

Enfermedad por el virus del Chikungunya: historia y epidemiología

Chikungunya fever: history and epidemiology

Jorge Acosta-Reyes¹, Edgar Navarro-Lechuga²,
Juan Carlos Martínez-Garcés³

Resumen

El 9 de diciembre de 2013 la Organización Panamericana de la Salud emitió una alerta epidemiológica debido a la detección de los primeros casos autóctonos de fiebre del Chikungunya en el continente americano; desde entonces este se ha convertido en un problema de salud pública.

El primer reporte de un brote por el virus del Chikungunya se presentó en 1952-1953 en Tanzania. Las experiencias en epidemias en otros países han centrado la atención en que la presentación clínica no siempre tiene un comportamiento similar. Hasta 2005 todos los reportes mencionaban la presentación de la enfermedad como benigna y con cuadros clínicos bastantes similares, sin embargo, la aparición de epidemias después de ese año en las Islas Reunión y en la India describieron la presencia de cuadros graves, atípicos y un aumento de la mortalidad relacionados con la enfermedad.

La región de las Américas debe prepararse para esta nueva epidemia. Esto hace necesario mejorar los conocimientos sobre la enfermedad; y un primer abordaje es a través de una descripción de la historia y epidemiología de la enfermedad por el virus del Chikungunya en el mundo.

Palabras clave: enfermedad por el virus del Chikungunya, epidemiología, historia.

Abstract

On December 9, 2013, the Pan American Health Organization issued an epidemiological alert due to the detection of the first local (autochthonous) cases of Chikungunya fever in Las Americas, since it has become a public health problem.

The first report of an outbreak of Chikungunya virus occurred in 1952-1953 in Tanzania. The experiences about epidemics in other countries, have focused attention on the clinical presentation does not always have a similar behavior. Until 2005, all reports mentioned

¹Médico, epidemiólogo clínico. Profesor de tiempo completo, Departamento de Salud Pública, Universidad del Norte. Barranquilla (Colombia).

²Médico, epidemiólogo. Profesor de tiempo completo, Departamento de Salud Pública, Universidad del Norte. Barranquilla (Colombia).

³Médico, estudiante de la Maestría en Epidemiología, Departamento de Salud Pública, Universidad del Norte. Barranquilla (Colombia).

Correspondencia: Jorge Acosta-Reyes. Universidad del Norte, km 5, vía Puerto Colombia, Teléfono: 575 3509509. acostajl@uninorte.edu.co

the presentation of the disease as benign and clinical behavior quite similar, however, the emergence of epidemics after 2005 on Reunion Island and India, described the presence of severe disease, atypical and an increase in mortality associated with the disease.

The Americas region must prepare for this new epidemic. So, is necessary to improve knowledge of the disease, and a first approach is through a description of the history and epidemiology of the disease Chikungunya virus worldwide.

Keywords: Chikungunya fever, epidemiology, history.

INTRODUCCIÓN

La fiebre del Chikungunya es una enfermedad viral causada por el virus Chikungunya, un virus ARN que pertenece al género *Alfavirus* de la familia *Togaviridae*. Este virus parece ser originario de África Central/Este; fue descubierto a mediados de la década de 1950 en el suero de un paciente febril durante una epidemia similar al dengue en Tanzania (1,2). En concordancia con esto, la denominación “Chikungunya” en el lenguaje makonde (el cual es hablado por el grupo étnico Makonde, que vive en el sudeste de Tanzania y el norte de Mozambique(3)) se traduce como “aquel que se encorva”, en referencia a la postura asociada a la artralgia crónica e incapacitante de los pacientes infectados (4).

Esta es una enfermedad transmitida por vectores, principalmente *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, los cuales participan también en la transmisión del dengue. Ambas especies de mosquitos están ampliamente distribuidas en los trópicos, sin embargo, el *A. albopictus* también está presente en latitudes más templadas del continente americano.

Se han descrito dos ciclos de transmisión diferentes para el virus del Chikungunya. El primero es un ciclo silvestre en África, cuyo patrón general se asemeja al ciclo selvático del virus de la fiebre amarilla, es decir, incluye la participación en la transmisión del virus de mosquitos asociados al bosque o sabana y

primates no humanos (incluso posiblemente roedores), con eventos ocasionales en poblaciones humanas que viven en las inmediaciones o cerca del entorno selvático (5). El segundo es un ciclo de transmisión urbano humano-mosquito-humano. Este ciclo requiere la infección de los mosquitos hembra al alimentarse con la sangre de un huésped vertebrado susceptible y con viremia, seguido de un período de incubación extrínseca adecuado y de una transmisión a otro huésped vertebrado durante una alimentación posterior (6). En estos eventos, los viajeros tienen una participación esencial en la transmisión, ya que aquellos con viremia pueden transportar el agente causal hacia áreas con mosquitos que pueden transmitir la infección.

Además de este tipo de transmisión se ha documentado la transmisión vertical, especialmente cuando la infección de las madres ocurre pocos días antes del parto; no existe evidencia de transmisión mediante la lactancia (7-9).

El virus del Chikungunya es actualmente un problema de salud pública emergente en el continente americano. La transmisión del virus a través de los mosquitos que son frecuentes en la región, la falta de control del mismo y las condiciones socioeconómicas de gran parte de la población llevaron a que casi toda la región de las Américas haya sido susceptible a la invasión y la diseminación del virus.

El 9 de diciembre de 2013 la Organización Panamericana de la Salud emitió una alerta epidemiológica por la detección de los primeros casos autóctonos en la isla Saint Martin, en el Caribe (10); al corte del 6 de marzo de 2015 ya se han reportado más de 1 200 000 casos sospechosos en el continente americano (11, 12).

En Colombia, las condiciones para la circulación y transmisión del virus son óptimas, ya que los vectores están presentes en 845 municipios del país (aproximadamente 24 millones de habitantes)(13). En concordancia con esto, la situación epidemiológica es bastante similar al resto de la región, con un total de 189 059 casos reportados al Instituto Nacional de Salud (INS) para el corte de la semana 8 de 2015, que incluye los casos reportados en 2014 (14).

Experiencias de epidemias del virus del Chikungunya en otras regiones del mundo habían mostrado un comportamiento similar, describiéndola como una enfermedad benigna, sin embargo, después de las epidemias en la Isla Reunión (15) en 2005-2006 y en la India(16, 17) en 2006 se demostró la aparición de cuadros graves y atípicos de la enfermedad, incluso con reportes de mortalidad por la misma.

Una problemática adicional de la evolución de esta enfermedad es la persistencia de los síntomas por varios meses, con cuadros crónicos de artralgias, depresión y fatiga, hasta en un 75 % de los pacientes afectados por la fase aguda (18-20).

En cuanto al control de esta enfermedad, no existe tratamiento antiviral o vacuna que pueda prevenir su aparición (21). El tratamiento de esta enfermedad es solamente sintomático, manejando específicamente el dolor. Se ha recomendado el uso de analgésicos, antiinflamato-

rios no esteroideos y esteroideos (3). Otros medicamentos potenciales para el manejo de esta enfermedad son la ribavirina, el interferón alfa y la cloroquina (22), sin embargo, la evidencia disponible es solamente de estudios observacionales con pocos pacientes, por lo cual no es posible recomendarlos en el manejo de estos pacientes. Por lo tanto, el control de esta enfermedad debe estar enfocado al control del vector.

Para todos los involucrados en la atención de los pacientes con enfermedad de Chikungunya los retos que se plantean deben estar dirigidos, además de la atención de la fase aguda de esta enfermedad, a las formas crónicas de la misma (23). La fase crónica de esta enfermedad, en contraste con la enfermedad por dengue, que es una enfermedad febril y transmitida por los mismos vectores, es responsable de consecuencias a largo plazo en el ámbito de la salud, social y económica en áreas epidémicas.

La afectación de todas las edades, incluyendo la clase trabajadora, implica una carga alta de esta enfermedad (16, 24, 25); el mayor uso de los servicios de salud por parte de los pacientes con esta enfermedad crónica relacionados con la sintomatología incapacitante y la afectación de la calidad de vida relacionada con salud (26-29) generan un compromiso importante de recursos directos e indirectos para el sistema de salud. En un estudio de costos realizados con base a la epidemia de la Isla Reunión se informó costos directos de 90 y de 2000 euros por paciente ambulatorio y hospitalizado, respectivamente (30); lo cual se convierte en un reto importante para las autoridades de salud, académicos y sociedad en general, que deben asumir los costos directos e indirectos de esta enfermedad.

HISTORIA DE LA ENFERMEDAD

Históricamente ha existido poca información de la enfermedad por el virus del Chikungunya. Existe el reporte de una posible epidemia de dengue ocurrida en Batavia (hoy Yakarta, Indonesia) en 1779, en la que se describía un cuadro clínico de dolor intenso en articulaciones de las manos y piernas, fiebre alta, incapacidad importante y persistencia de los síntomas de dolor y dificultad para subir escalas. Varios autores consideran que realmente se trató de la primera epidemia del virus Chikungunya (31, 32). En 1820 se reportó otra epidemia en India y África, caracterizada por gran compromiso articular y fiebre alta, que afectó a una tercera parte de la población de las zonas afectadas. En 1853 y 1871 se reportó otra epidemia en Calcuta, caracterizada por compromiso articular crónico y que afectó al 75 % de la población (32).

El primer reporte de un brote reconocido y confirmado por el virus del Chikungunya fue realizado por Marion C. Robinson en su artículo clásico "An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53" (33), en el que describió la afectación de la población de la meseta Makonde, en la provincia del sur de Tanganyika, como una enfermedad clínicamente muy similar al dengue. Fue en esta epidemia en la que los pobladores le dieron el nombre a la enfermedad (1).

La descripción de los casos afectados en esa epidemia es bastante similar a los reportes de las epidemias posteriores. Robinson describe que el brote se propagaba de manera rápida, con un periodo de incubación de 3 a 12 días y afectaba alrededor del 80 % de la población de cada aldea en un periodo de 2 a 3 semanas, e incluso en algunos grupos de casas todos los habitantes eran afectados.

La descripción clínica de la enfermedad reportó que esta iniciaba con dolor intenso, que incapacitaba en cuestión de minutos o de varias horas y que llegaba incluso a inmovilizar completamente a muchos pacientes. La morfina era el único analgésico capaz de modificar la intensidad del dolor. Asimismo, describe un rápido aumento en la temperatura, entre los 38,9 a 40 °C, por un periodo de 1 a 6 días. En contraste con el dengue, no se encontraron dolores retro-orbitales ni dificultad para realizar movimientos oculares. Se presentaron casos de erupciones maculopapilares irritantes en tronco y extremidades en cerca del 80 % de los pacientes, el cual gradualmente desaparecía o descamaba.

Robinson realizó un reporte adicional muy importante sobre los efectos tardíos que presentaba la mayoría de pacientes: se caracterizaban por ser intermitentes y no presentaban los signos de la enfermedad aguda. Se manifestaban en forma de dolores articulares, que algunos de los pacientes presentaban hasta cuatro meses después de la enfermedad aguda; atacaban diferentes articulaciones del mismo paciente en tiempos diferentes; se presentaban usualmente de manera severa en la mañana, e incluso impedían que el paciente cambiara de posición de manera autónoma. En algunos distritos, el efecto paralizante de estos dolores era suficiente para poner en peligro la normalidad del programa de agricultura de la región.

En etapas posteriores de la epidemia, cuando ya se había infectado la mayoría de la población de un pueblo, la enfermedad mostraba ciertas modificaciones: inicio menos repentino, dolor menos grave, duración más corta, aumento de la temperatura secundaria y erupción cutánea menos frecuentes.

EPIDEMIAS

Las epidemias de la enfermedad por el virus del Chikungunya son caracterizadas por episodios epidémicos explosivos con períodos libres de la enfermedad de varios años o incluso décadas; en África y Asia se describen con períodos entre 7 a 20 años para pequeñas epidemias y de 4 a 5 décadas para grandes epidemias (34).

Después del reporte descrito por Robinson, el siguiente brote importante descrito del virus del Chikungunya en una zona urbana apareció en 1960 en Bangkok, Tailandia (35, 36). La descripción muestra que la enfermedad presentaba un inicio de síntomas más abrupto, con períodos febriles más cortos que la enfermedad del dengue. No se observaron diferencias significativas en las pruebas positivas de torniquete o epistaxis, y se encontró que el Chikungunya y el dengue sin choque parecían ser enfermedades similares. También se describieron algunas diferencias importantes: los pacientes infectados con dengue con mayor frecuencia presentaban petequias dispersas y solo en ellos se observaron erupciones petequiales, hematemesis o melena. En la población infantil infectada con Chikungunya se describieron mialgias, artralgias, dolor de cabeza, vómitos, constipación, tos, inquietud, dolor abdominal, inyección conjuntival, erupciones maculopapulares, dolor abdominal y linfadenopatía de manera mucho más frecuente que en los pacientes con dengue (35).

Entre 1963 y 1973 se reportó otra epidemia importante en la ciudad de Barsi (India), con afectación del 37 % de la población, con presentaciones clínicas bastante similares a las reportadas previamente (2).

En la década de los años 90 se reportó un brote menor nuevamente en Tailandia (37)

que afectó alrededor de 1000 pacientes con la enfermedad. Las siguientes epidemias de la enfermedad por el virus del Chikungunya aparecieron entre 1999 y 2000, cuando se reportó la primera gran epidemia en la República Democrática de Congo, con un estimado de 50 000 personas afectadas (38,39).

A partir de la década del 2000 se reportaron otras epidemias importantes. La primera en 2004, en Kenia, responsable de la expansión y aparición de la enfermedad en el océano Índico, India y suroeste asiático en los años 2005-2006. En Kenia, el brote en la ciudad de Lamu afectó a más del 70 % de la población. Entre los territorios más afectados del océano Índico se encuentran las islas Comoros; en ellas el virus afectó alrededor del 63 % de la población (más de 255 000 personas infectadas). Inicialmente se pensó que era un brote de dengue, ya que anteriormente habían ocurrido (1948, 1984 y 1993). La enfermedad afectó principalmente la isla de Ngazidja (Gran Comora), donde no hay ríos o fuentes subterráneas de agua dulce, por lo cual sus habitantes recolectan agua de lluvia y la almacenan.

Durante el brote se realizó un estudio de seroprevalencia para conocer la extensión de la transmisión de la enfermedad. Los resultados mostraron una IgG positiva que no era más común en los participantes de mayor edad comparada con la de los más jóvenes. Esto confirmó la idea de que un brote de Chikungunya no había ocurrido en muchos años (40). Al menos la mitad de los participantes infectados de este estudio se ausentó de su lugar de trabajo por períodos de hasta 40 días. Esto confirma al virus del Chikungunya como una morbilidad con potencial efecto para la economía.

Es importante resaltar la epidemia de la Isla Reunión. En esta isla el primer caso reportado fue en 2005, pero después de enero de 2006 se presentó un aumento inusitado de casos, con un reporte de 40 000 casos en 1 semana. Finalmente, esta epidemia afectó a 266 000 personas (35 % de la población total) (2, 41). Por primera vez un número considerable de muertes, 254 en total, se atribuyó directa o indirectamente al virus Chikungunya (42, 43). Además se describieron los primeros 38 casos de la enfermedad en neonatos, y se estableció que la transmisión madre-hijo era transplacentaria, justo antes del parto, cuando la madre presentaba viremia positiva (8, 44).

En la epidemia de la Isla Reunión las más afectadas fueron las mujeres, con un 68 % del total de casos, y los adultos fueron más afectados que los niños, 74 % de los pacientes fueron mayores de 30 años de edad (7).

Los brotes inesperados en 2005 en el océano Índico y alrededor de este marcaron un resurgimiento de la enfermedad con epidemias devastadoras que han sido asociadas con mutaciones en el genoma viral, las cuales han facilitado la replicación del virus en el *Ae. albopictus* (45).

En la India se reportó una epidemia por el virus de Chikungunya entre 2006 y 2007 con un estimado mayor a 1 300 000 casos reportados (16), con una tasa estimada de mortalidad de 1/1000 infectados (46). En la India, a diferencia de las islas del océano Índico, continúan apareciendo casos de la enfermedad en la actualidad, presumiblemente por la gran cantidad de habitantes inmunológicamente susceptibles.

En Europa se describió la primera epidemia en 2007 en el norte de Italia (47, 48). En julio de 2007 se detectó un número inusualmente

alto de casos de enfermedad febril en dos pequeños pueblos italianos. Las investigaciones realizadas identificaron el primer caso; se trataba de un hombre de origen indio, quien informó que no había viajado al extranjero durante el año anterior; sin embargo, había sido visitado por un pariente suyo residente en un área afectada por la epidemia en India y quien presentó un cuadro febril durante los días de la visita. Asimismo, se realizó un análisis filogenético que mostró que la cepa que causó este brote fue similar a las cepas detectadas en el subcontinente indio y que contenía la misma mutación que se encuentra en una variante en las islas del océano Índico (49).

Todos los pacientes presentaron fiebre alta y artralgias en múltiples articulaciones. Alrededor de la mitad de los casos desarrollaron rash en la piel, en algunos casos con picazón. Clínicamente, la enfermedad fue leve y autolimitada en la mayoría de los casos. De acuerdo con los datos publicados, la densidad del vector (*A. albopictus*) en la época era particularmente alta y coincidió con la llegada del caso inicial; lo cual probablemente fue un factor determinante en esta epidemia. La tasa de ataque fue del 5,4 % que puede estar relacionada con una intervención temprana y con factores relacionados con la presencia del vector y el clima de la región (49).

En América solo se habían reportado casos importados de la enfermedad del Chikungunya, con un promedio de 28 casos por año (rango 5 a 65), y principalmente de viajeros provenientes de Asia (12, 50). En diciembre de 2013 se reportaron los primeros dos casos en las Américas, en la isla Saint Martin. A enero de 2015 la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud han reportado casos autóctonos en la mayoría de países de todo el continente americano,

en Norteamérica (excepto Canadá), en todos los países de Centroamérica, en todas las islas del Caribe (excepto Cuba) y en la mayoría de países de Suramérica (Colombia, Ecuador, Venezuela, Brasil y Paraguay)(51).

En Colombia no existían reportes de casos importados o autóctonos de la enfermedad por el virus del Chikungunya; fue en 2014 cuando aparecieron los primeros casos reportados en los municipios de Mahates y San Juan Nemopuceno (Bolívar). De acuerdo con el INS, a abril de 2015 todos los departamentos del país han reportado casos sospechosos de la enfermedad. Durante 2014 se presentaron 106 592 casos de enfermedad por el virus del Chikungunya y durante 2015 (hasta la semana 17) se han reportado 208 044 casos (52).

Las características geográficas de Colombia, las fronteras con países con la epidemia, las condiciones de transmisión del virus y la presencia del vector en la mayoría de municipios del país han dado a la enfermedad del virus por el Chikungunya unas características propias, que han mostrado que el virus ha afectado inicialmente a regiones con historia de endemia del dengue, y ha generado una propagación diferencial, con regiones que actualmente han superado el pico más alto de los casos y otras donde se están iniciando la presentación de los casos.

CONCLUSIÓN

El virus del Chikungunya tiene características epidemiológicas especiales marcadas por la capacidad de infectar rápidamente a grandes poblaciones cuando aparece de novo la enfermedad. Es de especial interés las diferencias en la presentación clínica de la enfermedad en la aparición de casos crónicos y mortalidad encontrada en diferentes epidemias del mundo, lo cual implica que puede ser una

enfermedad cambiante o que no ha sido posible describirla adecuadamente.

Para todos los involucrados en la atención de los pacientes con enfermedad de Chikungunya, los retos que se plantean deben dirigirse tanto a la atención de la fase aguda de la enfermedad como a las formas crónicas y a la búsqueda grupos de alto riesgo para las complicaciones. Además es necesario que las autoridades de salud del país estén preparadas para la atención de la enfermedad en una fase endémica, buscando, entre otras actividades, el control del vector para reducir los nuevos casos de la enfermedad (3).

Todo lo anterior lleva a la conclusión de que se requiere investigación profunda de la enfermedad en el país, que se convierta en una oportunidad para la generación de conocimiento científico desde el país para el mundo.

Financiación: ninguna.

Conflicto de interés: ninguno.

REFERENCIAS

1. Lumsden WH. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. II. General description and epidemiology. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1955;49(1):33-57.
2. Staples JE, Breiman RF, Powers AM. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. *Clin Infect Dis* 2009;49(6):942-8. doi: 10.1056/NEJMp1407698
3. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus chikungunya en las Américas. Washington, D. C.: OPS©; 2011.
4. Kondekar S, Gogtay NJ. Why Chikungunya is called Chikungunya. *Journal of Postgraduate Medicine* 2006;52(4):307.

5. Thiberville SD, Moyon N, Dupuis-Maguiraga L, Nougaires A, Gould EA, Roques P et al. Chikungunya fever: epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Res* 2013;99(3):345-70. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.06.009
6. Solignat M, Gay B, Higgs S, Briant L, Devaux C. Replication cycle of chikungunya: a re-emerging arbovirus. *Virology* 2009;393(2):183-97. doi: 10.1016/j.virol.2009.07.024
7. Pialoux G, Gauzere BA, Jaureguierry S, Strobel M. Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. *Lancet Infect Dis* 2007;7(5):319-27. doi: 10.1016/s1473-3099(07)70107-x
8. Ramful D, 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(9):811-5. doi: 10.1097/INF.0b013e3180616d4f
9. Robillard PY, Boumahni B, Gerardin P, Michault A, Fourmaintraux A, Schuffenecker I et al. [Vertical maternal fetal transmission of the chikungunya virus. Ten cases among 84 pregnant women]. *Presse Med* 35. France 2006. p. 785-8.
10. Organización Panamericana de la Salud (OPS), Organización Mundial de la Salud (OMS). Alerta Epidemiológica. Fiebre por chikungunya. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=23807&Itemid. 2013:5.
11. Organización Panamericana de la Salud (OPS), Organización Mundial de la Salud (OMS). Número de casos reportados de chikungunya en países o territorios de las Américas 2013-2015 (por semanas) 2015. Disponible en: <file:///C:/Users/acostajl/Downloads/2015-mar-6-cha-CHIKV-casos-09.pdf>.
12. Morens DM, Fauci AS. Chikungunya at the door—deja vu all over again? *N Engl J Med* 2014;371(10):885-7. doi: 10.1056/NEJMp1408509
13. Ministerio de Salud y Protección Social-Instituto Nacional de Salud (INS). Plan nacional de respuesta frente a la introducción del virus chikungunya en Colombia 2014. Disponible en: <http://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/PLAN%20NACIONAL%20DE%20RESPUESTA%20CHIKUNGUNYA%20COLOMBIA%202014.pdf>.
14. Instituto Nacional de Salud (INS). Chikunguña a semana, 8 acumulado 2014-2015. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/Noticias/Chikungunya/Resumen%20Chikungu%C3%B1a%20SEMANA%2008%202015.pdf>.
15. Josseran L, Paquet C, Zehgnoun A, Caillere N, Le Tertre A, Solet JL et al. Chikungunya disease outbreak, Reunion Island. *Emerg Infect Dis* 2006;12(12):1994-5. doi: 10.3201/eid1212.060710
16. Mavalankar D, Shastri P, Raman P. Chikungunya epidemic in India: a major public-health disaster. *Lancet Infect Dis* 2007; 306-7.
17. Mavalankar D, Shastri P, Bandyopadhyay T, Parmar J, Ramani KV. Increased mortality rate associated with chikungunya epidemic, Ahmedabad, India. *Emerg Infect Dis* 2008;14(3):412-5. doi: 10.3201/eid1403.070720
18. Gerardin P, Fianu A, Malvy D, Mussard C, Boussaid K, Rollot O et al. Perceived morbidity and community burden after a Chikungunya outbreak: the TELECHIK survey, a population-based cohort study. *BMC Med* 2011;9:5. doi: 10.1186/1741-7015-9-5
19. Borgherini G, Poubeau P, Jossaume A, Gouix A, Cotte L, Michault A et al. Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: a study of 88 adult patients on reunion island. *Clin Infect Dis* 2008;47(4):469-75. doi: 10.1086/590003
20. Borgherini G, Poubeau P, Staikowsky F, Lory M, Le Moullec N, Becquart JP et al. Outbreak of chikungunya on Reunion Island: early clinical and laboratory features in 157 adult patients. *Clin Infect Dis* 2007; 1401-7.
21. Bettadapura J, Herrero LJ, Taylor A, Mahalingam S. Approaches to the treatment of disease induced by chikungunya virus. *Indian J Med Res* 2013;138(5):762-5.

22. Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, Mahalingam S, Heise MT. Chikungunya: a re-emerging virus. *Lancet* 2012;379(9816):662-71.
23. Moya J, Pimentel R, Puello J. Chikungunya: a challenge for the Dominican Republic's health services. *Rev Panam Salud Pública* 2014;36(5):331-5.
24. Queyriaux B, Simon F, Grandadam M, Michel R, Tolou H, Boutin JP. Clinical burden of chikungunya virus infection. *Lancet Infect Dis* 2008; 2-3.
25. de Andrade DC, Jean S, Clavelou P, Dallel R, Bouhassira D. Chronic pain associated with the Chikungunya Fever: long lasting burden of an acute illness. *BMC Infect* 2010;31.
26. Marimoutou C, Vivier E, Oliver M, Boutin JP, Simon F. Morbidity and impaired quality of life 30 months after chikungunya infection: comparative cohort of infected and uninfected French military policemen in Reunion Island. *Medicine (Baltimore)* 2012;91(4):212-9. doi: 10.1097/MD.0b013e318260b604
27. Soumahoro MK, Gerardin P, Boelle PY, Perrau J, Fianu A, Pouchot J et al. Impact of Chikungunya virus infection on health status and quality of life: a retrospective cohort study. *PLoS One* 2009;4(11):e7800.
28. Couturier E, Guillemin F, Mura M, Leon L, Virion JM, Letort MJ et al. Impaired quality of life after chikungunya virus infection: a 2-year follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(7):1315-22. doi: 10.1093/rheumatology/kes015
29. 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* 2012;65(2):165-72. doi: 10.1016/j.jinf.2012.04.005
30. Soumahoro MK, Boelle PY, Gauzere BA, Atsou K, Pelat C, Lambert B et al. The Chikungunya epidemic on La Reunion Island in 2005-2006: a cost-of-illness study. *PLoS Negl Trop Dis* 2011;5(6):e1197. doi: 10.1371/journal.pntd.0001197
31. Ali Ou Alla S, Combe B. Arthritis after infection with Chikungunya virus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 337-46.
32. Ng LC, Hapuarachchi HC. Tracing the path of Chikungunya virus - evolution and adaptation. *Infect Genet Evol* 2010;10(7):876-85. doi: 10.1016/j.meegid.2010.07.012
33. 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(1):28-32.
34. Powers AM, Logue CH. Changing patterns of chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus. *J Gen Virol* 2007; 2363-77.
35. Nimmannitya S, Halstead SB, Cohen SN, Margiotta MR. Dengue and chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962-1964. I. Observations on hospitalized patients with hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1969;18(6):954-71.
36. Halstead SB, Udomsakdi S, Singharaj P, Nisalak A. Dengue chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962-1964. 3. Clinical, epidemiologic, and virologic observations on disease in non-indigenous white persons. *Am J Trop Med Hyg* 1969;18(6):984-96.
37. Thaikruea L, Charearnsook O, Reanphumkarnkit S, Dissomboon P, Phonjan R, Ratchbud S et al. Chikungunya in Thailand: a re-emerging disease? *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1997;28(2):359-64.
38. Pastorino B, Muyembe-Tamfum JJ, Besaud M, Tock F, Tolou H, Durand JP et al. Epidemic resurgence of Chikungunya virus in democratic Republic of the Congo: identification of a new central African strain. *J Med Virol* 2004;74(2):277-82. doi: 10.1002/jmv.20168
39. Organización Mundial de la Salud (OMS). Chikungunya. Fact sheet n°327. 2014. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs327/en/>.
40. Sergon K, Yahaya AA, Brown J, Bedja SA, Mlindasse M, Agata N et al. Seroprevalence

- of Chikungunya virus infection on Grande Comore Island, union of the Comoros, 2005. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 1189-93.
41. Staikowsky F, Talarmin F, Grivard P, Souab A, Schuffenecker I, Le Roux K et al. Prospective study of Chikungunya virus acute infection in the Island of La Reunion during the 2005-2006 outbreak. *PLoS One* 2009;4(10):e7603. doi: 10.1371/journal.pone.0007603
 42. Tandale BV, Sathe PS, Arankalle VA, Wadia RS, Kulkarni R, Shah SV et al. Systemic involvements and fatalities during Chikungunya epidemic in India, 2006. *J Clin Virol* (Netherlands) 2009; 46: 145-9.
 43. Lemant J, Boisson V, Winer A, Thibault L, Andre 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(9):2536-41. doi: 10.1097/CCM.0b013e318183f2d2
 44. Fritel X, Rollot O, Gerardin P, Gauzere BA, Bideault J, Lagarde L et al. Chikungunya virus infection during pregnancy, Reunion, France, 2006. *Emerg Infect Dis* 2010;16(3):418-25. doi: 10.3201/eid1603.091403
 45. Thiberville SD, Boisson V, Gaudart J, Simon F, Flahault A, de Lamballerie X. Chikungunya fever: a clinical and virological investigation of outpatients on Reunion Island, South-West Indian Ocean. *PLoS Negl Trop* 2013. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.06.009
 46. Manimunda SP, Mavalankar D, Bandyopadhyay T, Sugunan AP. Chikungunya epidemic-related mortality. *Epidemiol Infect* 2011; 1410-2.
 47. Angelini R, Finarelli AC, Angelini P, Po C, Petropulacos K, Macini P et al. An outbreak of chikungunya fever in the province of Ravenna, Italy. *Euro Surveill* 2007; E070906 1.
 48. Moro ML, Gagliotti C, Silvi G, Angelini R, Sambri V, Rezza G et al. Chikungunya virus in North-Eastern Italy: a seroprevalence survey. *Am J Trop Med Hyg* 2010;82(3):508-11. doi: 10.4269/ajtmh.2010.09-0322
 49. 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(9602):1840-6. doi: 10.1016/s0140-6736(07)61779-6
 50. Staples JE, Fischer M. Chikungunya virus in the Americas--what a vectorborne pathogen can do. *N Engl J Med* 2014;371(10):887-9. doi: 10.1056/NEJMp1407698
 51. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud (OPS). Número de casos reportados de chikungunya en países o territorios de las Américas 2013-2015 (por semanas) 2015. Disponible en: <http://www.paho.org/hq/index.php?Itemid=40931>.
 52. Instituto Nacional de Salud (INS). Boletín Epidemiológico Semanal (Semana epidemiológica número 17 de 2015), 2015. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiologico/2015%20Boletin%20epidemiologico%20semana%2017.pdf>.