

Artículo de Revisión

La Fiebre Chikungunya (CHIKV)

María Fidelia Cárdenas-Marrufo¹, Juan José Arias León¹

¹Facultad de Medicina, Unidad Interinstitucional de Investigación Clínica y Epidemiológica. Universidad Autónoma de Yucatán.

RESUMEN

Los virus transmitidos por artrópodos (arbovirus) son agentes causales de importantes enfermedades infecciosas emergentes, que impactan a la salud pública mundial. Uno de estos virus, *Alphavirus* perteneciente a la familia *Togaviridae*, es el virus Chikungunya (CHIKV), este virus ha causado recientes brotes asociados con morbilidad severa. De forma común, CHIKV causa una enfermedad febril similar a la observada en las infecciones por virus del dengue, el rasgo distintivo de la enfermedad CHIKV, es causar un cuadro febril agudo más la presencia de poliartralgia severa prolongada que afecta principalmente a las pequeñas articulaciones periféricas. Mientras que la fase febril aguda de la enfermedad normalmente desaparece en unos pocos días, el dolor asociado con las articulaciones generalmente persiste durante semanas o meses, causando un grave impacto económico y social en el individuo y en las comunidades afectadas. Desde el año 2004, el virus Chikungunya (CHIKV) ha causado grandes epidemias de fiebre Chikungunya (CHIK), provocando considerable morbilidad y sufrimiento en las personas infectadas. Las epidemias atravesaron fronteras y mares, y el virus se ha introducido por lo menos en 19 países por viajeros que retornaban de zonas afectadas. En consecuencia, de ser un patógeno relativamente olvidado y poco estudiado antes de 2004, CHIKV en los últimos años ha sido el foco de intenso estudio, esto debido a que el virus ya se ha introducido en zonas geográficas donde vectores competentes son endémicos, y por ende al potencial que esta enfermedad tiene de establecerse en nuevas áreas geográficas. En México, dado a su situación geográfica, comercio, turismo y migración, tanto con países europeos como de las Américas, así como a la presencia de mosquitos involucrados en la transmisión del CHIKV, es inevitable la presencia de casos autóctonos de la infección.

Palabras claves: Chikungunya, CHIKV, *Aedes Aegypti*

ABSTRACT

The arthropod-borne viruses (arboviruses) are causative agents of important emerging infectious diseases that impact global public health. One such virus, Alphavirus belonging to the *Togaviridae* family, is the Chikungunya virus (CHIKV), this virus has caused recent outbreaks associated with severe morbidity. In common, CHIKV causes similar to that observed in infections with dengue virus, the hallmark of CHIKV disease, fever is an acute febrile illness cause more prolonged presence severe polyarthralgia that primarily affects small peripheral joints. While acute febrile phase of the disease usually resolves within a few days, the pain associated with joints usually persists for weeks or months, causing serious economic and social impact on the individual and affected communities. Since 2004, Chikungunya virus (CHIKV) has caused major epidemics of Chikungunya (CHIK), causing considerable morbidity and suffering in those infected. Epidemics crossed borders and seas, and the virus has been introduced in at least 19 countries by travelers returning from affected areas. Consequently, if a relatively forgotten pathogen and little studied before 2004, CHIKV in recent years has been the focus of intensive study, this is because the virus has already been introduced in geographical areas where competent vectors are endemic, and being the

potential that this disease has established in new geographical areas. In Mexico, given its geographical location, trade, tourism and migration to other European countries and the Americas, as well as the presence of mosquitoes involved in the transmission of CHIKV, it is inevitable the presence of indigenous cases of infection.

Keywords: Chikungunya, CHIKV, *Aedes Aegypti*

Autor de correspondencia: María Fidelia Cárdenas-Marrufo, Unidad Interinstitucional de Investigación Clínica y Epidemiológica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán. Av. Itzáes 498 Col. Centro, Mérida, Yucatán, México. Tel +52(999)924-0554 Correo electrónico: cmarrufo@uady.mx

Fecha de recepción: 20 de marzo de 2015

Fecha de aceptación: 13 de abril de 2015

Introducción.

La fiebre de Chikungunya o artritis epidémica Chikungunya (CHIK) es la enfermedad viral causada por el virus de Chikungunya (CHIKV), este virus pertenece a la familia *Togaviridae* del género *alfavirus*, es transmitido por mosquitos del género *Aedes*. La enfermedad es considerada como un problema re-emergente de salud pública en países tropicales y templados, donde la distribución de los mosquitos vectores *Aedes* están presentes (1).

La fiebre de Chikungunya es una enfermedad aguda altamente sintomática con dolor articular severo, que puede evolucionar a la artritis crónica. Los síntomas artríticos están relacionados con su nombre; "Chikungunya", significa en el idioma makonde (hablado en algunas regiones del sudeste de Tanzania y el norte de Mozambique) "aquél que se dobla o inclina" o "estar contorsionado" y se pronuncia Chikunguña. Este término se refiere a la postura encorvada de quienes la padecen debido al insoportable dolor en las articulaciones (1-3).

Las primeras descripciones de una enfermedad epidémica aguda con artritis, parecida al cuadro clínico de fiebre de Chikungunya aparecieron en 1824 en la India (4). En 1952-1953, se informó epidemia de CHIK en el este de África (Tanzania y Mozambique) y fue seguido por otros brotes epidémicos en varios países de África, la región del Océano Índico y el sureste de Asia. El mayor de estos brotes epidémicos (India y Sri Lanka en 1962) causó más de 200 muertes. Pocos cientos de casos importados fueron identificados en Europa y América del Norte (4). Luego de la

identificación inicial del CHIKV, continuaron ocurriendo brotes esporádicos, reportando poca actividad después de mediados de los años ochenta. No obstante, en 2004, un brote originado en la costa de Kenia se propagó desde las islas del Océano Índico hasta la India.

En la última década, el área de la infección por CHIKV se ha ampliado, un brote epidémico en la isla francesa La Reunión, dio lugar a la infección de más de 244.000 de personas y ocasionó 203 muertes (5). Un año después, más de 1,39 millones de casos de infección CHIKV habían sido reportados en la India, epidemias más pequeñas en África (por ejemplo Gabón 2007) y Asia (Indonesia 2008) (6). 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. En la región de Rávena en Italia se identificaron 200 casos y fueron transmitidos por el *Aedes albopictus*, un mosquito prevalente en Italia (7, 8), así como también la transmisión asociada a la transfusión de sangre ha sido reportada. En septiembre de 2010, se informó de la transmisión autóctona de CHIKV en el sureste de Francia (departamento de Var) (9). Una posibilidad de transmisión de CHIKV en España también se ha sugerido (10).

En las Américas, se han reportado brotes en individuos virémicos con CHIKV en el Caribe (Martinica), los Estados Unidos y la Guayana Francesa (11). Todos estos casos habían

regresado de áreas con transmisión endémica o epidémica de CHIKV, por tanto, no se produjeron por transmisión autóctona. No es hasta diciembre de 2013 que se confirma de la transmisión autóctona del virus Chikungunya en la Región de las Américas (12). Y desde entonces se ha documentado transmisión autóctona en 45 países. El número de casos notificados hasta la semana epidemiológica (SE) 10 de 2015 a la Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) asciende a 1, 253,184 de estos 25,400 han sido confirmados, incluyendo 183 defunciones. En esta misma SE, para México se reportan 374 casos confirmados, con 0 defunciones (13).

Estos casos documentan un riesgo continuo de introducción y posible transmisión sostenida del CHIKV en las Américas, debido a la presencia de mosquitos vectores que son prevalentes y competentes para la transmisión del virus, así como población huésped susceptible por no tener exposición previa. Dados estos factores, el CHIKV tiene la capacidad de emerger, reemerger y diseminarse rápidamente en nuevas áreas geográficas y por lo tanto, considerarlo como un importante problema de salud pública. La situación epidemiológica planteada por la temporada de mayor transmisión del dengue y la introducción o riesgo de introducción del virus Chikungunya en la región de las Américas, requiere integrar esfuerzos para la prevención y el control de ambas enfermedades (14).

Dinámica de la transmisión.

Vectores.

Existen dos vectores principales para el CHIKV: *Aedes aegypti* y *Ae. Albopictus* (1,7,8,14). Ambas especies de mosquitos están ampliamente distribuidas en los trópicos y *Ae. albopictus* también está presente en latitudes más templadas (15, 16). Dada la amplia distribución de estos vectores en las Américas, toda la Región es susceptible a la invasión y la diseminación del virus.

Reservorios.

Los humanos son el reservorio principal del

CHIKV durante los períodos epidémicos. En los períodos interepidémicos, diversos vertebrados han sido implicados como reservorios potenciales, incluyendo primates no humanos, roedores, aves y algunos mamíferos pequeños (14,17,18).

Períodos de incubación.

Los mosquitos adquieren el virus a partir de un huésped virémico. La incubación del CHIKV en el ser humano es variable de 2 a 12 días. 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 sin exposición primaria. En los humanos picados por un mosquito infectado, los síntomas de enfermedad aparecen generalmente después de un período de incubación intrínseca de tres a siete días (14).

Presentación clínica de la enfermedad aguda.

Con base en estudios clínicos con pacientes procedentes de Asia y las islas del Océano Índico, la fiebre Chikungunya generalmente se manifiesta después de un período de incubación de 2 a 4 días posterior a la picadura de un mosquito. La viremia persiste 5 días después de la aparición de los síntomas y la enfermedad incluye fiebre (92% de los casos) típicamente asociada con artralgia (87%), dolor de espalda (67%) y dolor de cabeza (62%). La fiebre se presenta con un inicio repentino, que alcanza los 39-40°C, con escalofríos; que por lo general tiene una duración de 24 a 48 horas. El dolor en las articulaciones es típicamente más intenso por la mañana, y la mayoría de los pacientes pueden tener una poliartritis migratoria, incluso con derrame articular. Los tobillos, las muñecas y las pequeñas articulaciones de las manos son los más afectados; sin embargo, las articulaciones grandes, como la rodilla, el hombro y la columna vertebral, también pueden estar implicados. Los pacientes con ocupaciones que requieren un uso excesivo de las articulaciones pequeñas, tienden a ser los más afectados. Después de la fiebre, con 2-5 días de la enfermedad, una erupción maculopapular no pruriginosa puede surgir en la cara, las

extremidades y el tronco, que dura hasta 10 días (19-23). Las manifestaciones neurológicas son las convulsiones febriles, meningitis y encefalitis. Las manifestaciones oculares, incluyendo neurorretinitis y uveítis, son comunes. La fiebre, la artritis y la erupción pueden reaparecer después de un periodo de remisión aparente. En algunos casos, puede ocurrir la artritis debilitante (14,24). No se observan hallazgos hematológicos patognomónicos significativos en las infecciones por CHIKV. Los hallazgos de laboratorio anormales pueden incluir ligera trombocitopenia ($>100.000/mm^3$), leucopenia y pruebas de función hepática elevadas. La velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva están generalmente elevadas (14).

Dada la sintomatología, las personas con mayor riesgo de enfermarse gravemente son los recién nacidos expuestos al virus, las personas mayores de 65 años y aquellas con afecciones crónicas como presión arterial alta, diabetes o enfermedad cardíaca (14).

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 e isla Mauricio (25,26).

Fiebre Chikungunya permite un diagnóstico diferencial de la fiebre por dengue. Sin embargo, la convalecencia por la fiebre Chikungunya requiere un periodo más largo de descanso, comparado con la fiebre por Dengue y conduce a periodos prolongados de incapacidad para trabajar (27). A pesar de la baja mortalidad, la fiebre de Chikungunya puede dar lugar a importantes impactos laborales, económicos y sociales en una población, debido a que la mayoría de los pacientes presenta inicialmente síntomas articulares severos e incapacitantes; muchos desarrollan posteriormente reumatismo prolongado, fatiga y depresión, con el consecuente deterioro en su calidad de vida durante meses o años (28).

Medidas de control, prevención y tratamiento.

Hasta este momento no existen vacunas o antivirales específicos que eliminen o disminuyan la infección de este virus, por lo que su manejo es exclusivamente de manera sintomática. Se recomienda utilizar analgésicos para reducir el dolor y la tumefacción, asimismo debe evitarse el uso de ácido acetilsalicílico ya que puede agravar la sintomatología. 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. 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 (14). Bajo esta perspectiva es imperativo el reforzamiento de la vigilancia epidemiológica, especialmente en las medidas de prevención y control enfocadas a reducir al mínimo la exposición de mosquitos infectados, así como la detección oportuna de casos, de tal manera que garantice una rápida y adecuada respuesta para evitar la ocurrencia y diseminación de brotes. Para prevenir la transmisión del CHIKV, se deben utilizar y mejorar los actuales programas para el control del dengue en la Región (29). Las actividades y metodologías de vigilancia y control de vectores deben validarse y evaluarse continuamente para medir su eficacia. Usar medidas de prevención personales y familiares, como ropas con mangas y pantalones largos, especialmente al final del día, cuando los mosquitos *Aedes* todavía suelen estar buscando alimento, y el uso de repelentes sobre la piel. Es altamente recomendable protegerse con mosquiteros tratados con insecticida (TI) o permanecer en el hogar y lugares protegido con mallas en puertas y ventanas (30). La comunicación oportuna sobre los riesgos y brotes de la enfermedad hacia las partes interesadas es crucial para conseguir la participación de la comunidad, y para evitar la confusión y desinformación.¹⁴ Dado que el CHIKV es nuevo en las Américas, los medios de comunicación, el público y muchos

funcionarios necesitarán ser educados sobre esta enfermedad, su modo de transmisión, la falta de tratamiento específico, las formas de tratamiento sintomático y de soporte, y medidas de control efectivas.

Diagnóstico.

El diagnóstico del CHIKV debe establecer en primer lugar con base en la clínica, sin embargo 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, por lo que el diagnóstico diferencial entre ambas patologías debe considerarse en todo momento. 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, entre ellas se encuentra el dengue, malaria, leptospirosis, infecciones por alfavirus (virus Mayaro, Ross River, Barmah Forest y Sindbis), artritis post-infección (incluyendo fiebre reumática), artritis reumatoidea juvenil, mononucleosis infecciosa.

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 deberán ser tomadas durante la primera semana del inicio de los síntomas (5-10 días) que es el tiempo máximo de la viremia. Las muestras generalmente son sangre o suero, pero en casos neurológicos con características meningoencefálicas también se puede obtener líquido cefalorraquídeo (LCR). El análisis se puede realizar por técnicas inmunológicas como inmunofluorescencia (IFI) o ensayo inmunoenzimático (ELISA) para la detección de inmunoglobulina M (IgM) y G (IgG). La confirmación del caso deberá hacerse entre 1 y 2 semanas posteriores a la primera muestra y estará dada por seroconversión (IgM/IgG) o aumento de cuatro veces o más en el título de anticuerpos neutralizantes (31). La determinación serológica también permite

establecer la epidemiología de la enfermedad y sus alcances que vaya teniendo en la población en general (32). Las técnicas moleculares se realizan por reacción en la cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), empleando diferentes iniciadores y sondas utilizados por el CDC de Atlanta y por el Instituto Pasteur.

El aislamiento del CHIKV en cultivo en líneas celulares, además de ser una prueba fehaciente de diagnóstico, permite realizar estudios de caracterización biológica, antigénica, molecular y genética de virus que hayan sido detectados. Cuando el diagnóstico se confirme, deberán hacerse diariamente estudios de laboratorio y gabinete para vigilar la hemoconcentración, la trombocitopenia y el derrame pleural o la ascitis. El diagnóstico debe de ser realizado en laboratorios de microbiología o virología especializados. Los Laboratorios de Referencia Epidemiológica, asumen la responsabilidad de notificar cualquier hallazgo de virus, lo cual es de crucial importancia para las actividades de vigilancia epidemiológica nacional e internacional (33).

Situación en México y Yucatán.

Recientemente en México, el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) confirmó el primer caso de una paciente con fiebre Chikungunya en Jalisco, importado por asistir a un evento deportivo en el Caribe (34,35). A finales de 2014 se reporta la detección de 14 casos autóctonos de Fiebre Chikungunya en el estado de Chiapas (36). El número de casos notificados hasta la semana epidemiológica (SE) 10 de 2015 a la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) para México asciende a 374 casos confirmados, con 0 defunciones (13).

En México, el sistema de vigilancia para enfermedades transmitidas por vectores (37) establece estudios especiales en caso de brotes epidemiológicos, como son los estudios entomológicos. Tanto para dengue como para la fiebre Chikungunya que comparten el mismo vector, las autoridades han reforzado el inventario de los índices larvarios para conocer

sobre la distribución de las especies, la biología y comportamiento de los mosquitos en áreas de transmisión o con algún riesgo. El control del vector es esencial para la prevención de la enfermedad, especialmente si se considera que nuestro país ocupa el quinto lugar de incidencia de dengue en América Latina (38) con brotes periódicos de DENV en los estados de Chiapas, Oaxaca, Quintana Roo, Campeche, Veracruz y Jalisco.

El estado de Yucatán, se considera zona endémica de dengue (39), por lo que la presencia del CHIKV en nuestra entidad, solo es cuestión de tiempo. Las campañas de erradicación del vector transmisor del Dengue (*A. aegypti*) en Yucatán son llevadas a cabo año con año previo a la temporada de lluvias. Estas campañas están encaminadas a la erradicación del vector y vigilancia epidemiológica, la cual consiste desde, recopilar, procesar y analizar daños y riesgos de salud a través del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (40). Esta estrategia es la misma que se aplica en otros países para combatir la presencia de *A. albopictus* también transmisor de CHIKV, por lo que al realizar la misma estrategia de campaña para el Dengue se estaría previniendo la propagación de ambos virus en nuestra entidad a través de estos mosquitos vectores. Otra estrategia que se manejan a nivel mundial para prevenir que el CHIKV llegue a las comunidades es la educación basadas mediante campañas de intervención comunitarias en donde se les de toda la información y estrategias a seguir para el saneamiento de sus áreas, así como también organizando campañas de limpieza de patios etc. (3, 14)

Conclusión.

La fiebre Chikungunya puede llegar a ser una enfermedad con gran impacto en la salud humana en México, esto debido a que se cuenta con las condiciones climáticas idóneas para el *A. aegypti* y por consiguiente para *A. albopictus*, transmisores del Dengue y Chikungunya respectivamente. Si bien es sabido que para poder tener una comunidad libre de plagas de mosquitos transmisores de enfermedades, se

debe trabajar arduamente en las campañas de limpieza de patio que son emitidas a través de la prensa escrita, radio y televisión para que de esta manera se logre evitar la formación de pequeño nidos de larvas de mosquitos. En este trabajo se dio una panorámica sobre la epidemiología, la clínica, medidas de prevención, control y Tratamiento, así como las formas de realizar el diagnóstico del CHIKV, reforzando así la necesidad de controlar la propagación geográfica del vector del CHIKV por el bien común de la humanidad.

Bibliografía.

1. Rougeron V, Ching S, Caron M, Nkoghe D, Leroy E, Roques P. Chikungunya, a paradigm of neglected tropical disease that emerged to be a new health global risk. *J Clin Virol.* 2015; 64:144-52.
2. Powers AM, Logue CH. Changing patterns of Chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus. *J Gen Virol.* 2007; 88:2363-77.
3. Lo Presti A., Lai A., Cella E., Zehender G., Ciccozzi M. Chikungunya virus, epidemiology, clinics and phylogenesis: A review. *Asian Pacific J Trop Med.* 2014; 7(12):925-932.
4. Simon F, Javalle E, Oliver M, Iepare-Goffart I, Marimoutou C. Chikungunya virus infection. *Curr Infect Dis.* 2001; 1(13):218-28.
5. Renault P, Solet JL, Sissoko D, et al. A major epidemic of Chikungunya virus infection on Réunion Island, France 2005–2006. *Am J Trop Med Hyg.* 2007; 77:727–31.
6. Lahariya C, Pradhan SK, Emergence of Chikungunya virus in Indian subcontinent after 32 years: a review. *J Vector Borne Dis.* 2006; 43:151–60.
7. Patrick B, Blaise G. Chikungunya: an epidemic in real time. *Lancet Infect Dis.* 2006; 368:258.
8. Rezza G., Nicoletti L., Angelini R., Romi R., Finarelli AC., Panning M., et al Infection with Chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet* 2007; 370:1840–46.
9. Grandadam M., Caro V., Plumet S., Thiberge JM., Souares Y., Falilloux AB., et al Chikungunya virus, southeastern France.

- Emerg Infect Dis. 2011; 17:910–13.
10. Bueno Marí R. Jiménez Peydró R.. Current status and eco-epidemiology of mosquito-borne arboviruses in Spain. *Rev Esp Salud Pub.* 2010, 84:255–69
 11. CDC. Chikungunya fever diagnosed among international travelers-United States, 2005-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006; 55(38):1040-2.
 12. OPS/OMS. Alerta Epidemiológica. Fiebre por Chikungunya .9 de diciembre 2013. Disponible en: www.paho.org/hq/index.php?option=com_document&task=doc_view&gid=23808+&Itemid=999999&lang=es
 13. PAHO/WHO. Number of reported cases of Chikungunya Fever in the Americas- EW 10 (March 13, 2015). Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=343&Itemid=40931&lang=en
 14. OPS/CDC. Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus Chikungunya en las Américas; 2011. Disponible en: http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/C_HIKV_Spanish.pdf.
 15. Rezza G. Re-emergence of Chikungunya and other scourges: The role of globalization and climate change. *Ann Ist Super Sanita.* 2008; 44:315–8.
 16. Fischer D, Thomas SM, Suk JE, Sudre B, Hess B, Tjaden NB, et al. Climate change effects on Chikungunya transmission in Europe: Geospatial analysis of vector's climatic suitability and virus' temperature requirements. *Int J Health Geogr.* 2013; 12:51
 17. Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, Mahalingam S, Heise MT. Chikungunya: a re-emerging virus. *Lancet* 2012; 379(9816):662-71.
 18. Parola P, Lamballerie X, Jourdan JB. Novel chikungunya virus variant in travelers returning from Indian Ocean Islands. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12:1493-9.
 19. Queyriaux B, Simon F, Grandadam M, Michel R, Tolou H, Boutin JP. Clinical burden of chikungunya virus infection. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8(1):2-3.
 20. Moro ML, Gagliotti C, Silvi G, et al. Chikungunya virus in North- Eastern Italy: a seroprevalence survey. *Am J Trop Med Hyg.* 2010; 82(3):508-11
 21. Borgherini G, Poubeau P, Staikowsky F, et al. Outbreak of chikungunya on Réunion Island: early clinical and laboratory features in 157 adult patients. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(11):1401-07.
 22. Staikowsky F, Le Roux K, Schuffenecker I, et al. Retrospective survey of Chikungunya disease in Réunion Island hospital staff. *Epidemiol Infect.* 2008; 136(2):196-206.
 23. Taubitz W, Cramer JP, Kapaun A, et al. Chikungunya fever in travelers: clinical presentation and course. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(1):1-4.
 24. Chopra A, Anurandha V, Lagoo-Josi V, Kunjir V, Slavi V, Saluja V. Chikungunyavirus ache and pain: An emerging challenge. *Arthritis Rheumatol* 2008; 58:2021–2.
 25. Mavalankar D, Shastri P, Bandyopadhyay T, Parmar J, Ramani KV. Increased mortality rate associated with chikungunya epidemic, Ahmedabad, India. *Emerg Infect Dis* 2008; 14(3):412-15.
 26. Beesoon S, Funkhouser E, Kotea N, Spielman A, Robich RM. Chikungunya fever, Mauritius, 2006. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(2):337-38.
 27. Simon F, Javelle E, Oliver M, Leparç-Goffart I, Marimoutou C. Chikungunya Virus Infection. *Curr Infect Dis Rep* 2011; 13:218-228.
 28. Soumahoro MK, Gerardin P, Boelle PY, et al. Impact of Chikungunya virus infection on health status and quality of life: a retrospective cohort study. *PLoS One.* 2009;4(11):e7800.
 29. Secretaría de Salud [México] Norma Oficial Mexicana NOM-032-SSA2-2002. Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de enfermedades transmitidas por vector. México: Diario Oficial de la Federación: 2002. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/032ssa202.html>
 30. OPS/OMS. Alerta Epidemiológica Fiebre por Chikungunya y Dengue en las Américas 29 de agosto del 2014. Disponible en:

- http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=27048&Itemid=
31. Panamerican Health Organization. PAHO. Vigilancia de CHIKV en Las Américas: Detección y diagnóstico por laboratorio[Internet]. Washington:Organización Panamericana de la Salud; 2014. Disponible en <http://www.cdc.gov/chikungunya/geo/americas.html>.
 32. Loreto-Horcada M, Díaz-Calderón C, Garrido L. Fiebre chikungunya. Manifestaciones reumáticas de una infección emergente en Europa. *Reumatol Clin.* 2014, doi.10.1016/j.reuma.2014.07.005
 33. Secretaría de Salud [México] Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012, para la Vigilancia Epidemiológica. México: Diario Oficial de la Federación; 2012. Disponible en http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5288225&fecha=19/02/2013.
 34. Gobierno del estado de Jalisco. Información sobre el virus de chikungunya [Internet]. México: Gobierno del estado de Jalisco; 2014. Disponible en <http://www.jalisco.gob.mx/es/prensa/noticias/14073>.
 35. Panorama situacional de México ante la pandemia del virus Chikunguña
Martínez-Sánchez A, Martínez-Ramos EB, Chávez-Angeles MG. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53(2):200-5
 36. Boletín de la Fundación Carlos Slim en Salud, disponible en:
<http://www.salud.carlosslim.org/ssa-registra-14-casos-del-virus-del-chikungunya-en-chiapas/>
 37. Secretaría de Salud [México] Norma Oficial Mexicana NOM-032-SSA2-2002. Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de enfermedades transmitidas por vector. México: Diario Oficial de la Federación; 2002. Disponible en <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/032ssa202.html>.
 38. De la Mora-Covarrubias A, Jiménez-Vega F, Treviño-Aguilar SM. Distribución geoespacial y detección del virus del dengue en mosquitos *Aedes (Stegomyia) aegypti* de Ciudad Juárez, Chihuahua, México. *Salud Pub Mex.* 2010; 52(2):127-33.
 39. García-Rejón J, Loroño-Pino MA, Farfan-Ale JA, Flores-Flores L, Rosado-Paredes E, Rivero-Cárdenas N, Nájera-Vázquez R, Gómez-Carro S, Lira-Zumbardo V, González-Martínez P, Lozano-Fuentes S, Elizondo-Quiroga D, Beaty BJ, Lars Eisen. Dengue Virus-Infected *Aedes aegypti* in the Home Environment. *Am J Trop Med Hyg* 2008. 79(6):940–50.
 40. Cabrera Cabrera D., Cedillo Rivera R. Características clínicas del dengue en Yucatán. ¿Se cumplen los criterios de clasificación de la Organización Mundial de la Salud? *Enf Inf Microbiol.* 2010; 30(1):6-14.