



Chikungunya, enfermedad emergente en América Latina. Descripción de los primeros casos en Chile

Cecilia Perret¹, Cecilia Vizcaya¹, Thomas Weitzel²,
Reinaldo Rosas³, Jeannette Dabanch³ y Constanza Martínez⁴

Chikungunya, emerging disease in Latin America. Description of the first cases in Chile

Background: Chikungunya (CHIK) was introduced in The Americas in 2013, spreading rapidly. In 2014, the first imported case was diagnosed in Chile. **Aim:** To identify patients with clinical suspicion of CHIK and describe their clinical and laboratory characteristics. **Patients and Methods:** Patients with suspected CHIK were enrolled. All were confirmed by PCR, IgM or IgG CHIK. A structured survey was applied, which included demographic questions, travel characteristics, clinical manifestations, and laboratory results. **Results:** 21 patients were enrolled and CHIK was confirmed in 16, who were further analyzed; 12 were female (75%), average age 39 years (27-52). The Caribbean and South America were the most frequent sites of exposure. In 63%, the initial symptom was arthralgia. Most frequent symptoms were myalgias, malaise (both 100%), fever, and polyarthralgia (both 94%). The median duration of arthralgias was 90 days (3-262); in 53% arthralgias lasted ≥ 3 months. Main joints involved were ankles, hands, and wrists; 87% reported invalidating pain. Arthritis lasted longer in men than in women ($p < 0.001$). 38% of patients presented lymphopenia and one patient mild thrombocytopenia. Two patients required hospitalization, one with severe headaches, the other with acute pyelonephritis. **Conclusions:** Chikungunya should be suspected in returning travelers presenting with fever and severe polyarthralgia. Travelers to endemic areas should apply prevention measures to avoid mosquito bites.

Key words: Chikungunya; Chile; arthropathy; clinical cases; travel medicine; arthralgia.

Palabras clave: Chikungunya; Chile; artropatía; serie clínica; medicina del viajero; artralgia.

¹Pontificia Universidad Católica de Chile. Escuela de Medicina, Departamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Pediátricas.

²Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo. Laboratorio Clínico.

³Hospital Militar, Santiago.

⁴Pontificia Universidad Católica de Chile. Laboratorio de Infectología y Virología Molecular.

Los autores declaran ausencia de conflictos de interés.

Financiamiento: Concurso investigación docentes 2014. División de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido: 26 de diciembre de 2017

Aceptado: 25 de mayo de 2018

Correspondencia a:

Cecilia Perret Pérez
cperret@uc.cl

Introducción

Las enfermedades infecciosas tropicales, especialmente aquellas transmitidas por vectores, afectan principalmente a la población chilena de viajeros internacionales. De los viajeros que consultan por alguna morbilidad a un centro de Medicina Tropical luego de su regreso, la enfermedad febril sistémica representa 23% de los diagnósticos, siendo malaria y dengue (DEN) la causas más frecuentes. Dengue representa la primera causa en los viajeros que regresan del Sudeste Asiático y América Latina¹. En el Centro de Medicina del Viajero de la red de salud UC-CHRISTUS, las consultas por enfermedad febril sistémica representan 24% y comparten el primer lugar junto con las causas dermatológicas. Para nuestra población de viajeros, 54% de las consultas por fiebre corresponden a DEN, adquirida principalmente en Brasil, durante los meses estivales (Perret C., datos no publicados). De acuerdo a cifras del Servicio Nacional de Turismo (SERNATUR), más de 80% de los turistas chilenos viajan dentro de América, principalmente América del Sur y Central³, región con presencia de *Aedes aegypti*, en todos sus territorios. Un análisis de consultas

pre-viajes en Santiago mostró que 92% de los viajeros visitaron zonas con riesgo de adquirir infecciones por arbovirus, 33% en países de Latinoamérica y el Caribe³.

El principal vector de dengue en Las Américas, es el mosquito hembra *A. aegypti* y en Asia y Oceanía *Aedes albopictus*⁴. Este mosquito es extremadamente ubicuo, incluyendo grandes ciudades, y su control y erradicación ha sido prácticamente imposible dada las condiciones de expansión de las ciudades en América registrándose un aumento progresivo de los casos de dengue, dengue grave y mortalidad⁵. En Chile está presente en Rapa Nui desde el año 2000 y en el año 2016 se documentó su presencia en la ciudad de Arica, al extremo norte del país.

En el año 2002 se diagnosticó por primera vez un brote de dengue en Rapa Nui ocasionado por DEN-1, el que persiste hasta el día de hoy, manifestándose por pequeños brotes ocasionales⁶. Así entonces, la presencia de este vector condiciona, en cualquier zona geográfica, un riesgo elevado de introducción de enfermedades que lo comparten, como es el caso de fiebre amarilla, chikungunya (CHIK) y Zika. Es así, como a fines de 2013 se identificó por primera vez la circulación autóctona de chikungunya en el continente Americano, en St. Martin, Bahamas⁷. El



virus chikungunya es un arbovirus del género *alfavirus*, pertenece a la familia *Togaviridae*, y el clade circulante e introducido en el continente americano es el Asiático. Desde ese entonces hasta ahora, se ha diseminado a prácticamente todos los territorios de América Latina que cuentan con la presencia del mosquito con más de dos millones de casos y más de 400 muertes⁸. En Chile, en abril de 2014, se detectó el primer caso importado desde República Dominicana, notificándose en ese año 19 casos, todos importados⁹. Dada la sobreposición geográfica de esta enfermedad con el dengue por el hecho de compartir el mismo vector y su similitud en el cuadro clínico, la diferenciación sólo puede hacerse mediante diagnóstico de laboratorio.

El cuadro clínico de CHIK se ha dividido en tres etapas; aguda, con las manifestaciones que ocurren en las primera tres semanas de evolución, post-aguda entre uno y tres meses y crónica con presencia de síntomas por un tiempo mayor de tres meses de evolución¹⁰.

Considerando la presencia del vector en territorio chileno y la necesidad de diagnosticar a viajeros con CHIK, se incorporaron, a comienzos de 2014 en el laboratorio de virología de la Red de salud UC-CHRISTUS, los métodos de diagnóstico específicos mediante reacción de polimerasa en cadena (RPC) y serología IgM e IgG. Existiendo disponibilidad de diagnóstico de CHIK nos propusimos identificar a casos chilenos sospechosos de esta infección para describir sus características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio, y de esta forma contribuir al conocimiento de esta enfermedad emergente en América y eventualmente en nuestro país.

Metodología

Se realizó un estudio transversal con enrolamiento prospectivo, descriptivo, entre julio de 2014 y julio de 2015, donde pacientes con sospecha clínica de CHIK consultantes a infectólogos de la red de salud UC-CHRISTUS y Hospital Militar fueron incorporados para participar, previa firma de consentimiento informado o mediante consentimiento telefónico. Este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

A los pacientes reclutados sospechosos se les realizó, dependiendo del tiempo de evolución de los síntomas, RPC de DENV y CHIKV, IgM/IgG CHIKV e IgM/IgG DENV. Los exámenes fueron procesados en el laboratorio de Infectología y Virología Molecular de la red de salud UC-CHRISTUS. La determinación de RPC de dengue fue hecha con un *kit* comercial TibMol Biol® (Roche, Basilea, Suiza). La RPC de CHIKV era *in house* con los partidores entregados por el CDC para su uso comercial. La serología de DENV se realizó utilizando *kit* ELISA Dengue Virus

IgM Capture DxSelect™ (Focus, California, E.U.A.) y para CHIKV se relizó con *kit* de IFI Chikungunya virus (CHIKV) IF 293a-1010 (Euroimmun, Lübeck, Alemania). Los pacientes que resultaron positivos para CHIK completaron una encuesta, con preguntas demográficas, del viaje y manifestaciones clínicas, enviada por correo electrónico. A los médicos tratantes se les envió también una encuesta para completar características clínicas y de laboratorio, así como evolución de los pacientes. Todos los pacientes que señalaron persistencia de los síntomas al momento de devolver la encuesta fueron contactados telefónicamente hasta la resolución de los síntomas.

Para el análisis se utilizó MS Excel 2013. El análisis estadístico para variables continuas se realizó con t student y variables no continuas con χ^2 . Se estableció como estadísticamente significativo valores $p < 0,05$.

Resultados

Se enrolaron 21 pacientes, 16 pacientes resultaron positivos para CHIKV, dos pacientes positivos para DENV y tres pacientes negativos para ambos virus.

El análisis a continuación corresponde sólo a los pacientes con diagnóstico confirmado de CHIK. Todos los casos fueron importados. De los 16 pacientes, 12 fueron mujeres (75%), la edad promedio fue de 39 años (27-52 años).

El sitio de exposición fue América Latina en 13 pacientes (81%); seis en Sudamérica, seis en Caribe y uno en Centroamérica. Un paciente lo adquirió en el Sudeste asiático y dos pacientes en la Polinesia Francesa.

La razón del viaje fue turismo en 10 de ellos, en tres fue trabajo, en dos visita a familiares y en uno voluntariado.

Cinco pacientes tuvieron consejería pre-viaje y seis (38%) usaron repelente en forma adecuada, con concentración de N, n-dietil-m-toluamida (DEET) > 30% en cuatro de ellos.

La duración del viaje fue en promedio 57 días, mediana 10 días (5-297 días).

Los síntomas comenzaron durante el viaje en nueve pacientes (56%), con una mediana de cinco días y promedio 22 días antes del regreso. En este subgrupo de pacientes la duración promedio de su viaje fue de 105 días (7-297 días) con una mediana de 59 días. En siete pacientes (44%), los síntomas aparecieron luego del retorno, con un promedio de 2,5 días posterior al regreso. En este subgrupo de pacientes la duración del viaje fue en promedio ocho días (5-16 días).

La poliartralgia fue el síntoma inicial en 10 pacientes (63%), mientras que sólo dos pacientes comenzaron con fiebre. Todos los pacientes presentaron malestar general y mialgias; artralgias y fiebre se presentaron en 15 pacientes (94%). El 75% presentó artritis y 63% exantema (Tabla 1). La temperatura máxima fue 39°C en promedio (37-



40°C) y 10 pacientes (63%) presentaron temperaturas sobre 39°C. Los pacientes con artralgias presentaron, en promedio, compromiso de siete articulaciones (3-10 articulaciones). Las articulaciones más frecuentemente comprometidas fueron tobillos, articulaciones de las manos y muñecas (93%) (Figura 1). En 13 (87%) de los 15 pacientes con compromiso articular, el dolor fue invalidante, con impotencia funcional. La intensidad promedio del dolor fue 8, en una escala de 1 a 10 según autoreporte. El 63% tuvo intensidad del dolor mayor o igual a 8. El promedio de duración de las artralgias fue de 93 días (3-262 días); en 11 pacientes (73%) la duración fue mayor a 30 días, definido como evolución post-aguda, con un promedio de 124 días y en ocho (53%), las artralgias duraron más de tres meses (evolución crónica). La duración promedio de la artritis fue 22 días. No se encontró diferencia significativa en la duración de las artralgias al analizarla por grupo etario ni por género, así como tampoco se encontró diferencia de riesgo de presentar artritis en los > 40 años. La duración promedio de la artritis en mujeres fue 13,2 días y en hombres fue 49,3 días ($p < 0,001$).

El exantema se presentó, en promedio 2,4 días después de iniciado los síntomas, con duración de cuatro días en promedio, resolviéndose completamente en todos ellos. Fue máculo-papular y en ocho (80%) pacientes fue pruriginoso.

Tabla 1. Frecuencia de síntomas y su duración en 16 pacientes con chikungunya

Síntoma	n n = 16	%	Duración	
			Promedio (días)	Rango (días)
Malestar	16	100	8	0-56
Mialgias	16	100	6	1-180
Poliartralgias	15	94	93	3-262
> 30 días	11	73	114	68-262
>90 días	8	53	151	90-262
Fiebre	15	94	4	1-11
Cefalea	13	81	3	0-11
Anorexia	12	75	7	1-15
Artritis	12	75	22	1-146
Exantema	10	63	4	1-16
Pruriginoso	8	80		
Dolor ocular	8	50	4	1-11
Náuseas	7	44	4	1-11
Vómitos	4	25	3	0-11
Diarrea	2	13	9	5-13
Astenia	1	6	27	
Parestesias manos	1	6	7	
Disgeusia metálico	1	6	14	

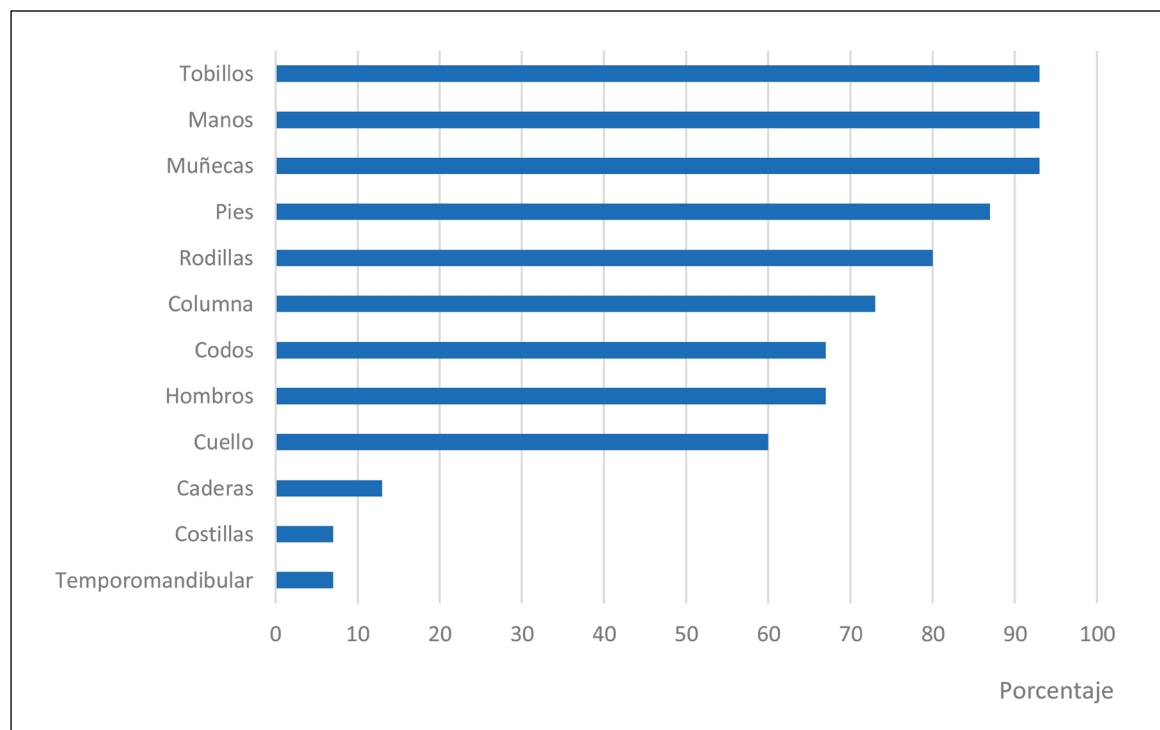


Figura 1. Frecuencia de articulaciones comprometidas en 15 pacientes con chikungunya que presentaron poliartalgias.



Tabla 2. Resultado de exámenes de laboratorio general en 10 pacientes con chikungunya en fase aguda

Examen	Valor promedio (%)	Rango
Hematocrito (%)	39,9	34-43,7
Leucocitos/mm ³	5.888	2.900-15.800
RAN/mm ³ (% promedio)	4.363 (68)	1.885-12.640
RAL/mm ³ (% promedio)	1.015 (20)	399-1.748
Recuento de plaquetas/mm ³	192.700	125.000-248.000
VHS mm/h	16	2-41
Proteína C reactiva mg/dL	1,45	0,06-3,53
SGOT U/L	27	9-63
SGPT U/L	23,8	13-37
Fosfatasa alcalina U/L	126	37-116
LDH mmol/L	306	205-583

En el laboratorio general, el valor promedio de leucocitos fue 5.888/mm³ (2.900-15.800), encontrándose seis pacientes (38%) con recuento absoluto de linfocitos < 1.000/mm³ definido como linfopenia. El recuento de plaquetas fue, en promedio, 192.700/mm³ (125.000-248.000) y un paciente con recuento < 150.000/mm³. Los valores de VHS y proteína C reactiva estuvieron en rangos normales y sólo un paciente presentó una mínima elevación de transaminasas hepáticas (Tabla 2).

Un paciente se diagnosticó mediante RPC tomada al quinto día de síntomas. Doce pacientes se diagnosticaron por IgM tomada, en promedio, tras 14 días al inicio de los síntomas, moda cinco días (3-167 días). Dos pacientes tuvieron IgM negativa; en uno la muestra fue tomada tres días luego del inicio de los síntomas, repitiéndose al día 5 con resultado positivo. Al segundo paciente se tomó la IgM al sexto mes de iniciarse los síntomas. Tres pacientes fueron diagnosticados mediante IgG dado que la consulta fue en promedio seis meses luego del inicio de los síntomas (76-478 días). En seis pacientes con IgM CHIKV positiva, se les realizó IgM dengue, siendo negativa en todos ellos.

En 12 pacientes se presentaron complicaciones. Diez presentaron artralgias prolongadas por un período mayor a un mes, con una duración promedio de 108 días (28-240 días) y dos de ellos permanecieron con artralgias por 70 y 180 días, respectivamente. Tres pacientes presentaron artritis por más de tres semanas (21 a 60 días). Dos pacientes requirieron hospitalización: una paciente con lupus eritematoso sistémico presentó hepatitis leve y pielonefritis aguda. La otra paciente se hospitalizó por sospecha de encefalitis dada la presencia de cefalea y vómitos profusos, pero fue descartada. Todos los pacientes se recuperaron satisfactoriamente.

Discusión

La mayoría de nuestros pacientes adquirió la enfermedad dentro del continente americano, especialmente Sudamérica, sitio frecuente de destino de los turistas chilenos y que durante el período del estudio se encontraba en pleno brote de CHIK^{11,12}. Chikungunya tiene un período de incubación corto, entre uno y 14 días, con un promedio de cuatro a siete días. En nuestros pacientes es difícil calcular el período de incubación porque la exposición, en la mayoría de ellos fue prolongada, más allá del período de incubación máximo. Sin embargo, si consideramos aquellos pacientes, cuyos síntomas aparecieron, en promedio, dos días posteriores al regreso del viaje, y cuyo período de exposición fue < 10 días, podemos decir que efectivamente el período de incubación suele ser menor a 10 días y, al igual que DEN y Zika, los síntomas se presentarán al final del viaje o muy cercano al retorno dependiendo de su duración, pudiendo descartarse el diagnóstico cuando la aparición de los síntomas supera las dos semanas desde el regreso.

Se confirmó CHIK en 76% de nuestra serie de pacientes con sospecha clínica. La alta tasa de certeza se debió probablemente a que los pacientes fueron diagnosticados por infectólogos, con conocimiento de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. En este contexto, esta muestra podría tener un sesgo de selección al enrolar a aquellos pacientes con los síntomas más característicos. La frecuencia de los distintos síntomas podría variar según la forma de seleccionar los pacientes. Este estudio, dado su diseño, no pretende definir todo el espectro de las manifestaciones clínicas que puede tener CHIK sino describir aquellas más características que permitan al médico diagnosticar clínicamente, con alta probabilidad, a un paciente sospechoso.

En distintas series clínicas, los síntomas más frecuentes son la fiebre alta y artralgias^{13,14}, al igual que lo observado por nosotros. Pareciera entonces, que estos son los dos síntomas más importantes para sospechar esta infección y que permitirían distinguirlo de otras infecciones como el DEN¹⁵. En el momento en que se realizó este estudio, no se había introducido aún Zika en las Américas por lo que no se planteó como diagnóstico diferencial¹⁶. Sin embargo, la principal manifestación de Zika es el exantema y no la fiebre alta ni las artralgias^{15,17}.

La poliartralgia intensa fue el síntoma de presentación más frecuente, con un porcentaje significativo de evolución crónica, lo que concuerda con otras series clínicas en Latinoamérica y La Reunión¹⁷⁻¹⁹. La artritis, si bien fue menos frecuente, estuvo presente en tres cuartos de los pacientes aunque la duración fue menor que la artralgia. Esta frecuencia podría estar subestimada ya que el diagnóstico de artritis fue por el autoreporte en la encuesta al preguntar por aumento de volumen



articular. Dado lo pequeño de nuestra población, no se pudo identificar factores de riesgo para el desarrollo de artritis y de artralgias prolongadas pero en otras series se ha identificado al género femenino y la edad mayor de 40 años como factores significativos. La artralgia persistente tipo reumatoide, más allá de los seis meses, se ha descrito en el brote americano, particularmente en México, en casi en la mitad de los casos, cuyo factor de riesgo más importante, además de la edad, fue la presencia de las artralgias a los tres meses de evolución, cuadruplicando el riesgo de tener artralgias persistentes^{20,21}. Interesantemente, en nuestro estudio los hombres tuvieron significativamente una duración mayor de artritis comparado con mujeres. Esto no ha sido descrito en otras series y podría deberse al pequeño número de hombres con artritis, sólo tres, comparado con nueve mujeres.

El exantema, otro síntoma frecuente, apareció en promedio dentro de los primeros dos días de enfermedad, algo más precoz de lo reportado con anterioridad, donde el exantema aparece entre el segundo y quinto día del inicio de los síntomas²². Una característica relevante fue el hecho de ser pruriginoso confundiéndose con una reacción alérgica. Sin embargo, de acuerdo a la publicación de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el prurito en CHIK es de leve a moderado, siendo Zika el con prurito más intenso^{15,23}. No observamos otras manifestaciones cutáneas como se describe en otras series como hiperpigmentación de duración prolongada, lesiones vesiculares o úlceras, siendo las vesículas descritas principalmente en lactantes pequeños^{23,24}.

El laboratorio general fue inespecífico. En el hemograma destaca la linfopenia, ausencia de leucocitosis, anemia y trombocitopenia. Estos hallazgos facilitan el diagnóstico diferencial con otras enfermedades febriles endémicas en las zonas donde circula CHIKV, como DEN que presenta frecuentemente trombocitopenia marcada y neutropenia, o malaria donde hallazgos característicos son la anemia y la trombocitopenia¹⁵.

El compromiso hepático, aunque estuvo ausente en nuestra serie, puede observarse con cierta frecuencia. En la mayoría de los pacientes, CHIK es una enfermedad relativamente benigna, y el riesgo de complicaciones como el compromiso del SNC, hepatitis, miocarditis y falla renal aguda, es mayor en adultos sobre 60 años de edad, con enfermedades de base²⁵. También es posible observar enfermedad grave en recién nacidos cuyas madres presentan CHIK en el período perinatal.

La mortalidad es baja y los principales factores de riesgo son los mismos que para las complicaciones^{25,26}. En el brote de Colombia, la letalidad estimada fue menor de 0,1% con una tasa de mortalidad de 0,128/100.000 habitantes (0-0,74/100.000)²⁶. En el brote de La Reunión se describieron 237 muertes y en las Américas a la fecha,

la OPS reporta alrededor de 500 muertes debido a CHIK desde su introducción al continente en el año 2013⁸.

Si bien CHIK es una enfermedad autolimitada y de muy baja letalidad, el impacto que produce en la calidad de vida de los enfermos con artropatía crónica la convierte en una enfermedad grave, que puede ser prevenida.

El tratamiento para el control de esta artropatía post chikungunya es complejo, contemplando la intervención de reumatólogo y el uso de medicamentos como cloroquina y metotrexato²⁷.

La única medida de prevención efectiva de CHIK es evitar la picadura del *Aedes* mediante la utilización de repelentes efectivos como DEET (concentraciones 30-50%), picaridina o IR3535, en concentraciones adecuadas^{28,29}. Por este motivo, es muy importante educar a la población de viajeros para que adopten las medidas preventivas necesarias al viajar a zonas de circulación del virus. Menos de un tercio de nuestros pacientes tuvo consejería previo a su viaje y sólo 38% usó repelente en forma adecuada, revelando la falta de información en el público general de los riesgos y las formas de prevenirlos.

En resumen, CHIK es una enfermedad emergente en las Américas y potencialmente en Chile, que produce grave e invalidante compromiso articular. Debe sospecharse en un paciente que, prontamente luego de su regreso de un viaje por una zona endémica, generalmente América Latina, presenta fiebre alta y poliartralgia intensa. El umbral de sospecha debe ser particularmente bajo para la pesquisa de casos provenientes de las zonas donde existe la presencia del vector en nuestro país, Rapa Nui y Arica, donde el riesgo de introducción de esta enfermedad y otros arbovirus es alto, dado el continuo movimiento de turistas chilenos y extranjeros desde y hacia zonas de circulación del virus.

Agradecimientos. A los pacientes que participaron en este estudio al igual que a sus médicos tratantes por su voluntad de colaborar en forma permanente. De la misma manera agradecemos a los tecnólogos del laboratorio de Infectología y Virología Molecular de la Pontificia Universidad Católica de Chile por su increíble capacidad de respuesta y voluntad para implementar nuevas técnicas de diagnóstico frente a estas enfermedades emergentes.

Resumen

Introducción: Chikungunya (CHIK) se introduce en América el año 2013 diseminándose rápidamente. En 2014, se diagnosticó el primer caso importado en Chile. *Objetivos:* Identificar pacientes con sospecha clínica de CHIK. Describir sus características clínicas y laboratorio. *Pacientes y Métodos:* Se enrolaron pacientes con sospecha de CHIK. Se confirmó mediante reacción de polimerasa



en cadena (RPC), IgM o IgG CHIKV. Se aplicó encuesta con preguntas demográficas, características del viaje, manifestaciones clínicas y laboratorio a pacientes y médicos tratantes. **Resultados:** Se enrolaron 21 pacientes, confirmando CHIK en 16 que se analizaron; 12 mujeres (75%), promedio edad 39 años (27-52). Exposición más frecuente fue el Caribe y Sudamérica. El síntoma inicial fue artralgia en 63%. Los síntomas más frecuentes fueron mialgias y malestar general (100%), fiebre y poliartalgia (94%). La mediana de duración de artralgias 90 días (3-

262 días) y en 53% > 3 meses. Las articulaciones más comprometidas fueron tobillos, manos y muñecas, 87% con dolor invalidante. La artritis duró más en hombres que en mujeres ($p < 0,001$). El 38% de pacientes presentó linfopenia y un paciente trombocitopenia leve. Hubo dos hospitalizaciones por cefalea y pielonefritis aguda. **Conclusiones:** Chikungunya debe sospecharse en viajeros que regresan febriles y con poliartalgias intensas. Medidas de prevención deben ser indicadas a viajeros a zonas de riesgo.

Referencias bibliográficas

- 1.- Leder K, Torresi J, Libman M D, Cramer J P, Castelli F, Schlagenhauf P, et al. GeoSentinel Surveillance Network. GeoSentinel surveillance of illness in returned travelers, 2007-2011. *Ann Intern Med.* 2013; 158: 456-68. doi: 10.7326/0003-4819-158-6-201303190-00005.
- 2.- Servicio Nacional de Turismo. Serie histórica de turismo emisivo 2000-2016. Disponible en: <http://www.sernatur.cl/estadisticas> (último acceso noviembre de 2017).
- 3.- Weitzel T. Espectro y complejidad de consultas de Medicina del Viajero en Chile-un estudio unicéntrico descriptivo en Santiago. *Rev Chilena Infectol* 2017; 34 (Supl 1): S77. Libro de Resúmenes XXXIV Congreso Chileno de Infectología, Concepción, 8 al 11 de noviembre de 2017. CO: 11, pág S: 77. http://www.sochinf.cl/portal/templates/sochinf2008/documentos/2017/Rev_Congreso_Infect.pdf.
- 4.- Delatte H, Bagny L, Brengue C, Bouetard A, Paupy C, Fontenille D. The invaders: phylogeography of dengue and chikungunya viruses Aedes vectors, on the South West islands of the Indian Ocean. *Infect Genet Evol* 2011;11: 1769-81. doi: 10.1016/j.meegid.2011.07.016.
- 5.- San Martín J L, Brathwaite O, Zambrano B, Solórzano J O, Bouckenoooghe A, Dayan G H, et al. The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades: a worrisome reality. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 82: 128-35. doi: 10.4269/ajtmh.2010.09-0346.
- 6.- Perret C, Abarca K, Ovalle J, Ferrer P, Godoy P, Olea A, et al. Dengue-1 virus isolation during first dengue fever outbreak on Easter Island, Chile. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1465-67. doi: 10.3201/eid0911.020788.
- 7.- Van Bortel W, Dorleans F, Rosine J, Bateau A, Rousset D, Matheus S, et al. Chikungunya outbreak in the Caribbean region, December 2013 to March 2014, and the significance for Europe. *Euro Surveill* 2014; 19 (13): pii = 20759.
- 8.- Organización Panamericana de la Salud. Número de casos reportados de fiebre chikungunya en las Américas - SE 50 (15 de diciembre de 2017). Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=343&Itemid=40931&lang=es (último acceso diciembre de 2017).
- 9.- Departamento de Epidemiología. Ministerio de Salud Pública de Chile. Informe de enfermedades transmitidas por mosquitos vectores en Chile. *Semana Epidemiológica* 1 a 38, año 2017. Disponible en: http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/09/Informe_vectores_SE382017.pdf (Último acceso noviembre de 2017).
- 10.- Simon F, Javelle E, Cabie A, Bouquillard E, Troisgros O, Gentile G, et al. Recommendations. French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). November 2014. *Méd Mal Infect* 2015; 45: 243-63. doi: 10.1016/j.medmal.2015.05.007.
- 11.- Organización Panamericana de la Salud. Número de casos reportados de fiebre chikungunya en las Américas-SE 52 (29 de diciembre de 2014). Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=rdmore&cid=7926&Itemid=40931&lang=es (Último acceso noviembre de 2017).
- 12.- Organización Panamericana de la Salud. Número de casos reportados de fiebre chikungunya en las Américas-SE 52 (31 diciembre 2015). Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=rdmore&cid=7927&Itemid=40931&lang=es (último acceso noviembre de 2017).
- 13.- Borgherini G, Poubeau P, Staikowsky F, Lory M, Le Moullec N, Becquart J P, et al. Outbreak of chikungunya on Reunion Island: early clinical and laboratory features in 157 adult patients. *Clin Infect Dis.* 2007;44: 1401-7. DOI: 10.1086/517537.
- 14.- Danis-Lozano R, Díaz-González E E, Trujillo-Murillo K D C, Caballero-Sosa S, Sepúlveda-Delgado J, Malo-García I R, et al. Clinical characterization of acute and convalescent illness of confirmed chikungunya cases from Chiapas, S. México: A cross sectional study. *PLoS One.* 2017; 12:e0186923. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186923>.
- 15.- Organización Panamericana de la Salud. Instrumento para el diagnóstico y la atención a pacientes con sospecha de arbovirosis. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/31448> (último acceso diciembre de 2017).
- 16.- Basu R, Tumban E. Zika virus on a spreading spree: what we now know that was unknown in the 1950's. *Virology* 2016; 13: 165. <https://doi.org/10.1186/s12985-016-0623-2>.
- 17.- Brasil P, Calvet G A, Siqueira A M, Wakimoto M, de Sequeira P C, Nobre A, et al. Zika virus outbreak in Rio de Janeiro, Brazil: Clinical characterization, epidemiological and virological aspects. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016; 10:e0004636. doi: 10.1371/journal.pntd.0004636.
- 18.- Nava-Frias M, Searcy-Paviab R, Juárez-Contreras C, Valencia-Bautistab A. Chikungunya fever: current status in Mexico. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2016; 73: 67-74. DOI: 10.1016/j.bmhmx.2016.03.001.
- 19.- Simon F, Parola P, Grandadam M, Fourcade S, Oliver M, Brouqui P, et al. Chikungunya infection: an emerging rheumatism among travelers returned from Indian Ocean islands. Report of 47 cases. *Medicine (Baltimore).* 2007; 86: 123-37. DOI: 10.1097/MD.0b013e31806010a5.
- 20.- Murillo-Zamora E, Mendoza-Cano O, Trujillo-Hernández B, Sánchez-Piña R, Guzmán-Esquivel J. Persistent arthralgia and related risks factors in laboratory-confirmed cases of Chikungunya virus infection in Mexico. *Rev Panam Salud Publica* 2017; 41: e72.
- 21.- Kularatne S A, Weerasinghe S C, Gihan C, Wickramasinghe S, Dharmaratne S, Abeyrathna A, et al. Epidemiology, clinical manifestations, and long-term outcomes of a major outbreak of chikungunya in a hamlet in Sri Lanka, in 2007: a longitudinal cohort



- study. *J Trop Med* 2012; 2012: 639178. doi: 10.1155/2012/639178.
- 22.- da Cunha R, Trinta K. Chikungunya virus: clinical aspects and treatment - A review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2017; 112: 523-31. doi: 10.1590/0074-02760170044.
- 23.- Inamadar A C, Palit A, Sampagavi V V, Raghunath S, Deshmukh N S. Cutaneous manifestations of chikungunya fever: observations made during a recent outbreak in south India. *Int J Dermatol* 2008; 47: 154-9. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03478.x
- 24.- Muñoz C, Castillo J, Salas D, Valderrama M, Rangel C, Vargas H, et al. Manifestaciones mucocutáneas atípicas por fiebre por el virus del chikungunya en neonatos y lactantes de Cúcuta, Los Patios y Villa del Rosario, Norte de Santander, Colombia, 2014. *Biomédica* 2016; 36: 368-77. DOI: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.2760>.
- 25.- Economopoulou A, Domínguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, et al. Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion. *Epidemiol Infect* 2009; 137: 534-41. doi: 10.1017/S095026880800116.
- 26.- Cardona-Ospina J A, Henao-San Martín V, Paniz-Mondolfi A E, Rodríguez-Morales A J. Mortality and fatality due to Chikungunya virus infection in Colombia. *J Clin Virol* 2015; 70: 14-5. doi: 10.1016/j.jcv.2015.07.001.
- 27.- Kennedy Amaral Pereira J, Schoen R T. Management of chikungunya arthritis. *Clin Rheumatol* 2017; 36: 2179-86. doi: 10.1007/s10067-017-3766-7.
- 28.- Uc-Puc V, Herrera-Bojórquez J, Carmona-Carballo C, Che-Mendoza A, Medina-Barreiro A, Chablé-Santos J, et al. Effectiveness of commercial repellents against *Aedes aegypti* (L.) in Yucatan, México. *Salud Publica Mex* 2016; 58: 472-5.
- 29.- Lupi E, Hatz C, Schlagenhauf P. The efficacy of repellents against *Aedes*, *Anopheles*, *Culex* and *Ixodes* spp. - a literature review. *Travel Med Infect Dis* 2013; 11: 374-411. doi: 10.1016/j.tmaid.2013.10.005.