

Fiebre Chikungunya

Chikungunya fever

Sergio Daniel Quintanilla Emilio Barruetos***

RESUMEN

Antecedentes: La fiebre Chikungunya es causada por un alfavirus (CHIKV) ARN perteneciente a la familia Togaviridae. Fue descrito en 1953, a partir de entonces se han presentado epidemias desde África, Asia y últimamente casos en las Antillas en América. Ante el riesgo de importación y transmisión del virus, esta entidad ha adquirido importancia, antes poco conocida en nuestro continente. La presente revisión bibliográfica tiene como objetivo la actualización de conocimientos acerca de la fiebre Chikungunya. El CHIKV es transmitido por dos vectores, *Aedes aegypti* y *albopictus*, los humanos son el reservorio principal en los periodos epidémicos. Después de 3 a 7 días de incubación, aparece la fiebre, artralgias, cefalea. Laboratorialmente, se observa trombocitopenia leve, leucopenia con linfopenia. Los individuos no infectados previamente están en riesgo de adquirir la infección y desarrollar la enfermedad, siendo los neonatos y los ancianos más propensos a desarrollar formas más graves. La transmisión de madre a hijo es frecuente en la viremia materna intraparto, y conduce a la infección. La mortalidad es baja, pero la artralgia inflamatoria con artropatía/artritis destructiva puede comprometer la calidad de vida del paciente afectado. Dada la introducción del CHIKV en la Región, la detección oportuna, una respuesta apropiada y rápida, son necesarias para minimizar el riesgo de importación y transmisión del CHIKV.

PALABRAS CLAVE

Alphavirus, Fiebre Chikungunya, Virus Chikungunya.

ABSTRACTS

The Chikungunya fever is caused by an RNA alphavirus (CHIKV) that belongs to the Togaviridae family- which was described in 1953. Since then, there have been epidemics in Africa, Asia and more recently in the West Indies. Due to the high risk of importation and transmission of the virus, the disease has become important. This literature review aims to update knowledge about the Chikungunya fever. It is transmitted by two vectors, *Aedes aegypti* and *albopictus*. Humans are the main reservoir in epidemic periods. After 3 to 7 days of incubation, fever, arthralgias, headache occurs. Mild thrombocytopenia, leucopenia with lymphopenia is observed in blood tests. The previously infected individuals are at risk of becoming infected and developing the disease, and infants and elderly patients are most likely to develop more severe forms. Transmission from mother to child is common in maternal intrapartum viremia, and leads to infection. Mortality is low, but the inflammatory arthropathy arthralgia / destructive arthritis can compromise the quality of life of patients affected. Given the introduction of CHIKV in the region, early detection, proper and prompt response are necessary to minimize the risk of importation and transmission of CHIKV.

KEY WORDS

Alphavirus, Chikungunya fever, Chikungunya Virus.

INTRODUCCIÓN

La fiebre Chikungunya es una enfermedad emergente, causada por el virus de Chikungunya (CHIKV), y transmitida al ser humano por la picadura del mosquito *Aedes Aegypti*. El CHIKV es un alfavirus ARN perteneciente a la familia Togaviridae. ⁽¹⁾ El genoma es una molécula de una sola cadena de ARN de polaridad positiva,

*Médico Residente de Tercer año. Postgrado Pediatría. Universidad Nacional Autónoma de Honduras en el Valle de Sula. UNAH-VS.

**Médico Infectólogo. Departamento Medicina Interna, Hospital Mario Catarino Rivas. HNMCR

Dirigir correspondencia a: dr.sergioquintanilla@hotmail.com

Recibido: 10/Dic/2014 Aprobado: 22/Jun/2014

que codifica cuatro no estructural (nsP1-4) y tres proteínas estructurales (C, E1, E2). La replicación viral se inicia por la unión de la envoltura viral bajo la fusión de membranas mediada por pH y la entrega de la nucleocápside viral en el citoplasma.⁽²⁾

Aislado primero por Ross en 1953 durante una epidemia en Tanganyika (más tarde Tanzania); su nombre Chikungunya (dialecto del pueblo Makonde) deriva la actitud particular de pacientes. Significa "caminar encorvado".

Las epidemias de CHIKV han mostrado históricamente una presentación cíclica, con periodos interepidémicos que oscilan entre 4 y 30 años. Desde el año 2004, el CHIKV ha expandido su distribución geográfica mundial, provocando epidemias sostenidas de magnitud sin precedentes en Asia y África, donde algunas zonas se consideran endémicas para esta enfermedad. Las tasas de ataque en las comunidades afectadas por epidemias recientes oscilaron entre 38% - 63%. Entre el 3% y el 28% de la población tienen infecciones asintomáticas, lo que contribuye a la diseminación de la enfermedad en la población susceptible.^(3,4)

EPIDEMIOLOGIA

En los años 1770 se reportaron epidemias de fiebre, rash y artritis semejantes a Chikungunya. Sin embargo, el virus no se aisló en suero humano y en mosquitos hasta que ocurrió una epidemia en Tanzania en 1952–1953⁽¹⁾ Posteriormente ocurrieron brotes en África y Asia que afectaron principalmente a comunidades pequeñas o rurales.⁽⁵⁾ La epidemia se propagó desde las islas del Océano Indico hasta la India, donde ocurrieron grandes brotes en 2006.⁽⁶⁾ Entre el año 2006 y 2010 se detectaron casos confirmados de CHIKV en viajeros que regresaban a los Estados Unidos.^(7,8) También ha habido casos importados de CHIKV en los territorios franceses de las Américas desde 2006, Martinica, en Guadalupe, y en Guyana. Ninguno de los casos relacionados con viajes ocasionó transmisión local, pero estos casos docu-

mentan un riesgo continuo de introducción y posible transmisión sostenida del CHIKV en las Américas. La preocupación por la propagación del CHIKV alcanzó su punto máximo en el 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 2010 también se identificaron casos importados en Taiwán, Francia y Estados Unidos. Recientemente, han ocurrido casos autóctonos en El Salvador.⁽⁹⁾ Considerando la capacidad de CHIKV a surgir, reemerger, y capacidad de extenderse rápidamente en las zonas nuevas, el seguimiento y la preparación para su identificación continúa siendo una prioridad.^(10,11)

VECTORES

Existen dos vectores principales para el CHIKV: *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*. Ambas especies de mosquitos están ampliamente distribuidas en los trópicos y *Aedes 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.⁽¹²⁻¹⁴⁾

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, entre ellos primates, roedores, aves y algunos mamíferos pequeños.⁽³⁾

PERÍODOS 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).^(2,3) Ver figura No. 1

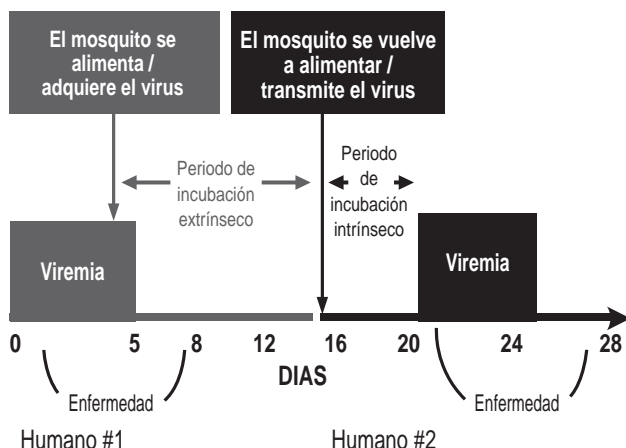


Figura No. 1. Períodos de incubación extrínseco e intrínseco del virus Chikungunya.

Fuente: OPS, CDC. Virus chikungunya. 2011.⁽³⁾

PRESENTACIÓN CLÍNICA

En epidemias anteriores en África y Asia, la enfermedad se caracterizó después de 4 a 7 días de incubación por fiebre alta de repentina aparición, articular y muscular dolor incapacitante, el dolor de cabeza, una erupción cutánea maculopapular y síntomas gastrointestinales. Sin embargo, no todos los individuos infectados desarrollarán síntomas. Estudios serológicos indican que entre el 3% y el 28% de las personas con anticuerpos para el CHIKV tienen infecciones asintomáticas. Los individuos con infección aguda, sin 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 virus 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.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Otros signos y síntomas pueden incluir cefalea, dolor de espalda difuso, mialgias, náuseas, vómitos, poliartritis, rash y conjuntivitis.^(4,15)

FASE AGUDA

La fase aguda dura entre 3 y 10 días. La fiebre generalmente dura entre unos días y una semana. Los síntomas articulares generalmente son simétricos y ocurren con más frecuencia en manos y pies, pero también pueden afectar

articulaciones más proximales. El rash aparece generalmente entre 2 a 5 días después del inicio de la fiebre en aproximadamente la mitad de los pacientes.

Aunque la mayoría de las infecciones se manifiestan con fiebre y artralgias, también pueden ocurrir manifestaciones atípicas, las cuales pueden deberse a efectos directos del virus, la respuesta inmunológica frente al virus, o la toxicidad de los medicamentos.^(8,16)

ENFERMEDAD SUBAGUDA Y CRÓNICA

Después de los primeros 10 días, hay un período asintomático, posteriormente se puede observar la reaparición de los síntomas, y presentar síntomas reumáticos como poliartritis distal, exacerbación del dolor en articulaciones así como huesos previamente lesionados, además tenosinovitis hipertrófica subaguda en muñecas y tobillos. Estos síntomas son más comunes 2 o 3 meses después del inicio de la enfermedad. Algunos pacientes también pueden desarrollar trastornos vasculares periféricos transitorios, tales como el síndrome de Raynaud. 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.^(3,16)

LABORATORIO

Los hallazgos de laboratorio frecuentes pueden incluir ligera trombocitopenia (no menor de 100.000/mm³) en el 10-39% de los pacientes, además linfopenia y pruebas de función hepática elevadas. La velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva están generalmente elevadas.^(3,17)

SUSCEPTIBILIDAD

Todos los individuos no infectados previamente con el CHIKV (individuos inmunológicamente vírgenes) están en riesgo de adquirir la infec-

ción y desarrollar la enfermedad. Se cree que una vez expuestos al CHIKV, los individuos desarrollan inmunidad prolongada que los protege contra la reinfección.⁽¹⁷⁾

GRUPOS DE RIESGO

Se considera que la presentación clínica varía con la edad, siendo los 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.⁽³⁾

TRANSMISIÓN PERINATAL

La transmisión de madre a hijo del CHIKV es frecuente en el contexto de viremia materna intraparto, y conduce a la infección. En el periodo intraparto, la tasa de transmisión vertical puede alcanzar un 49%.^(18,19) Los niños generalmente nacen asintomáticos y luego desarrollan fiebre, dolor, rash y edema periférico; también pueden desarrollar enfermedad neurológica (meningoencefalitis, lesiones de la sustancia blanca, edema cerebral y hemorragia intracranéa), manifestaciones hemorrágicas y enfermedad del miocardio.⁽²⁰⁻²²⁾

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de CHIK se utilizan 3 tipos principales de pruebas:

- Aislamiento viral (< de 8 días)
- Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR): para la detección del ARN del CHIKV
- Serología: 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.^(3,4,17) Ver tabla 1

La típica viremia y la respuesta inmune en humanos, la podemos observar en la Figura No 2.

Tabla No. 1. Resultados típicos de las muestras analizadas en distintos momentos después de la infección con CHIKV.

Días desde el inicio de la enfermedad	Pruebas virológicas	Pruebas serológicas
Día 1-3	RT-PCR = Positivo Aislamiento = Positivo	IgM = Negativo PRNT = Negativo
Día 4-8	RT-PCR = Positivo Aislamiento = Negativo	IgM = Positivo PRNT = Negativo
>Día 8	RT-PCR = Negativo Aislamiento = Negativo	IgM = Positivo PRNT = Positivo

Fuente: OPS, CDC. Virus chikungunya. 2011.⁽³⁾

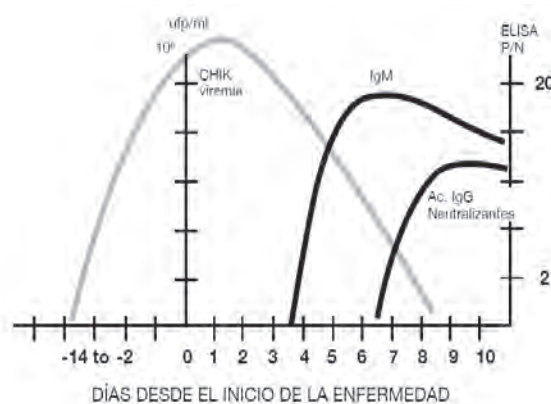


Figura No. 2. Viremia y respuesta inmune después de la infección por CHIKV.

Fuente: OPS, CDC. Virus chikungunya. 2011.⁽³⁾

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

La fiebre, con o sin artralgias, es una manifestación atribuible a muchas otras enfermedades. La fiebre Chikungunya (CHIK) puede presentarse de forma atípica o coexistir con otras enfermedades infecciosas. Debido a la alta prevalencia del dengue en nuestra región, es importante distinguir 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 menor; además, el rash maculopapular también es más frecuente que en el dengue; también el dolor es más intenso y localizado en las articulaciones y tendones en la CHIK que en el dengue. A diferencia del dengue, se ha obser-

vado trombocitopenia leve, leucopenia con linfopenia.⁽²²⁻²⁵⁾

PRONÓSTICO

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 reumatoide o psoriásica. Si bien su mortalidad es baja, el impacto en la calidad de vida del

paciente y el impacto social en los sistemas de salud y laboral son de importante relevancia.⁽²⁶⁻³⁰⁾

CONCLUSIÓN

Debido a la introducción del CHIKV en la Región, donde la población es altamente susceptible a una epidemia, es esencial la preparación anticipada. La detección oportuna de casos, una respuesta apropiada y rápida, con la participación activa de todos los sectores de la sociedad, serán necesarias para minimizar el riesgo de importación y transmisión sostenida del CHIKV.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haas H, Robin S, Ramful D, Houdon L, Mino-dier P, Gérardin P. Chikungunya virus infections in children. Archives de Pediatrie: Organe Officiel de la Societe Francaise de Pediatrie. [Revista en internet] 2009 [Citado 12 diciembre 2014]; 16 Suppl 2:S72-9. DOI: 10.1016/S0929-693X(09)75305-9. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/MED/19836680>.
2. Caglioti C, Lalle E, Castilletti C, Carletti F, Capobianchi MR, Bordi L. Chikungunya virus infection: an overview. New Microbiologica. 2013; 36:211-227.
3. OPS, CDC. Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus chikungunya en las Américas. Washington: NLM; 2011. Disponible en: http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/CHIKV_Spanish.pdf.
4. Ministerio de Salud Pública. Guía de manejo clínico para la infección por el virus chikungunya (CHIKV). Santo Domingo, República Dominicana: SVG Print & Tech; 2014.
5. Beesoon S, Funkhouser E, Kotea N, Spielman A, Robich RM. Chikungunya Fever, Mauritius, 2006. Emerg Infect Dis. [Revista en internet] 2008 [Citado 12 noviembre 2014]; 14(2): 337–338. doi: 10.3201/eid1402.071024. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2630048/>.
6. Peyrefitte CN, Rousset D, Pastorino BAM, Pouillot R, Bessaud M, Fabienne Tock F, et al. Chikungunya Virus, Cameroon, 2006. Emerg Infect Dis. [Revista en internet] 2007 [Citado, 15 noviembre 2014]; 13(5): 768–771. doi: 10.3201/eid1305.061500. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2738435/>.
7. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Panella AJ, Velez JO, Lambert AJ et al. Chikungunya Virus in US Travelers Returning from India, 2006. Emerg Infect Dis. [Revista en internet] 2007 [Citado 20 noviembre 2014]; 13(5). DOI: 10.3201/eid1305.070015. Disponible en: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/13/5/07-0015_article.
8. Renault P, Solet JL, Sissoko D, Balleydier E, Larrieu S, Filleul L, et al. A major epidemic of chikungunya virus infection on Reunion Island, France, 2005-2006. Am J Trop Med Hyg. [Revista en internet] 2007 [Citado 12 noviembre 2014]; 77(4):727-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17978079>.

9. Montero A. Fiebre chikungunya, una nueva amenaza global. *Med Clin (Barc)*. [Revista en internet] 2014 [Citado 18 noviembre 2014]; xx(x):xxx-xxx <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.05.031>.
10. Roth A, Hoy D, Horwood PF, Ropa B, Hancock T, Guillaumot L, et al. Preparedness for threat of chikungunya in the Pacific. *Emerg Infect Dis*. [Revista en internet] 2014 [Citado 23 noviembre 2014]; 20(8) Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2008.130696>.
11. Sourisseau M, Schilte C, Casartelli N, Trouillet C, Guivel-Benhassine F, Rudnicka D, et al. Characterization of Reemerging Chikungunya Virus. *PLoS Pathog*. [Revista en internet] 2007 [Citado 21 noviembre 2014]; 3(6): e89. doi:10.1371/journal.ppat.0030089. Disponible en: <http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.0030089>.
12. Reiskind MH, Pesko K, Westbrook CJ, Mores CN. Susceptibility of Florida mosquitoes to infection with chikungunya virus. *Am J Trop Med Hyg*. [Revista en internet] 2008 [Citado, 20 noviembre 2014]; 78(3):422-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18337338>.
13. Dubrulle M, Mousson L, Moutailler S, Vazeille M, Failloux AB. Chikungunya Virus and Aedes Mosquitoes: Saliva Is Infectious as soon as Two Days after Oral Infection. *PLoS ONE*. [Revista en internet] 2009 [Citado, 17 noviembre 2014]; 4(6), e5895. doi:10.1371/journal.pone.0005895. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2690823/>.
14. Nuckols JT, Ziegler SA, Huang YJS, McAuley AJ, Vanlandingham DL, Klowden MJ, et al. Infection of Aedes albopictus with Chikungunya Virus Rectally Administered by Enema. *Vector Borne Zoonotic Dis*. [Revista en internet] 2013 [Citado 23 noviembre 2014]; 13(2), 103-110. doi:10.1089/vbz.2012.1013. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3564464/>.
15. Taubitz W, Cramer JP, Kapaun A, Pfeffer M, Drosten Ch, Dobler G, et al. Chikungunya Fever in Travelers: Clinical Presentation and Course. *Clinical Infectious Diseases*. [Revista en internet] 2007 [Citado 23 noviembre 2014]; 45: e1-e4. Disponible en: cid.oxfordjournals.org/content/45/1/e1.full.
16. Gérardin P, Barau G, Michault A, Bintner M, Randrianaivo H, Choker G, et al. Multidisciplinary Prospective Study of Mother-to-Child Chikungunya Virus Infections on the Island of La Réunion. *PLoS Med*. [Revista en internet] 2008 [Citado, 12 de noviembre 2014]; 5(3): e60. doi:10.1371/journal.pmed.0050060. <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0050060>.
17. Thiberville SD, Moyen N, Maguiraga LD, Nougairede A, Gould EA, Roques P, et al. Chikungunya fever: Epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Research*. [Revista en internet] 2013 [Citado 22 noviembre 2014]; 99:345-370. doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.06.009. Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/chikungunya/art3.pdf>.
18. Fritel X, Rollot O, Gérardin P, Gaüzère BA, Bideault J, Lagarde L, et al. Chikungunya Virus Infection during Pregnancy, Réunion, France, 2006. *Emerging Infectious Diseases*. [Revista en internet] 2010 [Citado 01 diciembre 2014]; 16(3), 418-425. doi:10.3201/eid1604.091403. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3322036/>.
19. Touret Y, Randrianaivo H, Michault A, Schuffenecker I, Kauffmann E, Lenglet, et al. Transmission materno-foetale précoce du virus Chikungunya. *Presse Med*. 2006; 35: 1656-8.
20. Watanaveeradej V, Endy TP, Simasathien S, Kerdpanich A, Polprasert N, Aree C, et al. Transplacental Chikungunya Virus Antibody Kinetics, Thailand. *Emerging Infectious Diseases*. [Revista en internet]

- 2006[Citado 19 noviembre 2014]; 12(11), 1770–1772. doi:10.3201/eid1211.050560. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3372326/>.
21. Ernould S, Walters H, Alessandri JL, Llanas B, Jaffar MC, Robin S, et al. Chikungunya in paediatrics: Epidemic of 2005–2006 in Saint-Denis, Reunion Island. *Archives de pédiatrie*. [Revista en internet] 2008[Citado, 14 noviembre 2014]; 15(3):253-262. Doi: 10.1016/j.arcped.2007.10.019. Disponible en: <http://www.em-consulte.com/en/article/139915>.
 22. Laoprasopwattana K, Kaewjungwad L, Jarumanokul R, Geater A. Differential diagnosis of Chikungunya, dengue viral infection and other acute febrile illnesses in children. *Pediatr Infect Dis J*. [Revista en internet] 2012 [Citado 23 noviembre 2014]; 31(5):459-63. doi: 10.1097/INF.0b013e31824bb06d.
 23. Lee YS, Quek SC, Koay ES, Tang JW. Chikungunya mimicking atypical Kawasaki disease in an infant. *Pediatr Infect Dis J*. [Revista en internet] 2010 [Citado 24 noviembre 2014]; 29(3):275-7. doi: 10.1097/INF.0b013e3181bce34d. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19935121>.
 24. Mohd Zim MA, Sam IC, Omar SF, Chan YF, AbuBakar S, Kamarulzaman A. Chikungunya infection in Malaysia: comparison with dengue infection in adults and predictors of persistent arthralgia. *Journal of Clinical Virology: the Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. [Revista en internet] 2013 [Citado 25 noviembre 2014]; 56(2):141-145. DOI: 10.1016/j.jcv.2012.10.019. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/MED/23201456>.
 25. Wattal Ch, Goel N. Infectious Disease Emergencies in Returning Travelers. *Med Clin N Am*. [Revista en internet] 2012[Citado 14 noviembre 2014]; 96: 1225–1255. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2012.08.004>.
 26. Chaaithanya IK, Muruganandam N, Raghuraj U, Sugunan AP, Rajesh R, Anwesh M, et al. Chronic inflammatory arthritis with persisting bony erosions in patients following chikungunya infection. *The Indian Journal of Medical Research*. [Revista en internet] 2014[Citado 18 noviembre 2014]; 140(1), 142–145. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4181148/>.
 27. Paul BJ, Pannarkady G, Moni SP, Thachil EJ. Clinical profile and long-term sequelae of Chikungunya fever. *Indian Journal of rheumatology*. [Revista en internet] 2011[Citado 19 noviembre 2014]; 6(suppl):12-19. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0973-3698\(11\)60024-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0973-3698(11)60024-1). Disponible en: [http://www.indianjrheumatol.com/article/S0973-3698\(11\)60024-1/abstract](http://www.indianjrheumatol.com/article/S0973-3698(11)60024-1/abstract).
 28. Moro ML, Grilli E, Corvetta A, Silvi G, Angelini R, Mascella F, et al. Long-term chikungunya infection clinical manifestations after an outbreak in Italy: a prognostic cohort study. *J Infect*. [Revista en internet] 2012 [Citado 17 noviembre 2014]; 65(2):165-72. doi: 10.1016/j.jinf.2012.04.005. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22522292>
 29. Ali Ou Alla S, Combe B. Arthritis after infection with Chikungunya virus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. [Revista en internet] 2011 [Citado 24 noviembre 2014]; 25(3):337-46. doi: 10.1016/j.berh.2011.03.005. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22100284>
 30. Centro para el Control de Enfermedades. CDC. [Internet]. Atlanta: Chikungunya virus. [Actualizado 07 mayo 2014; consultado 13 noviembre 2014]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/chikungunya/index.html>.