

Fiebre chikungunya

23 de abril de 2020

- vacuna de partículas similares a virus chikungunya induce respuesta inmunológica específica a la vacuna en 99% de una muestra de adultos saludables, con un aumento del riesgo de eventos adversos locales pero no sistémicos (JAMA 2020 Apr 14)

Generalidades y recomendaciones

Antecedentes

- la infección por virus chikungunya es una enfermedad arboviral transmitida por mosquitos *Aedes* que típicamente provoca fiebre y dolores articulares severos
- la enfermedad es endémica y epidémica en África tropical y subtropical y en el sur y el sudeste de Asia
- recientemente se han reportado epidemias grandes y sostenidas en
 - sur y sudeste de Asia
 - islas del Océano Índico
 - islas del Caribe, América Central y América del Sur
- la infección por virus chikungunya es una enfermedad de notificación obligatoria en los Estados Unidos. El primer caso adquirido localmente fue reportado en la Florida en julio de 2014
- el período de incubación es de 3-7 días (rango de 1-12 días)
- la fase clínica coincide con los valores máximos de viremia (alrededor del día 2-4) y la inducción de respuesta inmunológica innata

Evaluación

- sospechar la presencia de chikungunya en pacientes con
 - fiebre aguda, frecuentemente > 102 grados F (38,9 grados C)
 - artralgia o artritis, generalmente bilateral y simétrica, que afecta las articulaciones distales
 - antecedentes de viaje o residencia en zonas endémicas o epidémicas dentro de los 15 días anteriores al inicio de los síntomas
 - erupción cutánea maculopapular
- confirmar el diagnóstico mediante alguna de las siguientes pruebas
 - reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR)

- útil en la fase aguda
- viremia generalmente detectable del día 1 al 8, alcanzando su nivel máximo el día 2-4
- serología
 - la presencia de inmunoglobulina M (IgM) en muestra de la fase aguda es diagnóstica
 - incremento de cuatro veces de los títulos de inmunoglobulina G (IgG) en muestras pareadas de la fase aguda y convaleciente
- aislamiento viral durante la fase aguda
- en los Estados Unidos, las pruebas se realizan en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, algunos departamentos estatales de salud y laboratorios comerciales
- el diagnóstico diferencial incluye otras infecciones tropicales y enfermedades reumáticas
 - es importante descartar o determinar la presencia de dengue, que se presenta de modo similar y puede coexistir con el chikungunya, pero que puede requerir un manejo más agresivo y específico
 - recientemente han ocurrido grandes brotes del virus del Zika en regiones de América Latina, el Caribe y Oceanía. Puede ser difícil distinguir entre la presentación clínica del chikungunya y la del Zika.

Manejo

- la atención médica de apoyo es la base del tratamiento y se centra en
 - reposo
 - control del dolor y la fiebre
 - valorar el acetaminofeno para el control de la fiebre
 - valorar los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE), como ibuprofeno o naproxeno, para el dolor
 - en niños y adolescentes, evitar el uso de aspirina debido al riesgo de síndrome de Reye
 - hidratación apropiada
- no existe una terapia antiviral específica
- generalmente la enfermedad es autolimitada y se resuelve en alrededor de 10 días, pero una proporción significativa de pacientes pueden desarrollar artritis o artralgias persistentes
- la severidad aumenta en los extremos de la vida o en presencia de padecimientos subyacentes

- la participación del sistema nervioso central (SNC) puede incluir meningoencefalitis, síndrome de Guillain-Barré y parálisis de los nervios craneales
- entre las complicaciones que ocurren raramente están las oculares (uveítis, retinitis), de la piel (lesiones cutáneas ampollosas) o de órganos vitales (miocarditis, hepatitis, nefritis)
- no se ha establecido un tratamiento óptimo para la enfermedad articular persistente, pero los AINE, opioides y agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad, como el metotrexato, se han utilizado en series de casos

Prevención

- la prevención se limita a la protección contra los mosquitos en zonas endémicas y epidémicas
- no existe una vacuna disponible

Resúmenes relacionados

- dengue
- infección con el virus del Zika
- malaria
- protección contra los mosquitos

Información general

Descripción

- enfermedad arboviral transmitida por mosquitos *Aedes* que típicamente provoca fiebre y dolores articulares severos
- endémica y epidémica en Africa tropical y subtropical y en el sur y el sudeste de Asia
- epidemias sostenidas en
 - sur y sudeste de Asia
 - islas del Océano Indico
 - islas del Caribe, América Central y América del Sur
- primer caso adquirido localmente en los Estados Unidos reportado en la Florida el 17 de julio de 2014 ([CDC Press Release](#))

También denominada

- fiebre chikungunya (CHIK)
- infección por el virus chikungunya (CHIKV)

Epidemiología

Distribución geográfica

- endémica y epidémica en

- Africa tropical y subtropical
- sur y sudeste de Asia
- Referencia - [F1000Res 2016 Jan 19;5 full-text](#)
- ampliación de la distribución geográfica a partir de la epidemia de la costa de Kenia en 2004
 - epidemias sostenidas reportadas en
 - islas del Océano Indico
 - India y otras regiones del sur y el sudeste de Asia
 - América Central, islas del Caribe y Suramérica desde 2013 ([MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2014 Jun 6;63\(22\):500 EBSCOhost Full Textfull-text](#))
 - transmisión local reportada en Europa y los Estados Unidos
 - Italia, pequeño brote en 2007
 - Estados Unidos, primer caso reportado en la Florida en 2014 ([CDC Press Release](#))
- mapa actualizado semanalmente de la transmisión local del chikungunya en [CDC website](#)

Factores de riesgo

- vivir o haber viajado a zonas endémicas o epidémicas

Padecimientos asociados

- puede ocurrir coinfección con otras infecciones transmitidas por mosquitos *Aedes*
 - dengue
 - brote de chikungunya con casos esporádicos de dengue reportado en Saint Martin de diciembre de 2013 a enero de 2014
 - basado en un estudio de cohorte de 1 502 pacientes con sospecha de infección por el virus chikungunya
 - 2,8% tuvieron coinfección de virus de chikungunya y dengue
 - Referencia - [Euro Surveill 2014 Apr 3;19\(13\):pii/20753 EBSCOhost Full Textfull-text](#); se pueden encontrar correcciones en [Euro Surveill 2014 Apr 10;19\(14\):pii/20763](#)
 - brotes concurrentes de chikungunya y dengue también reportados en
 - India ([Epidemiol Infect 2012 Jul;140\(7\):1337](#))
 - Gabón ([Emerg Infect Dis 2009 Apr;15\(4\):591EBSCOhost Full Textfull-text](#))

- Toamasina, Madagascar ([Emerg Infect Dis 2008 Jul;14\(7\):1135EBSCOhost Full Textfull-text](#))
- coinfección con dengue y Zika reportada en un paciente masculino de 49 años de edad en Colombia, 2015
 - basado en un informe de caso
 - las muestras de suero del paciente fueron positivas a
 - anticuerpos inmunoglobulina M (IgM) de dengue y chikungunya
 - ARN del virus del Zika detectado por prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR)
 - Referencia - [J Infect Public Health 2016 Sep-Oct;9\(5\):684](#)

Comentario de Dynamed

- ni el dengue ni el chikungunya pudieron ser confirmados por PCR o serología de convaleciente, lo que crea la duda de si la respuesta de IgM fue por una reacción cruzada o por una verdadera infección
- malaria
 - coinfección de virus de chikungunya y malaria reportada en Nigeria de julio a diciembre de 2008
 - basado en un estudio de cohorte de 310 pacientes con fiebre y sospecha de malaria y fiebre tifoidea
 - 143 pacientes (50,17%) tenían anticuerpos neutralizantes contra el CHIKV
 - 21 pacientes (6,8%) tuvieron coinfección de virus chikungunya y malaria
 - Referencia - [J Infect Dev Ctries 2013 Jan 15;7\(1\):51 EBSCOhost Full TextPDF](#)

Etiología y patogénesis

Patógeno

- virus chikungunya
 - miembro de la familia *Togaviridae*, género *Alphavirus*
 - virus ARN monocatenario positivo
 - 3 genotipos virales representan diferentes linajes geográficos (clasificación basada en secuencia parcial de la glicoproteína viral E1)
 - genotipo de Africa Occidental, básicamente restringido a países de Africa Occidental, incluidos Senegal, Nigeria y Costa de Marfil

- genotipo este-centro-sur-africano (ECSA), circulante en el Océano Indico en 2005-2011, India y Asia en 2006-2011, y partes de Europa
 - mutaciones adquiridas durante el brote del Océano Indico dieron lugar al Linaje ECSA del Océano Indico (IOL)
 - las mutaciones facilitaron la transmisión por el *Aedes albopictus* sin afectar la transmisibilidad por el *Aedes aegypti*
 - Referencia - [PLoS Pathog 2007 Dec;3\(12\):e201 EBSCOhost Full Textfull-text](#)
- genotipo asiático, encontrado en el sur y sudeste de Asia, incluidas India, Tailandia y Malasia, y que ahora circula en las Américas
- Referencia - [Lancet 2014 Feb 8;383\(9916\):514 full-text](#)

Transmisión

- los mosquitos *Aedes* son los principales vectores
 - *Aedes aegypti*
 - ampliamente distribuido en regiones tropicales
 - uno de los principales vectores
 - *Aedes albopictus*
 - endémico tanto en regiones tropicales como en latitudes más templadas (incluida Europa y los Estados Unidos)
 - la reciente mutación viral del genotipo este-centro-sur-africano (ECSA) puede favorecer la replicación en esta especie ([PLoS Pathog 2007 Dec;3\(12\):e201 EBSCOhost Full Textfull-text](#))
- 2 ciclos principales de transmisión
 - en regiones endémicas
 - la enfermedad es transmitida a los humanos por mosquitos
 - los animales, incluidos los primates no humanos, pequeños mamíferos, roedores y aves, sirven de reservorios
 - en regiones epidémicas
 - transmisión persona-mosquito-persona (autóctona)
 - las personas infectadas son virémicas a partir de los 2 a 8 días aproximadamente
 - los mosquitos se infectan al picar a una persona virémica
 - el virus se incuba en el mosquito durante alrededor de 10 días y adquiere la capacidad de infectar a hospederos

humanos que no hayan tenido exposición previa cuando son picados por el mosquito

- período de incubación en seres humanos
 - rango 1-12 días
 - promedio 3-7 días
- las tasas de ataque en epidemias recientes oscilan de 36%-63%
- otras formas de transmisión
 - también puede ocurrir transmisión vertical (de madre al feto o al recién nacido)
 - en general es rara
 - transmisión mayor en el período intraparto
 - basado en una cohorte de 7 504 mujeres que parieron 7 629 neonatos viables durante el brote ocurrido de marzo de 2005 a diciembre de 2006 en la isla Reunión
 - ocurrió transmisión vertical en 19 (48,7%) de las 39 mujeres con viremia intraparto o 0,25% del total de neonatos
 - Referencia - [PLoS Med 2008 Mar 18;5\(3\):e60 EBSCOhost Full Textfull-text](#)
 - no existen evidencias de transmisión mediante la lactancia materna
 - transmisión mediante transfusiones
 - no existen informes publicados sobre transmisión mediante transfusiones, pero el riesgo se estima en hasta 150 por cada 10 000 donaciones durante los brotes ([Transfus Med Rev 2010 Jan;24\(1\):15](#))
 - detección del virus chikungunya mediante ensayo de amplificación mediada por transcripción en 3 de 557 (0,54%) donantes de sangre asintomáticos de Puerto Rico durante el brote de 2014-2015 en el Caribe ([Emerg Infect Dis 2015 Aug;21\(8\):1409EBSCOhost Full Textfull-text](#))
 - es posible la transmisión nosocomial
 - posible transmisión a trabajador de la salud luego de un contacto con sangre de un paciente infectado ([Emerg Infect Dis 2006 Oct;12\(10\):1493 EBSCOhost Full Text](#))
 - virus chikungunya detectado en injertos corneales provenientes de donantes aparentemente no infectados pero virémicos durante un brote ([J Infect Dis 2012 Sep 15;206\(6\):851](#))

Patogénesis

- después de la transmisión

- el virus se replica en la piel y es probable que se disemine a través de la sangre
- entre los tejidos diana (basado en estudios en humanos, animales e in vitro) están los siguientes
 - fibroblastos de la piel, las articulaciones y los músculos (dianas primarias)
 - células endoteliales hepáticas
 - células estromales del bazo
 - células endoteliales y epiteliales del cerebro
- las células infectadas rápidamente sufren muerte celular apoptótica
- la enfermedad clínica coincide con los niveles máximos de viremia (alrededor de los días 2-4) y la inducción de la respuesta inmunológica innata

Respuesta inmunológica

- la inmunidad innata parece desempeñar un papel fundamental en el control de la enfermedad; basado en
 - marcado aumento de los interferones tipo I (IFN alfa e IFN beta) con viremia
 - aclaramiento viral en 4-7 días, antes de la activación de la respuesta inmunológica adaptativa
 - ausencia de aumento de la severidad en pacientes con déficit inmunológico adaptativo, como sucede en el VIH
- se estima que la inmunidad protectora que sigue a la infección tendrá una larga duración; basado en
 - detección de anticuerpos neutralizantes en seres humanos después de la resolución de la enfermedad
 - la transferencia pasiva de esos anticuerpos protege contra la infección mortal en modelos de ratones
 - Referencia - [J Infect Dis 2009 Aug 15;200\(4\):516 full-text](#); se puede encontrar un editorial en [J Infect Dis 2009 Aug 15;200\(4\):489](#)
- la inmunidad adaptativa no ha sido bien estudiada
 - es posible que desempeñe un papel en el desarrollo de la artritis persistente ([Biomed Res Int 2013;2013:973516 EBSCOhost Full Textfull-text](#))
 - es posible que el mecanismo sea la reactividad cruzada entre los antígenos virales y los del hospedero
- se puede encontrar un meta-análisis de perfiles inmunológicos de pacientes con infección aguda por virus chikungunya en [J Infect Dis 2015 Jun 15;211\(12\):1925 full-text](#)

Antecedentes y examen físico

Presentación clínica

- la infección es agudamente sintomática en la mayoría de los pacientes (72%-97%)
- los síntomas aparecen 3-7 días después de la infección y típicamente incluyen
 - fiebre alta
 - artritis o artralgias severas
 - erupción cutánea maculopapular o petequial
- generalmente la enfermedad es autolimitada y se resuelve en 10 días
- no es común la enfermedad severa con compromiso orgánico
 - entre los factores de riesgo de enfermedad severa están las edades extremas y los padecimientos subyacentes
 - reportes frecuentes de enfermedad neurológica, la que afecta hasta el 25% con manifestaciones que incluyen
 - ataque convulsivo
 - meningoencefalitis
 - encefalopatía
 - encefalomielitis aguda desmielinizante (EMAD)
 - mielorradiculopatía
 - síndrome de Guillain-Barré
 - parálisis de los nervios craneales
 - otros sitios en que se ha reportado compromiso orgánico
 - compromiso cardíaco, como miocarditis y pericarditis
 - compromiso ocular, como neuritis óptica, uveítis, conjuntivitis, retinitis y desprendimiento de la retina
 - compromiso renal, como nefritis e insuficiencia renal aguda
 - síndrome de hiperferritinemia y síndrome antifosfolípido catastrófico
 - linfadenopatía ([J Travel Med 2015 Jul-Aug;22\(4\):272](#))
 - otras manifestaciones como lesiones cutáneas ampollosas, necrosis cutánea, discrasia hemorrágica, hepatitis, nefritis, pancreatitis, insuficiencia adrenal e insuficiencia respiratoria
 - Referencia - [Trans R Soc Trop Med Hyg 2010 Feb;104\(2\):89](#), [CDC 2015 Aug 3](#)

- algunos pacientes pueden presentar síntomas persistentes que pueden durar meses o años después de la infección, pero se desconoce su proporción exacta

Antecedentes

Motivo de la consulta (MC)

- síntomas de presentación según datos de una serie de casos
 - fiebre en 76%-100%
 - poliartralgias en 71%-100%
 - erupción cutánea en 28%-77%
 - mialgias in 46%-72%
 - dolor de cabeza en 17%-74%
 - náuseas in 50%-60%
 - vómitos en 4%-59%
 - dolor de espalda en 34%-50%
 - poliartritis en 12%-32%
 - conjuntivitis en 3%-56%
- **la combinación de fiebre y artralgia puede ser predictiva de fiebre chikungunya en sitios de brotes**
 - basado en 4 estudios de cohorte
 - se evaluaron 652 pacientes con chikungunya durante el brote de 2014 en Puerto Rico
 - signos y síntomas
 - fiebre en 87%
 - artralgia en 79%
 - mialgia en 79%
 - dolor de cabeza en 67%
 - escalofrío en 53%
 - dolor ocular en 43%
 - erupción cutánea en 40%
 - sangramientos menores en 26%
 - náuseas y/o vómitos en 26%
 - dolor abdominal en 18%
 - artritis en 15%

- Referencia - [MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2014 Dec 5;63\(48\):1121 EBSCOhost Full Textfull-text](#)

- se revisaron 270 pacientes (edad promedio 30 años; rango 1-77) con infección por chikungunya durante el brote de Gabón en 2010
 - signos y síntomas
 - fiebre en 86%
 - artralgia en 83,5%
 - astenia en 78,7%
 - mialgia en 71,7%
 - dolor de cabeza en 69,9%
 - erupción cutánea en 40,8%
 - signos digestivos en 32%
 - prurito en 26,8%
 - sangramiento en 1,8%
 - Referencia - [Infect Dis Rep 2012 Jan 2;4\(1\):e5 full-text](#)
- 1 154 sujetos ≥ 2 años (edad promedio 27,5 años) proporcionaron muestras de suero y respondieron una encuesta durante el brote de Mayotte de 2005-2006
 - 440 tenían infección por chikungunya confirmada en laboratorio
 - 318 (72,3%) eran sintomáticos
 - signos y síntomas entre los pacientes sintomáticos con infección por chikungunya confirmada en laboratorio
 - artralgia en 98,7%
 - mialgia in 93,1%
 - dolor de espalda en 86,4%
 - fiebre en 84,6%
 - dolor de cabeza en 81,4%
 - artralgia y fiebre en 83,6%
 - dolor retro-orbital en 47,2%
 - erupción cutánea en 29,9%
 - vómitos en 25,1%
 - prevalencia de infección por chikungunya confirmada en laboratorio 38%
 - en el diagnóstico de la infección por chikungunya, la combinación de fiebre y poliartralgia mostró los siguientes valores
 - sensibilidad 84% (IC 95%; 79%-87%)

- especificidad 89% (IC 95%; 86%-91%)
- valor predictivo positivo 74% (IC 95%; 70%-79%)
- valor predictivo negativo 93% (IC 95%; 92%-95%)
- Referencia - [Trop Med Int Health 2010 May;15\(5\):600 full-text](#)
- se revisaron 54 pacientes (edad promedio 40,1 años) con infección por chikungunya confirmada en laboratorio durante el brote de la isla Reunión en 2006
 - 5 pacientes (9,3%) con enfermedad ortopédica previa
 - signos y síntomas en el momento de la presentación
 - poliartralgia febril en 46,3%, con los siguientes sitios de artralgia
 - manos en 79,6%
 - muñecas en 72,2%
 - tobillos en 68,5%
 - escalofrío en 83%
 - dolor de cabeza en 72%
 - astenia en 76%
 - mialgia in 74%
 - erupción cutánea en 28%
 - náuseas o vómitos en 44%
 - diarreas en 22%
 - disgeusia en 13%
- Referencia - [PLoS Negl Trop Dis 2013;7\(1\):e2004EBSCOhost Full Textfull-text](#)

Historia de la enfermedad actual (HEA)

- fiebre
 - generalmente > 102 grados F (39 grados C)
 - normalmente dura de varios días a 1 semana
- síntomas articulares
 - generalmente bilaterales y simétricos
 - frecuentemente afectan las manos y los pies, pero pueden afectar cualquier articulación
 - puede ocurrir inflamación y estar asociados con tenosinovitis

- con frecuencia el dolor es incapacitante, haciendo imposibles las actividades cotidianas
- erupción cutánea
 - generalmente aparece 2-5 días después del inicio de la fiebre
 - frecuentemente es maculopapular y afecta al tronco y las extremidades
 - puede ser petequial
 - puede ser vesiculobulosa en los bebés

Historial social (HS)

- indagar sobre
 - viaje reciente a zona endémica o epidémica
 - África tropical y subtropical
 - sur y sudeste de Asia
 - islas del Océano Índico y el Océano Pacífico
 - América Central, el Caribe o América del Sur
 - exposición a mosquitos

Examen físico

Características físicas generales

- valorar
 - fiebre
 - generalmente > 102 grados F (39 grados C)
 - puede estar acompañada de bradicardia relativa
 - signos y síntomas de deshidratación en bebés, niños y adultos

Sistema musculoesquelético

- valorar artritis
 - generalmente bilateral y simétrica
 - afecta más frecuentemente a las articulaciones distales pequeñas que a las proximales grandes
 - es más común la artralgia sin artritis

Piel

- valorar erupción cutánea
 - la erupción cutánea maculopapular es la más común
 - generalmente en el tronco y las extremidades
 - normalmente transitoria, con una duración de 2-3 días

- erupción cutánea petequial
- erupción vesiculobulosa, más frecuente en los bebés
- erupción descamativa, erupción vasculítica y úlceras similares a las aftas (raramente reportadas)

Diagnóstico

Elaboración del diagnóstico

- sospecha de fiebre chikungunya en pacientes con
 - fiebre
 - artralgia o artritis
 - antecedentes de viaje o residencia en una zona endémica o epidémica durante los 15 días anteriores al inicio de los síntomas

Resumen del estudio

es posible que un diagnóstico incorrecto de la infección por virus chikungunya (IVC) sea más frecuente en pacientes ≥ 65 años de edad que acuden a los departamentos de emergencias durante un brote de IVC

Estudio de cohorte: [J Am Geriatr Soc 2018 Sep;66\(9\):1768](#)

Detalles

- confirmar el diagnóstico mediante alguna de las pruebas siguientes
 - reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR)
 - apropiada para la fase aguda de la enfermedad
 - la viremia generalmente es detectable entre los días 1 y 8, alcanzando su valor máximo el día 2
 - serología
 - presencia de IgM en muestra de la fase aguda o
 - incremento de cuatro veces de los títulos de IgG en muestras pareadas de la fase aguda y convaleciente
 - aislamiento viral
 - apropiado para la fase aguda de la enfermedad
 - requiere un laboratorio de nivel 3 de bioseguridad
- en los Estados Unidos, las pruebas las realizan los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, algunos departamentos estatales de salud y un laboratorio comercial
 - instrucciones para el envío de las muestras en [CDC website](#)
 - formulario en línea para el envío de las muestras en [PDF](#)

Diagnóstico diferencial

- es importante descartar o determinar la presencia de infección concurrente por el virus del dengue, que requiere un manejo más agresivo
 - se presenta de modo similar y es transmitida por los mismos mosquitos vectores
 - comparación entre dengue y chikungunya en una revisión de estudios publicados
 - la fiebre alta es menos frecuente en el dengue; ocurre en 40%-69%
 - los dolores articulares son menos frecuentes en el dengue; ocurren en < 10%
 - en el dengue, el dolor de cabeza es más frecuentemente retro-orbital
 - la erupción cutánea es menos frecuente en el dengue; ocurre en 10%-39%
 - la diátesis hemorrágica es más frecuente en el dengue; ocurre en 40%-69%
 - el shock es más frecuente en el dengue, aunque ocurre en < 10% de los pacientes
 - el hemograma también varía
 - la neutropenia es más frecuente en el dengue y la linfopenia en el chikungunya
 - en 40%-69% de los pacientes con dengue se produce una elevación del hematocrito, lo que raramente ocurre en el chikungunya
 - la trombocitopenia es más frecuente en el dengue (> 70%) que en el chikungunya (10%-39%)
 - Referencia - [Clin Infect Dis 2009 Sep 15;49\(6\):942 full-text](#)
- también es importante descartar o determinar la presencia de infección por el virus del Zika, ya que en la actualidad hay un brote de esa enfermedad, la transmiten los mismos mosquitos vectores y su distribución geográfica es similar
- otras infecciones, entre ellas
 - malaria
 - leptospirosis
 - generalmente se presenta con mialgia severa de las pantorrillas, sufusión conjuntival (enrojecimiento de la conjuntiva que recuerda a la conjuntivitis, pero sin exudados inflamatorios) e ictericia
 - es causada por la exposición a agua contaminada u orina / tejidos de animales

- se conoce que la infección por otros alphavirus produce artralgia (varía según la zona geográfica)
 - infección por el virus del Río Ross (Australia y Oceanía)
 - virus de Mayaro (América del Sur)
 - virus del bosque Barmah (Australia)
 - virus o'nyong-nyong (África)
 - virus de Sindbis (África, Asia, Escandinavia, Rusia)
 - virus del bosque Semliki (África)
 - Referencia - [Clin Infect Dis 2007 Jul 1;45\(1\):e1 full-text](#)
- otras formas de artritis
 - fiebre reumática
 - artritis reumatoide juvenil
 - lupus eritematoso sistémico

Resumen de las pruebas

- los análisis de sangre de rutina pueden mostrar
 - linfopenia
 - trombocitopenia
 - hipocalcemia
 - niveles elevados de proteína C reactiva
 - niveles elevados de transaminasas hepáticas
- opciones de pruebas diagnósticas
 - reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR)
 - útil en la fase aguda
 - viremia generalmente detectable del día 1 al 8
 - valor máximo días 2-4
 - rango días 1-12
 - serología
 - presencia de IgM en muestra de la fase aguda
 - incremento de cuatro veces de los títulos de IgG en muestras pareadas de la fase aguda y convaleciente
 - aislamiento viral
 - puede realizarse en muestras de suero ≤ 8 días
 - el cultivo requiere un laboratorio de nivel 3 de bioseguridad

- en pacientes con compromiso del sistema nervioso central
 - análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR)
 - el perfil del LCR puede mostrar altos niveles de proteínas, glucosa normal y pleocitosis
 - entre las pruebas diagnósticas del LCR están la serología y la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR)
- en los Estados Unidos, las pruebas diagnósticas se realizan en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, algunos departamentos estatales de salud y un laboratorio comercial
 - instrucciones para el envío de las muestras a los CDC en [CDC website](#)
 - formulario en línea de los CDC para el envío de las muestras en [PDF](#)

Análisis de sangre

Resultados generales de laboratorio

- los análisis de sangre de rutina pueden mostrar
 - linfopenia
 - trombocitopenia
 - hipocalcemia
 - niveles elevados de proteína C reactiva
 - niveles elevados de transaminasas hepáticas
- **virus de infección por chikungunya asociado con linfopenia y trombocitopenia en niños y adultos**
 - basado en 2 estudios de cohorte
 - se realizaron análisis de sangre de rutina a 157 pacientes (edad promedio 57,9 años) con infección por virus chikungunya
 - los análisis de sangre mostraron
 - linfopenia ($< 1 \times 10^9$ células/L) en 79%
 - trombocitopenia ($< 150 \times 10^9$ células/L) en 43,9%
 - hipocalcemia ($< 2,25$ mmol/L) en 54,8%
 - niveles elevados de proteína C reactiva (> 15 mg/dL) en 67,5%
 - niveles elevados de aspartato aminotransferasa (> 45 unidades/L) in 37,6%
 - niveles elevados de creatinina cinasa (> 500 unidades/L) en 14,6%

- Referencia - [Clin Infect Dis 2007 Jun 1;44\(11\):1401 full-text](#); se puede encontrar un comentario en [Clin Infect Dis 2007 Sep 15;45\(6\):801](#)
- se realizaron análisis de sangre de rutina a 30 niños (edad promedio 5,5 años; rango 3 días a 17 años) con compromiso neurológico por infección con el virus chikungunya
 - los análisis de sangre mostraron
 - linfopenia $\leq 1,2 \times 10^9$ células/L en 63%
 - trombocitopenia $< 150 \times 10^9$ células/L en 27%
 - hiponatremia leve (rango 130-135 mmol/L) en 73%
 - hiponatremia moderada (rango 128-129 mmol/L) en 13%
 - hipocalcemia leve (rango 1,8-2,1 mmol/L) en 13%
 - Referencia - [J Child Neurol 2008 Sep;23\(9\):1028](#)

Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR)

- útil en la fase aguda
- la viremia generalmente es detectable del día 1 al 8
 - valores máximos en los días 2-4, coincidiendo con la fase clínica aguda de la enfermedad
 - puede ser detectable hasta el día 12

Resumen del estudio

la RT-PCR cuantitativa puede detectar viremia en muestras de suero de la fase aguda tomadas de pacientes con infección por el virus chikungunya, pero no en muestras de la fase convaleciente

Estudio de cohorte: [Emerg Infect Dis 2007 May;13\(5\):764](#) | [Full Text](#)

Detalles

Serología

- disponible en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, algunos laboratorios estatales y algunos laboratorios comerciales ([Am J Trop Med Hyg 2016 Jul 6;95\(1\):182 EBSCOhost Full Text](#))
- pruebas de laboratorio para anticuerpos específicos del virus chikungunya
 - presencia de IgM en muestra de la fase aguda ≥ 4 días después del inicio de la enfermedad
 - la primera prueba que se realiza es el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA)
 - un ELISA positivo conduce a la confirmación de laboratorio mediante pruebas de reducción de placas por neutralización (RPN)

para eliminar posibles falsos positivos debidos a la reactividad cruzada entre el virus chikungunya y el virus del bosque Semliki

- un incremento de cuatro veces de los títulos de IgG en muestras pareadas de la fase aguda y convaleciente se considera diagnóstico

Aislamiento viral

- normalmente el virus sólo se aísla en la fase aguda (≤ 8 días a partir del inicio de la enfermedad)
- requiere un laboratorio de nivel 3 de bioseguridad

Estudios imagenológicos

- reportes de resultados neuroimagenológicos de pacientes con compromiso del sistema nervioso central
 - hemorragia cerebral y edema o lesión con realce en anillo en los ganglios basales izquierdos de 2 pacientes que se presentaron con estado mental alterado según tomografía axial computarizada ([J Assoc Physicians India 2007 Nov;55:765](#))
 - múltiples lesiones de la materia blanca en las regiones subcortical, periventricular y gangliocapsular en 1 paciente que se presentó con encefalomielitis aguda diseminada según imagen por resonancia magnética ([J Assoc Physicians India 2008 Jun;56:473](#))

Análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR)

- **el perfil del LCR puede mostrar niveles elevados de proteínas, glucosa normal y pleocitosis en pacientes con compromiso neurológico**
 - basado en 2 estudios de cohorte
 - el análisis del LCR mostró niveles elevados de proteínas, niveles normales de glucosa y pleocitosis en 23 pacientes que se presentaron con estado mental alterado
 - Referencia - [Rev Neurol \(Paris\) 2009 Jan;165\(1\):48](#) (en francés)
 - de 20 pacientes que se presentaron con estado mental alterado (confusión, desorientación, somnolencia y delirio), se observaron niveles elevados de proteínas del LCR en 85% y conteos de células totales (mayormente linfocitos y células mononucleares) > 5 células/mm³ en 45%
 - Referencia - [J Assoc Physicians India 2007 Nov;55:765](#)
- pruebas diagnósticas disponibles para el LCR
 - pruebas serológicas para IgM específico del virus chikungunya
 - reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR)

Manejo clínico

Resumen del manejo clínico

- la atención médica de apoyo es la base del tratamiento y se centra en
 - reposo
 - control del dolor y la fiebre
 - valorar el acetaminofeno para el control de la fiebre
 - valorar los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE), como ibuprofeno o naproxeno, para el dolor
 - evitar el uso de aspirina en niños y adolescentes debido al riesgo de síndrome de Reye
 - hidratación apropiada
- no existe una terapia antiviral
- no se ha establecido un tratamiento óptimo para la enfermedad articular persistente, pero los AINE, opioides, esteroides y agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad, como el metotrexato y la fisioterapia, se han utilizado en series de casos

Lugar del tratamiento

Resumen del estudio

puede requerirse hospitalización en > 60% de los pacientes con infección por el virus chikungunya

Estudio de cohorte: [Clin Infect Dis 2007 Jun 1;44\(11\):1401](#) | [Full Text](#)

Detalles

Medicamentos

Infección aguda

- la atención médica de apoyo es la base del tratamiento
 - valorar el acetaminofeno para el control de la fiebre
 - valorar los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE), como ibuprofeno o naproxeno, para el dolor
 - evitar el uso de aspirina en niños y adolescentes debido al riesgo de síndrome de Reye
 - en una serie de casos se reporta el uso de narcóticos de corto plazo o corticosteroides cuando los AINE no alivian el dolor ([PLoS Negl Trop Dis 2009;3\(3\):e389 full-text](#))
- no existe una terapia antiviral específica
- no existen evidencias suficientes que apoyen el uso de otros medicamentos en seres humanos
 - ribavirina

Resumen del estudio

la ribavirina no parece ser eficaz para el tratamiento de la artritis persistente severa por chikungunya

Nivel 2 de DynaMed

Estudio de cohorte: [J Infect Dev Ctries 2008 Apr 1;2\(2\):140](#) | [PDF](#)

Detalles

- cloroquina

Resumen del estudio

la cloroquina no parece reducir las tasas de artralgia aguda o persistente

Nivel 2 de DynaMed

Ensayo aleatorizado: [Vector Borne Zoonotic Dis 2008 Dec;8\(6\):837](#)

Detalles

- se ha reportado que el interferón alfa por sí solo o con ribavirina tiene efectos antivirales contra el virus chikungunya in vitro ([Antiviral Res 2004 Feb;61\(2\):111](#))

Enfermedad articular persistente

- no se ha establecido un tratamiento óptimo para la enfermedad articular persistente con AINE, narcóticos o medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD)

Resumen del estudio

la adición de metotrexato más sulfasalazina a la hidroxicloroquina podría mejorar la respuesta al tratamiento en pacientes con artritis crónica por chikungunya y respuesta inadecuada a la monoterapia con hidroxicloroquina

Nivel 2 de DynaMed

Revisión sistemática: [Arthritis Care Res \(Hoboken\) 2018 Oct;70\(10\):1501](#) | [Full Text](#)

Detalles

Resumen del estudio

insuficientes evidencias para evaluar la eficacia de los DMARD en pacientes con artritis reumatoide después de una infección por chikungunya

Serie de casos: [Joint Bone Spine 2009 Dec;76\(6\):654](#)

Detalles

- según un informe de caso, el tratamiento con colchicina mejoró los síntomas en una mujer de 69 años de edad con artralgia persistente causada por infección con chikungunya ([Open Forum Infect Dis 2016 May 30;3\(2\):ofw114 full-text](#))

Complicaciones y pronóstico

Pronóstico

Enfermedades subagudas y crónicas

- algunos pacientes presentan síntomas subagudos o crónicos
- las definiciones varían según el tiempo transcurrido desde la infección
 - los síntomas subagudos ocurren entre 10 días y 3 meses
 - los síntomas crónicos persisten > 3 meses
- se han reportado
 - síntomas articulares como
 - poliartritis distal
 - empeoramiento del dolor en articulaciones previamente dañadas
 - tenosinovitis hipertrófica, generalmente en las muñecas y tobillos
 - fenómenos vasculares como el síndrome de Raynaud
 - fatiga
 - depresión
- las tasas reportadas de síntomas persistentes oscilan entre 14% y 75%

Resumen del estudio

la prevalencia de reumatismo inflamatorio crónico puede ser de al menos 25% después de la infección con chikungunya

Revisión sistemática: [Arthritis Care Res \(Hoboken\) 2016 Dec;68\(12\):1849](#)

Detalles

Resumen del estudio

17% de prevalencia de enfermedad subaguda 30 días después de la infección por chikungunya

Estudio de cohorte: [PLoS Negl Trop Dis 2012;6\(2\):e1517](#) | [Full Text](#)

Detalles

Resumen del estudio

49% de prevalencia de síntomas crónicos 10 meses después de la infección por chikungunya

Estudio de cohorte: [Trans R Soc Trop Med Hyg 2010 Jun;104\(6\):392](#)

Detalles

Resumen del estudio:

64% de prevalencia de artralgia persistente 18 meses después de la infección por chikungunya

Estudio de cohorte: [Clin Infect Dis 2008 Aug 15;47\(4\):469](#) | [Full Text](#)

Detalles

Resumen del estudio

tasa general reportada de artralgia 60% dentro de los 3 años siguientes a la infección por chikungunya

Estudio de cohorte: [PLoS Negl Trop Dis 2013;7\(3\):e2137](#) | [Full Text](#)

Detalles

Resumen del estudio

síntomas crónicos reportados en hasta 75% de los pacientes 2 años después de la infección por chikungunya

Estudio de cohorte: [BMC Med 2011 Jan 14;9:5](#) | [Full Text](#)

Detalles

- artralgia persistente reportada en 7 (37%) de 19 viajeros que regresaron de zonas de transmisión activa 13 meses como promedio después de la infección inicial con chikungunya ([Travel Med Infect Dis 2016 Jan-Feb;14\(1\):21](#))

Resumen del estudio

edad, severidad de los síntomas articulares iniciales y títulos de IgG específica del chikungunya asociados con dolor musculoesquelético prolongado después de infección por el virus chikungunya

Ensayo aleatorizado: [Arthritis Res Ther 2013 Jan 9;15\(1\):R9](#) | [Full Text](#)

Detalles

Morbilidad y mortalidad

- morbilidad y mortalidad
 - tasa estimada de letalidad 1 por cada 1 000
 - la enfermedad puede ser más severa en las edades extremas
 - los neonatos que contraen la infección verticalmente tienen más probabilidades de presentar
 - meningoencefalitis
 - compromiso miocárdico
 - enfermedad hemorrágica
 - discapacidad a largo plazo

Resumen del estudio

se reporta un aumento de la incidencia de retraso del neurodesarrollo en niños con infección por chikungunya transmitida verticalmente

Estudio de casos y controles: [PLoS Negl Trop Dis 2014 Jul;8\(7\):e2996](#) | [Full Text](#)

Detalles

Resumen del estudio

una enfermedad subyacente y una mayor edad asociadas con un aumento del riesgo de enfermedad atípica y mortalidad en pacientes con infección por chikungunya

Estudio de cohorte: [Epidemiol Infect 2009 Apr;137\(4\):534](#)

Detalles

Resumen del estudio

mortalidad de 48,5% en pacientes con infección aguda severa por virus chikungunya

Estudio de cohorte: [Crit Care Med 2008 Sep;36\(9\):2536](#)

Detalles

Resumen del estudio

mortalidad de 16,6% en pacientes con encefalitis asociada con infección probable o posible con el virus chikungunya

Estudio de cohorte: [Neurology 2016 Jan 5;86\(1\):94](#)

Detalles

Resumen del estudio

edad $\geq$ 45 años y enfermedad articular previa asociadas con un aumento del riesgo de síntomas reumáticos persistentes en pacientes con infección por el virus chikungunya

Estudio de cohorte: [PLoS Negl Trop Dis 2009;3\(3\):e389](#) | [Full Text](#)

Detalles

Prevención y pesquisaje

Prevención

- protección contra los mosquitos
 - fundamental para prevenir la enfermedad cuando se viaja a regiones endémicas o epidémicas
 - los pacientes infectados también deben recibir instrucciones sobre cómo protegerse de los mosquitos durante la fase virémica (primera semana de la enfermedad) para evitar la propagación
 - incluso cuando los viajes a zonas endémicas se coordinan y se realizan actividades preparatorias, muchas personas no siguen las recomendaciones de protección contra los insectos (aplicación de repelente muchas veces al día) ([Am J Trop Med Hyg 2016 Jul 6;95\(1\):182EBSCOhost Full Text](#))
- la transferencia adoptiva de IgG neutralizante ofrece protección en modelos con ratones, pero no se ha ensayado en humanos ([J Infect Dis 2009 Aug](#)

[15;200\(4\):516 full-text](#)); se puede encontrar un editorial en [J Infect Dis 2009 Aug 15;200\(4\):489](#)

Inmunización

- hasta marzo de 2016 no existe una vacuna disponible o aprobada contra la enfermedad
- posibles candidatos vacunales
 - vacuna contra partículas similares a virus
 - vacunas antivirales inactivadas completas
 - vacunas vivas atenuadas
 - vacunas de ADN
 - vacunas sintéticas
 - Referencias - [Expert Rev Vaccines 2012 Sep;11\(9\):1087 full-text](#), [Pathog Dis 2016 Apr;74\(3\)](#)

Resumen del estudio

es posible que la vacuna contra el virus del chikungunya con vector del sarampión (MV-CHIK) induzca seroconversión en 50%-96% de adultos saludables

Nivel 3 de DynaMed

Ensayo aleatorizado: [Lancet 2018 Dec 22;392\(10165\):2718](#)

Detalles

Resumen del estudio

2 dosis de vacuna recombinante contra el chikungunya basada en virus del sarampión asociadas con 100% de seroconversión a los 4 meses

Nivel 3 de DynaMed

Ensayo aleatorizado: [Lancet Infect Dis 2015 May;15\(5\):519](#)

Detalles

- vacuna de partículas similares a virus chikungunya asociada con una respuesta inmunogénica en un ensayo aleatorizado a dosis escalonada con 25 adultos sanos ([Lancet 2014 Dec 6;384\(9959\):2046](#)); se puede encontrar un editorial en [Lancet 2014 Dec 6;384\(9959\):2008](#)

Resumen del estudio

vacuna de partículas similares a virus chikungunya (PS CHIKV) induce respuesta inmunológica específica a la vacuna en 99% de una muestra de adultos saludables,

Nivel 3 de DynaMed

con un aumento del riesgo de eventos adversos locales pero no sistémicos

Nivel 1 de DynaMed

Ensayo aleatorizado: [JAMA 2020 Apr 14;323\(14\):1369](#)

Detalles

Directrices y recursos

Directrices

Directrices internacionales

- directrices de la Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS / OMS) en colaboración con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) sobre preparación y respuesta ante la introducción del virus chikungunya en las Américas en [CDC 2011](#) (en inglés) o [CDC 2011](#) (en español)
- directrices de la OMS (Oficina Regional para el Sudeste de Asia) sobre
 - manejo clínico de la fiebre chikungunya en [WHO 2008 Oct PDF](#)
 - prevención y control de la fiebre chikungunya en [WHO 2009 PDF](#)
- recomendaciones y conclusiones de la Organización Mundial de la Salud / Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (OMS / NIAAD) sobre el chikungunya en las Américas en [J Infect Dis 2016 Dec 15;214\(suppl 5\):S510](#)

Directrices europeas

- directrices francesas de 2014 sobre manejo del chikungunya (presentación aguda o persistente) en [Med Mal Infect 2015 Jul;45\(7\):243](#)

Directrices de América Central y del Sur

- directrices del Ministerio de Salud Pública de la República Dominicana con el apoyo de la OPS / OMS sobre manejo clínico de la infección por el virus chikungunya en [PAHO 2014 PDF](#) (en español)

Otros recursos

- información de la Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS / OMS) sobre la fiebre chikungunya para el personal de la salud en [PAHO website](#)
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)
 - información para el personal de la salud en [CDC 2014 Mar 26](#)
 - instrucciones para el envío de las muestras en [CDC website](#)
 - formulario en línea de los CDC para el envío de las muestras en [PDF](#)

Revisiones

- revisión en [N Engl J Med 2015 Mar 26;372\(13\):1231](#), comentario en [N Engl J Med 2015 Jul 2;373\(1\):94](#)
- revisión en [Clin Infect Dis 2009 Sep 15;49\(6\):942 full-text](#)
- epidemiología

- revisión sobre epidemiología del chikungunya en las Américas en [J Infect Dis 2016 Dec 15;214\(suppl 5\):S441 full-text](#)
- revisión sobre chikungunya en Asia y Africa y su propagación a otras regiones en [J Infect Dis 2016 Dec 15;214\(suppl 5\):S436](#)
- revisión sobre vigilancia del chikungunya y el dengue durante el primer año (2014) de circulación del virus chikungunya en Puerto Rico en [J Infect Dis 2016 Dec 15;214\(suppl 5\):S475](#)
- revisión sobre propagación de los virus chikungunya y zika y políticas de control de vectores en las Américas en [Curr Opin Infect Dis 2016 Oct;29\(5\):467](#)
- revisión sobre reaparición del chikungunya en las Américas en [Emerg Infect Dis 2015 Apr;21\(4\):EBSCOhost Full Text](#)
- revisión sobre la biología y patogénesis del chikungunya en [Lancet Infect Dis 2017 Apr;17\(4\):e107](#)
- revisión sobre la patogénesis del chikungunya en [J Infect Dis 2016 Dec 15;214\(suppl 5\):S446](#)
- revisión sobre elementos virológicos del virus chikungunya que afectan su epidemiología y transmisión en [J Infect Dis 2016 Dec 15;214\(suppl 5\):S449](#)
- manifestaciones clínicas atípicas
 - revisión sobre manifestaciones atípicas de la infección con chikungunya en [Trans R Soc Trop Med Hyg 2010 Feb;104\(2\):89](#)
 - informe de caso sobre necrosis cutánea nasal en el chikungunya severo en [Clin Infect Dis 2016 Jan 1;62\(1\):78](#)
- revisión sobre el diagnóstico de laboratorio del virus chikungunya y las fuentes comerciales de las pruebas diagnósticas en [J Infect Dis 2016 Dec 15;214\(suppl 5\):S471](#)
- revisión sobre el diagnóstico de laboratorio del virus chikungunya en [Indian J Med Sci 2011 Mar;65\(3\):83EBSCOhost Full Text full-text](#)
- revisión sobre perspectivas antivirales para el virus chikungunya en [Biomed Res Int 2014;2014:631642EBSCOhost Full Text full-text](#)
- revisión sobre enfoques de tratamiento de la infección por el virus chikungunya en [Indian J Med Res 2013 Nov;138\(5\):762EBSCOhost Full Text full-text](#)
- revisión sobre perspectivas y retos en la valoración del riesgo entomológico y el control de vectores del chikungunya en [J Infect Dis 2016 Dec 15;214\(suppl 5\):S459](#)
- revisión sobre el virus chikungunya y perspectivas de una posible vacuna en [Expert Rev Vaccines 2012 Sep;11\(9\):1087 full-text](#)
- revisión sobre enfermedades emergentes transmitidas por vectores en [Am Fam Physician 2016 Oct 1;94\(7\):551EBSCOhost Full Text](#)

- revisión sobre períodos de incubación de infecciones virales transmitidas por mosquitos en [Am J Trop Med Hyg 2014 May;90\(5\):882EBSCOhost Full Text full-text](#)
- revisión sobre infección por el virus chikungunya: por qué los geriatras estadounidenses deben estar al tanto, en [J Am Geriatr Soc 2017 Nov;65\(11\):2529](#)

Búsqueda en MEDLINE

- para buscar en MEDLINE información sobre "Chikungunya" mediante búsqueda localizada (Consultas clínicas –Clinical Queries–), hacer clic en therapy, diagnosis o prognosis (terapia, diagnóstico o pronóstico)

Información a los pacientes

- folleto de la [Clínica Mayo PDF](#)
- folleto del [Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades](#)
- folletos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) para los viajeros
 - [Libro amarillo de los CDC](#)
 - [Advertencias sobre viajes de los CDC](#)

Códigos CIE

Códigos CIE-10

- A92.0 infección por el virus chikungunya

Referencias

Referencias generales utilizadas

1. Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud (OPS / OMS) en colaboración con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Preparedness and response for chikungunya virus introduction in the Americas. [CDC 2011](#) (en inglés), [CDC 2011](#) (en español)
2. Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, Mahalingam S, Heise MT. Chikungunya: a re-emerging virus. [Lancet. 2012 Feb 18;379\(9816\):662-71](#)
3. Schwartz O, Albert ML. Biology and pathogenesis of chikungunya virus. [Nat Rev Microbiol. 2010 Jul;8\(7\):491-500EBSCOhost Full Text](#)
4. Thiberville SD, Moyen N, Dupuis-Maguiraga L, et al. Chikungunya fever: epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. [Antiviral Res. 2013 Sep;99\(3\):345-70](#)
5. Morens DM, Fauci AS. Chikungunya at the Door - Déjà Vu All Over Again? [N Engl J Med. 2014 Sep 4;371\(10\):885-7 full-text](#)