de 72 pacientes en edad pediátrica positivos para chikungunya confirmados por laboratorio fueron estudiados en un hospital capitalino de referencia nacional. Factores tales como: edad, sexo, enfermedad crónica Coexistente, obesidad y severidad fueron analizados, resultando que los signos y síntomas más frecuentes durante la evolución de la enfermedad fueron molestia en los miembros inferiores 41.66% (30), el dolor abdominal 33.33% (24), hipoalbuminemia 13.88% (10) y vómitos persistentes 13.88% (10).

Se analizó el día de presentación al hospital de los pacientes y se logró observar que desde que el paciente presento síntomas el mínimo de días que transcurrieron para acudir al hospital fue de 0 días, un máximo de 5 días y el promedio de días de los 72 pacientes fue de 1.81 días con DE de 0.98 días.

Se conoce que a partir del tercer día de la enfermedad, posterior a la aparición de la fiebre, puede ocurrir una fuga plasmática en los pacientes infectados por dengue. Sin embargo en Chikungunya se observó que desde el primer día de enfermedad los pacientes presentaron edema de miembros inferiores este síntoma forma parte de la definición de fuga plasmática de OMS de las nuevas guías de dengue publicadas en el año 2009.

La molestia en los miembros inferiores, el dolor abdominal, la hipoalbuminemia y vómitos persistentes es una de las primeras manifestaciones de Chikungunya en la población de estudio y por esta razón su posible valor predictivo sería de mucha ayuda en el diagnóstico de esta enfermedad. Esta investigación muestra que en aquellos pacientes que desarrollaron esta sintomatología el desenlace fue un resultado positivo para Chikungunya.

Cada uno de estos factores debe ser considerado al momento del diagnóstico de la enfermedad Chikungunya, pero ninguno de ellos debe ser considerado como elementos aislados, sino como parte de un conjunto como lo dicta el modelo de causalidad de Bradford Hill.

Esta investigación mostró a través de un análisis de frecuencia que la edad y el sexo no son factores asociados al Chikungunya pero se debe de considerar que esta investigación involucra únicamente a una población en edad pediátrica (menores de 15 años) y no compara con una población adulta, lo que puede limitar encontrar una diferencia entre edad y el sexo. La obesidad es otro factor que se ha descrito como riesgo para el desarrollo de un evento severo. A pesar que esta investigación mostró que no estaba asociado, es muy probable que esto se deba a la poca cantidad de pacientes obesos dentro del estudio. Dentro de las enfermedades crónicas asociadas a severidad, la presencia de asma se ha descrito como riesgo. Esta tesis muestra que la presencia de enfermedades crónicas como el asma es un indicio de severidad para pacientes con Chikungunya, aunque no se estudió en detalle la presencia de asma bronquial.

Se analizó el tipo la cantidad de pacientes en manejados ambulatoriamente, en el servicio de infectología y UCI. Demostrando que la cantidad de pacientes severo fue mínima y que todos los pacientes incluyendo a los ingresados en UCI tuvieron un desenlace exitoso.

Debido a que el Chikungunya es una enfermedad muy dinámica y la presencia de molestia en los miembros inferiores es uno de los primeros síntomas que se presentan y que puede ocurrir incluso desde el primer día de la enfermedad, se tomó en cuenta el día de presentación al hospital.

X. CONCLUSIONES

La molestia en los miembros inferiores, el dolor abdominal, la hipoalbuminemia y vómitos persistentes es una de las primeras manifestaciones de Chikungunya en la población de estudio.

No se observó diferencia en cuanto a la edad, el sexo, el estado nutricional y la presencia de enfermedades crónicas en los pacientes que positivos para Chikungunya.

El nivel de cuidado hospitalario no reporta incrementos de ingresos a cuidados intensivos siendo solo del 3.4% (3), seguido de los pacientes manejados ambulatoriamente 13% (9) y los paciente atendidos en infectología el cual representa la frecuencia de ingreso más alto con 83% (60), es decir que aunque la enfermedad deje muchas secuelas post infección, el nivel de severidad hospitalaria fue muy baja en la población de estudio.

Se observó que la proporción de pacientes que refieren dolor en las extremidades bajas fue mayor en comparación de los pacientes que refirieron dolor en las extremidades superiores. Se observó que la tendencia es muy marcada y se logra apreciar que la mayor afectación de la enfermedad del Chikungunya en la población de estudio ocurre en los tobillos, pies rodillas y articulaciones.

Se observó que los pacientes acudieron temprano al hospital con un promedio 1.81 días después de los primeros signos y síntomas, esto comportamiento es muy particular ya que si se hace una comparación con Dengue los pacientes acuden al 3 día al hospital, esto se podría deber a que era una enfermedad emergente en todo el país y hubo una excelente campaña de información en los medios escritos y audiovisuales a nivel nacional.

XI. RECOMENDACIONES

- Realizar un estudio estadísticos para determinar el valor predictivo de signos y síntomas de manifestación temprana en un infección por Chikungunya para ayudar a una diferenciación más acertada del diagnóstico en los primeros días de enfermedad
- A los estudiantes de cuarto año de la carrera de medicina recomendamos considerar este hallazgo como punto partida para la investigar Chikungunya ya que es de vital importancia investigar la carga que con lleva en termino de salud pública para el país.
- Realizar estudios de Chikungunya en adultos ya que esta población es la más afecta debido a que sus secuelas ya que son de larga duración y esto puede afectar la economía de los hogares y la economía de nuestro sistema de salud nacional.

XII. REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus Chikungunya en las Américas. Washington, D.C.: OPS. 2011.
2. Staples J, Breiman R, Powers A. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. *Clin Infect Dis* 2009; 49:942–8.
3. World Health Organization. Outbreak and spread of Chikungunya. *Wkly Epidemiol Rec* 2007; 47:409–15.
4. Krishnamoorthy K, Harichandrakumar KT, Kumari AK, Das LK. Burden of Chikungunya in India: estimates of disability adjusted life years (DALY) lost in 2006 epidemic. *J Vector Borne Dis* 2009; 46:26–35.
5. Gopalan S, Das A. Household economic impact of an emerging disease in terms of catastrophic out-of-pocket health care expenditure and loss of productivity: investigation of an outbreak of Chikungunya in Orissa, India. *J Vector Borne Dis* 2009; 46:57–64.
6. Montero A. Fiebre chikungunya - Una nueva amenaza global. *Med Clin (Barc)*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.05.031>
7. Thiberville SD, Moyon N, Dupuis-Maguiraga L, et al. Chikungunya fever: epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Res* 2013; 99: 345–70.

8. Nicaragua. Gobierno de Reconciliación y Unidad Nacional Ministerio de Salud. Normativa 129: Guía para el Manejo Clínico de Pacientes con Fiebre por Chikungunya. Managua: MINSA. 2014.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Chikungunya Virus – An Emerging Threat to the Americas. February 18, 2014. Disponible en: http://emergency.cdc.gov/coca/calls/2014/callinfo_021814.asp
10. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Brote de fiebre Chikungunya en la Región de las Américas. Evaluación Rápida del Riesgo para España. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. 24 de junio 2014
11. Alerta Epidemiológica. Fiebre por Chikungunya y dengue en las Américas. 29 de agosto del 2014. OPS/OMS. Disponible en: www.paho.org/viruschikungunya
12. Número de casos reportados de Chikungunya en países o territorios de las Américas 2013-2015 (por semanas). Casos acumulados. Semana Epidemiológica / SE 1 (actualizada al 9 de enero de 2015). OPS/OMS. Disponible en: www.paho.org/viruschikungunya .
13. www.elnuevodiario.com.ni/nacionales/324401-chikungunya-nicaragua.
14. Ortiz, F. Guía de bolsillo para el manejo del Virus Chikungunya [Internet]. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Departamento de Medicina Preventiva Sección de Epidemiología: Instituto Guatemalteco de Seguridad Social; [consultado 3 de junio de 2014]. 51 p. Disponible en: <http://spsigss.files.wordpress.com/2010/10/guia-de-bolsillo-para-le-manejo-del-virus-del-chikungunya1.pdf>
15. DIPLAS, Ministerio de Salud de Chile. Vigilancia de Eventos de Salud Pública, Semana Epidemiológica 23, año 2014. [Internet]. [consultado 27 de agosto de 2014]. Disponible en: <http://www.calameo.com/read/0034048222fa8443c7e5d>

16. Centers for Disease Control and Prevention. Americas Geographic Distribution. [Internet]. [consultado 10 de junio de 2014]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/chikungunya/geo/americas.html>
17. Boletín Virus Chikungunya. Instituto de Salud Pública de Chile. Boletín de Laboratorio y Vigilancia n 2014; 17: 1-14.
18. Herb Z, et al. Chikungunya: a bending reality. *Microbes and Infection* 2009; 11: 1165-1176
19. Caglioti C, et al. Chikungunya virus infection: an overview. *NEW MICROBIOLOGICA* 2013; 36: 211-227.
20. Waldock J, et al. The role of environmental variables on *Aedes albopictus* biology and chikungunya epidemiology. *Pathogens and Global Health* 2013; 107 (5): 224-241.
21. Thiboutot MM, et al. Chikungunya: A Potentially Emerging Epidemic? *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4(4): e623. doi:10.1371/journal.pntd.0000623.
22. Kam YW, et al. Immuno-biology of Chikungunya and implications for disease intervention. *Microbes and Infection* 2009; 11: 1186-1196.
23. Morrison TE. Reemergence of Chikungunya Virus. *Journal of Virology* 2014; 88 (20): 11644–11647.
24. Organización Mundial de la Salud. Chikungunya. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs327/es/>
25. Benenson AS, ed. Manual para el control de las enfermedades transmisibles. Decimosexta edición.

Publicación Científica 564. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud, 1997, 569 pp.

26. Fornelli R. Fiebre chikungunya. Cátedra de enfermedades infecciosas. 2014.
Disponible en: www.infectologia.edu.uy

27. OPS/OMS. Fiebre Chikungunya. 2014.

28. Schwartz O, Albert ML. Biology and pathogenesis of Chikungunya virus. NATURE REVIEWS | Microbiology. 2010; 8: 491-500

29. OPS/OMS. Méndez J. Vigilancia de CHIKV en Las Américas: Detección y diagnóstico por laboratorio. Washington D.C.: OPS/OMS.

30. Lineamientos de vigilancia en salud pública, entomológica y de laboratorio ante la introducción del virus Chikungunya en Colombia. MinSalud, Colombia. 2014.



XIII. ANEXOS