

Chikungunya: educación y prevención como pilares fundamentales para enfermedad sin cura

Nicolás Acosta H.⁽¹⁾, Daniel Tobar U.⁽¹⁾, Roberto Olivares C.⁽²⁾, Jeannette Dabanch P.⁽²⁾, Mackarena Norambuena G.⁽³⁾

⁽¹⁾Estudiante de Medicina, Universidad de Chile.

⁽²⁾Departamento de Infectología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

⁽³⁾Medicina Interna, Hospital Barros Luco Trudeau, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

SUMMARY

Chikungunya virus is an alphavirus, member of the *Togaviridae* family, first discovered in Africa in 1952. Since then it caused sporadic outbreaks in Africa and Asia, but since 2000, outbreaks had been more frequent, being identified in Europe, America and the Caribbean. Chikungunya virus can cause chronic and incapacitating arthralgia, with an important morbidity, being considered as a relevant re-emerging public health problem. This review intends to update our knowledge in epidemiology, transmission, pathogenesis, treatment and vaccination strategies of Chikungunya virus.

Fecha recepción: abril 2019 | Fecha aceptación: junio 2019

INTRODUCCIÓN

El virus Chikungunya es miembro de la familia *Togaviridae*, perteneciente al género *Alphavirus* y se relaciona con otros virus del género transmitidos por mosquitos, como los virus Mayaro y O'nyong-nyong⁽¹⁾.

Provoca una enfermedad conocida como fiebre Chikungunya, transmitida por vectores, en específico *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*. Causa fiebre alta y poliartralgias severas que pueden llegar a ser

invalidantes y está asociado a fatiga, cefalea, mialgias y exantemas^(1,2).

Sus principales diagnósticos diferenciales lo constituyen otras enfermedades infecciosas transmitidas por vectores, como el dengue o Zika, además de enfermedades reumatológicas. El Chikungunya no tiene cura, siendo el tratamiento sólo sintomático y constituyendo la prevención un pilar fundamental para hacer frente a la enfermedad.

Se aisló por primera vez en un paciente febril durante un brote en el sur de Tanzania, en 1952⁽²⁾. Su nombre viene de la palabra swahili *Kun qunwala* que significa encorvarse, retorcerse⁽³⁾. Pese a que se ha visto mayormente en sudeste asiático y África, grandes brotes eran raros antes del 2000. Desde el 2000 se han hecho más frecuentes, registrándose brotes en Norteamérica, El Caribe y países de Latinoamérica, entre esos Venezuela, Colombia, Brasil, Bolivia y Perú^(4-5,27). Es más, el vector *Aedes Aegypti* habita en territorio nacional, principalmente en Isla de Pascua, y el año 2016 se reportó su presencia en la región de Arica y Parinacota^(6,7,12).

Resulta crucial para el médico general conocer la patología a modo de realizar educación al viajero sobre estrategias de prevención, así como realizar un diagnóstico correcto y ofrecer un tratamiento oportuno.

EPIDEMIOLOGÍA

El virus Chikungunya es transmitido por mosquitos del género *Aedes*, el cual es endémico en las zonas tropicales de África y Asia, pero que presenta la capacidad de causar brotes en áreas sin inmunidad previa, particularmente en zonas endémicas de otros arbovirus, como el dengue y la fiebre amarilla, en Europa y América⁽⁸⁾. Se han reportado tasas de ataque de entre 10-70% de las personas de las áreas afectadas, de las cuales 50-97% presentan una enfermedad clínicamente sintomática, con fiebre y poliartralgias^(9,11).

Los primeros reportes de enfermedad con síntomas atribuibles al virus Chikungunya se remontan a 1823 en la región de Zanzíbar y el primer brote en 1872, en la misma zona. Desde que se descubrió por primera vez en 1952 y hasta el 2013, casos esporádicos y brotes por el virus se han identificado en países de África, Asia, Europa y en islas del Océano Pacífico e Índico. Si bien se habían identificado en América casos importados

de Chikungunya antes del 2013 en viajeros desde zonas endémicas, no fue sino hasta diciembre de ese año cuando se diagnosticó el primer caso local de Chikungunya en la Isla de San Martín y desde entonces, se ha expandido a 45 países, afectando a más de 2.9 millones de personas, de las cuales 296 personas han resultado fallecidas⁽⁸⁾.

La enfermedad es causa de importantes gastos en salud, tanto en la situación aguda, como por sus complicaciones a largo plazo⁽⁸⁾. Un estudio realizado en Venezuela estimó la carga económica de la enfermedad en ese país en más de un billón de dólares⁽¹²⁾.

El virus Chikungunya es transmitido por la picadura de los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, los cuales se encuentran extensamente distribuidos en América. En Chile tras el brote de fiebre amarilla ocurrido en 1912, se realizó una campaña de erradicación del vector, tras la cual solo se había observado en Isla de Pascua. Eso hasta enero de 2016 cuando se reportaron especímenes en Arica^(7,12). En 2014 se diagnosticó el primer caso confirmado de Chikungunya en Chile, en Isla de Pascua, importado desde Tahiti^(6,13). Desde entonces, se han reportado casos importados desde América Latina, Asia y Oceanía, tanto en Isla de Pascua como en Chile continental⁽¹³⁾. A nuestro conocimiento, no existen a la fecha casos autóctonos de Chikungunya en territorio chileno.

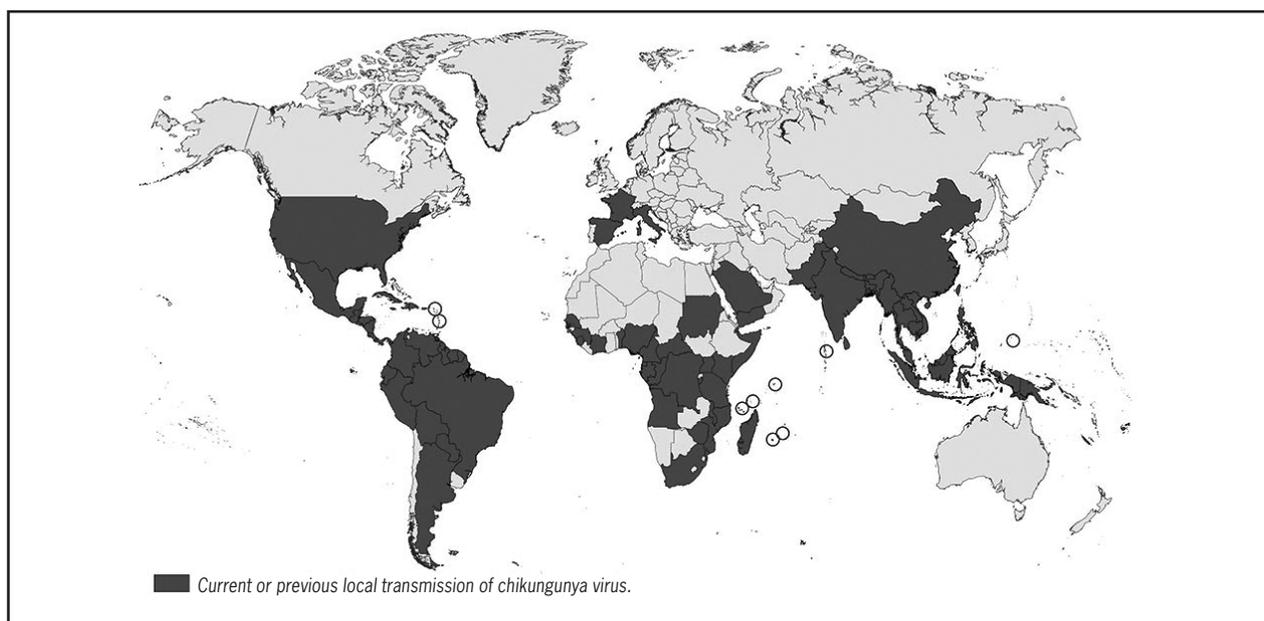
Dentro de los factores que han determinado una expansión en la endemicidad de la enfermedad se encuentran los viajes y la rápida urbanización⁽¹⁴⁾.

TRANSMISIÓN DEL VIRUS

Transmisión vectorial

El virus Chikungunya es transmitido por los mosquitos *A. aegypti* y *A. albopictus*, compartiendo este mecanismo con otros arbovirus, como el virus del dengue y el virus Zika. Los primates son el principal

Figura 1. Países con transmisión activa reportada al 29 de mayo de 2018



Fuente: Center for Disease Control and Prevention (CDC)⁽¹⁵⁾.

reservorio del virus, estableciendo un ciclo de transmisión selvática en primates no humanos y uno de transmisión urbana en seres humanos. Al tener estos mosquitos una distribución mundial, particularmente en zonas tropicales y subtropicales, tienen el potencial de generar epidemia ⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

Los mosquitos del género *Aedes* tienen un ciclo vital que se divide en dos momentos. En una primera etapa, los mosquitos hembras depositan sus huevos en las paredes internas de recipientes con agua, donde pueden sobrevivir desde días a meses. Luego se desarrollan en los estadios de larvas y crisálidas en superficies acuáticas o paredes húmedas de estos contenedores de agua, alimentándose de materia orgánica particulada. En una segunda etapa, en estadio adulto habitan en ambientes terrestres, cercanos a viviendas o ambientes agrestes. Un mosquito adulto mide aproximadamente 5 mm y puede llegar a vivir entre 4 a 6 semanas. Los mosquitos hembras adultos se alimentan de sangre de primates, principalmente temprano por la mañana o durante la tarde, y son responsables

de la transmisión de los arbovirus, adquiriendo la infección por el virus al alimentarse de un primate infectado y transmitiéndola al alimentarse de otro no infectado ⁽¹⁸⁾.

Transmisión vertical

Existen casos documentados de transmisión vertical de la infección por el virus Chikungunya. La transmisión se ha documentado solo en casos en que la madre ha presentado la enfermedad durante la gestación, siendo mayor el riesgo de transmisión si ésta ocurría desde dos días antes del parto hasta dos días después ⁽¹⁹⁾.

Se ha relacionado también la infección del virus Chikungunya durante la gestación con mortalidad antenatal en todos los trimestres, incluyendo estadios precoces. El riesgo de enfermedad sintomática neonatal se ha reportado exclusivamente en madres que han presentado la infección dos días previos al parto hasta dos días después, el cual puede alcanzar hasta el 50% ^(14,19). El riesgo de mortalidad neonatal se estima en el 0,6% de todas

las infecciones maternas y en el 2,8% de las infecciones neonatales⁽¹⁹⁾. No se han reportado casos de transmisión sexual, transfusional ni por lactancia materna del virus Chikungunya.

PATOGENIA

El virus Chikungunya es un virus RNA de polaridad positiva de aproximadamente 12 kb, que codifica para 5 proteínas estructurales (C, E3, E2, 6K y E1) y 4 proteínas no estructurales (nsP1-4)⁽²⁰⁾. El genoma se almacena en cápsides virales icosaédricas envueltas por una bicapa lipídica derivada de la membrana plasmática de la célula infectada. En la envoltura se encuentran las glicoproteínas E2 y E1 que median el reconocimiento del virus por los receptores de la célula diana y que presentan gran actividad antigénica⁽²¹⁾. El virus Chikungunya es inoculado a través de la picadura del mosquito, donde se cree que interacciona con células dendríticas y células de Langerhans, las cuales contribuyen a su diseminación a otros órganos diana, como músculos e hígado⁽²²⁾.

Los receptores celulares del virus Chikungunya permanecen desconocidos a la fecha, pero se sabe que los viriones del virus son internalizados por endocitosis mediada por clatrina⁽²⁰⁾. Luego, la vesícula es acidificada y ocurre la decapsidación, liberando el genoma al citoplasma y es traducido en una poliproteína llamada P1234. Esta poliproteína es escindida por la proteasa estructural nsP2, dando lugar a las 4 proteínas no estructurales, necesarias para que ocurra la transcripción, maduración y futura replicación viral⁽²¹⁾. El ensamblaje y gemación del virus ocurre en la membrana plasmática de las células de los vertebrados infectados⁽²⁰⁾.

La infección por el virus Chikungunya activa la respuesta inmune innata, elevando los niveles de citoquinas proinflamatorias, principalmente IL-1, IL-6 y TNF- α , las que determinan la aparición de

síntomas como fiebre, inflamación y artralgias. Se ha descrito además que fibroblastos infectados por el virus liberan IFN, el cual induce una expresión aumentada de prostaglandinas que pudiese contribuir a mecanismos de activación nociceptora y sensibilización que explicarían por qué algunos pacientes experimentan artralgias permanentes. La infección por Chikungunya lleva a la generación de inmunidad adaptativa mediada por anticuerpos, detectables durante la fase aguda y han demostrado ser efectivos en neutralizar la infectividad del virus en pacientes convalecientes⁽²²⁾.

ASPECTOS CLÍNICOS

Desde la picadura del insecto, los síntomas y signos se presentan según el período de incubación del virus, el cual va desde 1 hasta 12 días, con un promedio de 3-4 días. El cuadro clínico clásico se conoce como fiebre Chikungunya, caracterizado por fiebre alta $>39^{\circ}\text{C}$, mialgias y poliartalgias, asociado a cefalea, fotofobia, y *rash* máculo-papular eritematoso que puede ir desde una zona localizada de la piel hasta ser generalizado con más del 90% de la superficie corporal. El cuadro agudo tiene entre 7-10 días de duración. Se estima que entre un 15-25% de los individuos infectados son asintomáticos⁽²³⁾.

Las poliartalgias constituyen el elemento clínico más orientador del cuadro, estando presente en la mayoría de los pacientes. Ésta se caracteriza por ser simétrica, afectando a más de una articulación, principalmente articulaciones periféricas como interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, hombros, pies, tobillos y rodillas, con tumefacción, edema, rigidez matinal, incapacidad funcional y signos de tenosinovitis/bursitis. Perret *et al* en un estudio realizado en Chile con 16 casos importados con Chikungunya confirmado, mostró que las articulaciones más frecuentemente afectadas son tobillos, muñecas y manos, con un

promedio de duración de artralgiás de 93 días (2-262 días) y promedio dolor 8/10 EVA⁽¹³⁾. Por otra parte, pueden haber signos radiológicos de artritis erosiva. Las poliartralgiás pueden persistir por meses a años, siendo un cuadro confundente con artritis reumatoide. La presentación concomitante y aguda de poliartralgiás en conjunto a fiebre alta, *rash* y el dato epidemiológico orientan el diagnóstico. Los factores de riesgo para cronificación de poliartralgiás son individuos > 35 años, persistir con artralgiás 4 meses posterior a inicio del cuadro o preexistencia de enfermedad reumatólogica o traumática⁽²⁴⁾.

El *rash* máculo-papular suele afectar al 50% de los enfermos, estando asociado a hiperemia y edema. Puede haber descamación y epidermolisis una vez concluido el cuadro agudo.

Las áreas más comunes de afectación de piel suelen ser rostro, extremidades, pecho y dorso, y se reporta como escaso o moderadamente pruriginoso⁽²⁵⁾.

Manifestaciones menos comunes incluyen manifestaciones oculares como conjuntivitis, uveítis, retinitis, epiescleritis, complicaciones neurológicas como convulsiones, estado mental alterado, Guillain-Barré, síndrome cerebeloso, parálisis flácida, parálisis de pares craneanos, encefalopatía, meningoencefalitis o complicaciones menos comunes como miocarditis/pericarditis, arritmias, insuficiencia cardíaca, nefritis, injuria renal aguda, úlceras genitales, neumonía, insuficiencia respiratoria, CID, náuseas, vómitos, dolor abdominal, pancreatitis, hepatitis, SIADH, e hipoaldosteronismo⁽²⁶⁻²⁷⁾.

Se estima que la mortalidad por Chikungunya es de 1 por 1.000 infectados, siendo más frecuente en neonatos, mayores de 65 años con comorbilidades e inmunosuprimidos. Infecciones severas suelen presentarse con encefalitis, encefalopatía, miocarditis, hepatitis, injuria renal aguda y falla multior-

gánica. Infecciones neonatales se ven en contexto de transmisión vertical, lo cual ocurre hasta en un 50% de los casos. Neuroinvasión estuvo descrita en un 22 de 24 casos de mujeres embarazadas primoinfectadas con Chikungunya⁽²⁶⁾. Pacientes pediátricos con encefalopatía por Chikungunya tienen pobre pronóstico a largo plazo, estando asociado a déficit cognitivo, microcefalia o parálisis cerebral⁽²⁸⁾. En neonatos puede presentarse como síndrome hemorrágico, alteraciones hemodinámicas, pericarditis, malformaciones coronarias y enterocolitis necrotizante^(27,29).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de Chikungunya está basado en criterios epidemiológicos, clínicos y de laboratorio. Es un cuadro de instalación aguda caracterizado por fiebre alta, poliartralgiás y *rash* maculopapular. Si a esto le sumamos el antecedente de viaje a zonas endémicas, debemos sospechar fiebre Chikungunya. El diagnóstico diferencial está dado principalmente con otros virus tropicales como el dengue, Zika, malaria, variedades de alfavirus o enfermedades reumatológicas. En comparación a otros virus endémicos tropicales, en 1955 Robinson *et al* propuso la ausencia de dolor al movimiento ocular asociado a poliartralgiás como sospecha de Chikungunya⁽³⁰⁾. El principal diagnóstico diferencial lo constituye el dengue. El Chikungunya se diferencia, en general, en que la instalación de la sintomatología es más abrupta, el curso febril más corto y las artralgiás más frecuentes. La inyección conjuntival y manifestaciones oculares son orientadores a Chikungunya, al igual que manifestaciones neurológicas como convulsiones, tres veces más frecuentes en Chikungunya que en dengue. En contraste, cefalea, mialgias, *shock* y hemorragia digestiva son más frecuentes en dengue. En cuanto a Zika, el compromiso cutáneo es lo más frecuente, seguido por fiebre, artralgia y conjuntivitis no purulenta, con tiempo de incubación entre 3 a

12 días⁽¹⁸⁾. El *rash* máculo-papular es de similares características en las patologías mencionadas. No obstante, en Chikungunya la presentación suele ser más precoz, en 1-4 días; mientras que dengue, en 3-7 días y en Zika el *rash* aparece entre días 3-12 y remiten dentro de 2-7 días, siendo el prurito en Zika más intenso que para Chikungunya^(13,31-32). En conclusión, la clínica resulta inespecífica a la hora de establecer diagnósticos diferenciales sobre enfermedades tropicales, siendo imprescindible el estudio laboratoriológico para proseguir el estudio.

Los hallazgos de laboratorio para Chikungunya son inespecíficos, pero existen reportes donde hay leucopenia, linfopenia, neutropenia y trombocitopenia. El hallazgo más característico es la linfopenia y anomalías en otras series citológicas permiten establecer diagnósticos diferenciales con otras enfermedades por arbovirus, como el dengue donde es más frecuente la trombocitopenia marcada y neutropenia, o la malaria donde prima la anemia y la trombocitopenia^(24,32). Los valores de VHS y PCR suelen ser normales para Chikungunya y existen casos donde ha habido elevación de creatinina y transaminasas, lo cual también puede ocurrir con dengue⁽³²⁾.

Como se ve, tanto la clínica como los hallazgos de laboratorio pueden ser comunes entre las distintas afecciones que componen el diagnóstico diferencial, además que requieren el conocimiento sobre el curso natural de la viremia y generación de anticuerpos, por lo que la confirmación de laboratorio es esencial para el diagnóstico. Ésta consiste en la detección de material genético del virus y puede realizarse en fase aguda por transcriptasa reversa-PCR, aislamiento del virus o detección de anticuerpos⁽³³⁻³⁴⁾. La RT-PCR constituye un método diagnóstico rápido y sensible en fase temprana de la enfermedad, antes de que se genere respuesta inmune, lo que va desde día 0 hasta el 5 día de infección⁽³⁵⁻³⁶⁾.

El virus Chikungunya puede ser aislado tanto con el mosquito en cultivos de células de mamífero o en inoculación intracerebral desde día 1 en ratones, donde se ve que el virus tiene efectos citopáticos en las células donde es inoculado. La presencia precoz de anticuerpos parece prevenir el aislamiento del virus. La detección del virus ha sido exitosa en individuos sin generación de anticuerpos o 2 días después del inicio de la enfermedad. En contraste, la RT-PCR puede detectar el virus desde el día 0 de los síntomas hasta el día 7, incluso si hay generación de anticuerpos⁽³⁷⁾.

Otro elemento característico es la elevación precoz de títulos de IgM e IgG, detectables por inmunofluorescencia indirecta o técnica ELISA. Títulos de IgM se hacen detectables entre día 2-7 desde inicio de los síntomas, persistiendo hasta los 3-4 meses hasta que se hace indetectable, aunque hay casos descritos en que títulos de IgM persisten positivos hasta 24 meses. Por su parte, títulos de IgG pueden ser detectados desde el día 2, pero en promedio se positivizan entre el día 6 y 7, persistiendo con valores positivos en sangre por años. La detección precoz de títulos de IgM e IgG en sangre son orientadores de Chikungunya, en desmedro de infección por dengue en que los títulos de IgG tardan en positivizar⁽³⁷⁻³⁸⁾. Como recomendación, la evidencia respalda tomar IgM a partir del día 5 de los síntomas y antes utilizar PCR. Si IgM persiste negativo al 10 día, se descarta la infección. IgG tiene utilidad clínica a partir de la 2da semana de iniciados los síntomas. Estos exámenes se encuentran en Chile en laboratorio de Pontificia Universidad Católica de Chile, Clínica Las Condes, Clínica Alemana e Instituto de Salud Pública de Chile.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

En la actualidad no existe vacuna o antiviral validado para tratar la fiebre Chikungunya. Existen

una serie de recomendaciones generales para el enfrentamiento de las infecciones tropicales transmitidas por mosquitos. Esta constituye el reposo en cama, hidratación abundante, alivio sintomático con acetaminofeno o antiinflamatorios no esteroideos (estos últimos usados con cautela si se sospecha dengue), y evitar el uso de antivirales como rivabirina, inmunoglobulinas u otras antivirales, dado que no existen estudios que demuestren efectividad en humanos⁽³¹⁻³²⁾.

Se ha buscado una terapia específica contra Chikungunya, sin mayor éxito. En su momento se utilizó cloroquina, dado que estudios mostraron disminución en la replicación del virus en cultivos celulares, pero tal efecto no se vio al utilizarlo en ensayos clínicos⁽³⁹⁾. Existen antivirales de amplio espectro, como la rivabirina, el interferón o el ácido micofenólico que no han demostrado efectividad en ensayos clínicos⁽⁴⁰⁻⁴¹⁾.

En cuanto a vacuna, los primeros intentos comenzaron durante la década del 60 con virus inactivados y cepas atenuadas, pero ninguna dio resultado⁽⁴²⁾. Actualmente se encuentran en investigación vacunas de virus atenuados que previenen viremia en modelos roedores y primates, además de verse protección contra virus O'nyong-nyong, por lo que podría ser alternativa a futuro, pero no existe evidencia a favor en humanos⁽⁴³⁻⁴⁴⁾.

Existen pruebas con anticuerpos humanos polivalentes que han demostrado ser capaces de neutralizar virus en modelos roedores, hasta ahora sin evidencia en humanos, siendo una opción en individuos expuestos al virus con riesgo de desarrollar formas severas de la enfermedad⁽⁴⁵⁾.

Como puede verse, no existe una vacuna para prevenir el contagio ni antídoto una vez contraída la enfermedad, a pesar de los esfuerzos por parte de la comunidad científica por lograrlo. Hasta

el momento los estudios se basan en modelos experimentales con animales, donde muchos de los proyectos quedan estancados en fases preclínicas. Dado esto, la prevención contra el Chikungunya es el pilar fundamental para hacer frente a las enfermedades transmitidas por vectores.

Para esto, teniendo en cuenta lo discapacitante que puede llegar a ser la enfermedad, consideramos fundamental tener un enfoque sanitario del problema con una mirada desde la salud pública, donde se promuevan campañas de difusión en aduanas fronterizas, aeropuertos y medios de comunicación para concientizar a los viajeros que vayan a visitar países endémicos de arbovirus. Esto sumado al hecho de que en Chile existe de manera autóctona el vector *Aedes aegypti* en Isla de Pascua y la región de Arica y Parinacota, de difícil erradicación y que el *Aedes albopictus* está reportado en países vecinos como Argentina, Brasil, Ecuador, Bolivia y es capaz de adaptarse a un clima templado y mediterráneo como el chileno, como ya hizo en España, Italia y Chicago, EEUU. Resulta plausible que el Chikungunya pueda ser a futuro endémico en Chile⁽⁴⁶⁾. Por otro lado, resulta pertinente destacar medidas preventivas ya tomadas, como la prohibición de ingreso de neumáticos usados, la fumigación de aeronaves provenientes de áreas infectadas (Arica, Iquique, Antofagasta) y que la enfermedad sea de notificación obligatoria (ENO) por sospecha junto al dengue y Zika. Sumando y restando, consideramos necesario promover políticas sanitarias en la misma dirección, haciendo más estrictos los controles fronterizos y la vigilancia epidemiológica nacional, para así prevenir el ingreso del virus al país. Además se hace necesario concientizar a los médicos chilenos sobre las características clínico-epidemiológicas de las distintas enfermedades tropicales, pudiendo estar dentro de los temarios propios de EUNACOM, dado que son patologías que con el fenómeno de globalización vienen en aumento y consideramos existe poco conocimiento por parte del gremio médico nacional.

En cuanto a las recomendaciones prácticas para dar al viajero, lo primero debe ser informar sobre la naturaleza de la enfermedad y lo grave que puede llegar a ser, para que así el paciente tome conciencia sobre la potencial magnitud del problema.

La primera medida a tomar debe ir orientada a disminuir el área de exposición corporal al mosquito, utilizando ropa adecuada, como poleras manga larga y pantalones. Evitar zonas de piel expuestas, utilizar colores claros, zapatos cerrados, evitar perfumes y no acudir a zonas donde haya agua estancada y, de ser posible, vaciar aquellos contenedores. Siempre preferir alojamientos con mosquiteros o andar con mallas transportables. Por último, tener especial cuidado durante el amanecer y atardecer, dado es el horario predilecto del mosquito para picar⁽³¹⁻³²⁾.

En cuanto a repelentes, éstos se deben aplicar sobre piel, vestimenta e implementos de *camping*. Una alternativa es la permetrina, útil como insecticida y repelente, el cual se debe aplicar sobre mosquiteros y vestimenta, persistiendo aún su efecto después de 5 lavados o 2 semanas sin lavar. No debe aplicarse en piel. Sobre repelentes de uso corporal, las alternativas son Picaridin® -disponible al 7 y 15%, el que requiere aplicación frecuente en piel- y el DEET (N,N - dietil-3-metilbenzamida), disponible al 30 y 50%, de uso tanto para adultos, niños y embarazadas, siendo la mejor opción, dado que es efectivo contra la mayoría de insectos como garrapatas, moscas y mosquitos. Está aprobado en EEUU desde 1957. Se debe explicar al viajero que el repelente se aplica después del protector solar, que no debe usarse sobre piel dañada ni malgastar sobre piel cubierta por vestimenta. Se debe eliminar el repelente al final del día. Los niños siempre deben ser supervisados por un adulto, además de no aplicarles repelente en las manos⁽⁴⁷⁻⁴⁸⁾.

REFERENCIAS

1. Burt F, Rolph M, Rulli N, Mahalingam S, Heise Mark. Chikungunya: a re-emerging virus. *Lancet* 2012;379:662-71.
2. Robinson MC. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. I. Clinical features. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1955;49:28-32.
3. Powers AM, Brault AC, Tesh RB, Weaver SC. Re-emergence of Chikungunya and o'nyong-nyong viruses: evidence for distinct geographical lineages and distant evolutionary relationships. *J Gen Virol* 2000;81:471-9.
4. Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli AC, Panning M *et al.* Infection with Chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet* 2007;370:1840-6.
5. Van Bortel W, Dorleans F, Rosine J, Blateau 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;19:20759.
6. Boletín Instituto Salud Pública de Chile, vol. 5, N°6, junio 2015. Virus Chikungunya. Disponible en: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/Chikungunya-21072015A.pdf>. Consultado 5 de enero 2019.
7. Ministerio de Salud. Arica: Hallazgo de nuevos ejemplares de mosquito *Aedes Aegypti*. Disponible en: <https://www.minsal.cl/arica-hallazgo-de-nuevos-ejemplares-de-mosquito-aedes-aegypti/>. Consultado 5 de enero 2019.
8. Yactayo S, Staples JE, Millot V, Cibrelus L, Ramón-Pardo P. Epidemiology of Chikungunya in the Americas. *J Infect Dis* 2016;214(suppl 5):S441-S445.
9. Staples JE, Breiman RF, Powers AM. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. *Clin Infect Dis* 2009;49:942-8.
10. Nakkhara P, Chongsuvivatwong V, Thammapalo S. Risk factors for symptomatic and asymptomatic chikungunya infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2013;107:789-96.
11. Ayu SM, Lai LR, Chan YF, Hatim A, Hairi NN, Ayob A *et al.* Seroprevalence survey of Chikungunya virus in Bagan Panchor, Malaysia. *Am J Trop Med Hyg* 2010;83:1245-8.
12. Méndez JC, Abadi A. How much does the Chikungunya epidemic cost in Venezuela [in Spanish] <http://prodavinci.com/blogs/quiere-saber-cuanto-costo-la-epidermia-de-chikungunya-en-venezuela-por-julio-castro-y-ana-bella-abadi/>. Consultado 5 septiembre 2016.
13. Perret C, Vizcaya C, Weitzel T, Rosas R, Dabanch J, Martínez C. Chikungunya, enfermedad emergente en América Latina. Descripción de los primeros casos en Chile. *Rev Chilena Infectol* 2018;35:413-9.
14. Salam N, Mustafa S, Hafiz A, Chaudhary AA, Deeba F, Parveen S. Global prevalence and distribution of coinfection of malaria, dengue and Chikungunya: a systematic review. *BMC Public Health* 2018;18:710.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Geographic Distribution. Where has Chikungunya virus has been found? Disponible en: <https://www.cdc.gov/chikungunya/geo/index.html>. Consultado 13 de abril 2019.
16. Shragai T, Tesla B, Murdock C, Harrington LC. Zika and chikungunya: mosquito-borne viruses in a changing world. *Ann NY Acad Sci* 2017;1399:61-77.
17. Weaver SC, Lecuit M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *N Engl J Med* 2015;372:1231-9.
18. Pacheco E, Norambuena M, Olivares R, Luppi M, Gaete G. Virus Zika. *Epidemiología*,

- manifestaciones clínicas y prevención. *Rev Hosp Clín Univ Chile* 2015;26:277-84.
19. Contopoulos-Ioannidis, Newman-Lindsay S, Chow C, LeBeaud AD. Mother-to-child transmisión of Chikungunya virus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2018;12:e0006510.
 20. Burt FJ, Chen W, Miner JJ, Lenschow DL, Merits A, Schnettler E *et al.* Chikungunya virus: an update on the biology and pathogenesis of this emerging pathogen. *Lancet Infect Dis* 2017;17:e107-17.
 21. Cervantes-Acosta G, Sanjuán-Vergara H. Virus chikungunya: Características virales y evolución genética. *Salud Uninorte* 2016;32:292-301.
 22. Gasque P, Couderc T, Lecuit M, Roques P, Ng LF. Chikungunya virus pathogenesis and immunity. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2015;15:241-9.
 23. Queyriaux B, Simon F, Grandadam M, Michel R, Tolou H, Boutin JP. Clinical burden of chikungunya virus infection. *Lancet Infect Dis* 2008;8:2-3.
 24. Lemant J, Boisson V, Winer A, Thibault L, André H, Tixier F *et al.* Serious acute chikungunya virus infection requiring intensive care during the Reunion Island outbreak in 2005-2006. *Crit Care Med* 2008;36:2536-41.
 25. Inamadhar AC, Palit A, Sampagavi VV, Raghunath S, Deshmukh NS. Cutaneous manifestations of chikungunya fever: observations made during a recent outbreak in south India. *Int J Dermatol* 2008;47:154-59.
 26. Wielanek AC, Monredon JD, Amrani ME, Roger JC, Serveaux JP. Guillain-barre syndrome complicating a chikungunya virus infection. *Neurology* 2007;69:2105-7.
 27. Rajapakse S, Rodrigo C, Rajapakse A. Atypical manifestations of Chikungunya infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010;104:89-96.
 28. Patrick Gérardin, Sylvain Sampéris, Duksha Ramful, Brahim Boumahni, Marc Bintner, Jean-Luc Alessandri *et al.* Neurocognitive outcome of children exposed to perinatal mother-to-child chikungunya virus infection: the CHIMERE cohort study on Reunion Island. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e2996.
 29. Ramful D1, Carbonnier M, Pasquet M, Bouhmani B, Ghazouani J, Noormahomed T *et al.* Mother-to-child transmission of chikungunya virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:811-5.
 30. Robinson MC. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. I. Clinical features. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1955;49:28-32
 31. Vector-borne diseases. World Health Organization; 2017. Disponible en: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>. Consultado 20 de septiembre 2018.
 32. Hobart Lee, Sara Halverson, Ngozi Ezinwa. Mosquito-borne diseases. *Prim Care* 2018;45:393-407.
 33. Litzba N, Schuffenecker I, Zeller H, Drosten C, Emmerich P, Charrel R *et al.* Evaluation of the first commercial Chikungunya virus indirect immunofluorescent test. *J Virol Methods* 2008;149:175-9.
 34. Panning M, Hess M, Fischer W, Grywna K, Pfeiffer M, Drosten C. Performance of the real star Chikungunya virus real-time reverse transcription-PCR kit. *J Clin Microbiol* 2009;47:3014-16.
 35. Panning M, Charrel RN, Mantke OD, Landt O, Niedrig M, Drosten C. Coordinated implementation of chikungunya virus reverse transcription-PCR. *Emerg Infect Dis* 2009;15:469-71.

36. Pastorino B, Bessaud M, Grandadam M, Tolou HJ, Peyrefitte CN. Development of a TaqMan RT-PCR assay without RNA extraction for the detection and quantification of African Chikungunya viruses. *J Virol Methods* 2005;124:65–71.
37. Panning M, Grywna K, van Esbroeck M, Emmerich P, Drosten C. Chikungunya fever in travelers returning from the Indian Ocean Region, 2006. *Emerg Infect Dis* 2008;14:416–22.
38. Malvy D, Ezzedine K, Mamani-Matsuda M, Autran B, Tolou H, Receveur MC *et al.* Destructive arthritis in a patient with persistent specific IgM antibodies. *BMC Infect Dis* 2009;9:200–07.
39. De Lamballerie X, Ninove L, Charrel RN. Antiviral treatment of chikungunya virus infection. *Infect Disord Drug Targets* 2009;9:101–04.
40. Scholte FE, Tas A, Martina BE, Cordioli P, Narayanan K, Makino S *et al.* Characterization of synthetic chikungunya viruses based on the consensus sequence of recent E1-226V isolates. *PLoS One* 2013;8:e71047.
41. Khan M, Dhanwani R, Patro IK, Rao PVL, Parida MM. Cellular IMPDH enzyme activity is a potential target for the inhibition of chikungunya virus replication and virus induced apoptosis in cultured mammalian cells. *Antiviral Res* 2011;89:1–8.
42. Harrison VR, Eckels KH, Bartelloni PJ, Hampton C. Production and evaluation of a formalin-killed chikungunya vaccine. *J Immunol* 1971;107:643–7.
43. Plante K, Wang E, Partidos CD, Weger J, Gorchakov R, Tsetsarkin K *et al.* Novel chikungunya vaccine candidate with an IRES-based attenuation and host range alteration mechanism. *PLoS Pathog* 2011;7:e1002142.
44. Partidos CD, Paykel J, Weger J, Borland EM, Powers AM, Seymour R *et al.* Cross-protective immunity against o'nyong-nyong virus afforded by a novel recombinant chikungunya vaccine. *Vaccine* 2012;30:4638–43.
45. Couderc T, Khandoudi N, Grandadam M, Visse C, Gangneux N, Bagot S *et al.* Prophylaxis and therapy for chikungunya virus infection. *J Infect Dis* 2009;200:516–23.
46. Departamento de Asuntos Científicos, Instituto de Salud Pública de Chile. Alerta por probable introducción en América de la fiebre de Chikungunya. Boletín laboratorio y vigilancia al día No 7. 2012 Mar 16. Disponible en: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/BOLETIN%207.PDF>
47. Lupi E, Hatz C, Schlegelhauf P. The efficacy of repellents against Aedes, Anopheles, Culex and Ixodes spp.-a literature review. *Travel Med Infect Dis* 2013;11:374–411.
48. Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) Cómo prevenir las picaduras de mosquitos. Disponible en: <https://www.cdc.gov/zika/es/prevention/prevent-mosquito-bites.html>. Consultado el 28 de enero 2019.

CORRESPONDENCIA

Daniel Tobar Ugalde
 Fono: 569 9192 5254
 E-mail: danieltobar@ug.uchile.cl

