



Universidad
Tecnológica
de Pereira

REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS CHIKUNGUNYA ATÍPICO, SEVERO Y FATAL EN ADULTOS.

Diana Ávila Reyes

Universidad Tecnológica de Pereira

Facultad de Ciencias de la Salud

Programa Postgrado Medicina Crítica y Cuidados Intensivos

**Pereira. Colombia
2020**

REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS CHIKUNGUNYA ATÍPICO, SEVERO Y FATAL EN ADULTOS.

Diana Ávila Reyes

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

Especialista en Medicina Crítica y Cuidados intensivos

Investigadora principal

Diana Ávila Reyes.

Residente de Medicina Crítica y Cuidados intensivos

Asesores temáticos

Dr. Alfonso J. Rodríguez Morales

Dr. José Fernando Gómez

Asesor metodológico

Dr. Alfonso J. Rodríguez Morales

Universidad Tecnológica de Pereira

**Facultad de Ciencias de la Salud. Programa Postgrado Medicina Crítica y
Cuidados Intensivos**

**Pereira. Colombia
2020**

Agradecimientos

A mis padres por impulsarme a cumplir mis metas, brindarme su apoyo incondicional durante toda la vida y enseñarme todos los días el valor de la ética y la honestidad.

A mis hermanos por ser una fuente de inspiración y superación, por llenarme de amor, alegrías y fortaleza.

A Mario, mi compañero, mi mejor amigo, mi inspiración y el amor de mi vida, por siempre creer en mí aún en los momentos en los que he desfallecido, por su inmenso sacrificio y espera, por vivir conmigo este sueño estando despiertos y por ser incondicional todos los días.

A mis profesores por sacar siempre lo mejor de mí, por inspirarme a ser cada día mejor profesional y mejor persona, por su paciencia y dedicación en un método de enseñanza individualizado, explotando mis capacidades.

A mis tutores de tesis, el doctor Alfonso y doctor José Fernando por su constante acompañamiento en este proceso complejo, brindando las herramientas para fomentar la investigación, la publicación científica y fortalecer el crecimiento académico.

ABSTRACT

Atypical, Severe and Fatal Chikungunya in adults: a systematic review and Meta-analysis

Introduction: While deaths due to CHIKV infection have been described, especially during epidemics in the Americas, reports of fatal cases have been considered infrequent, and no systematic reviews have been published so far.

Methods: We performed a literature systematic review in six databases (Web of Sciences/Scopus/PubMed/SciELO/Lilacs/Google Scholar) to assess the proportion of patients with CHIKV that developed atypical, severe and fatal evolutions, according the 2015 WHO criteria, reported in single or multiple case reports (case series), cross-sectional and cohort studies. A Meta-analysis with random-effects model was performed to calculate the pooled prevalence of those stages, with their corresponding 95% confidence intervals (95%CI). Measures of heterogeneity (Cochran's Q-statistic, I^2 index, and τ^2 test), were reported. Subgroup analyses were conducted.

Results: Till July 31, 2019, the literature search yielded 698 articles, of which only 41 studies were valid for analysis (13 single-case reports, 14 case series, 13 cross-sectional studies and 1 cohort). The case series compromised a total of 110 cases. In cross-sectional studies (N=6492), the pooled prevalence of **atypical CHIKV was 32.6%** [95%CI (15.4%-49.8%); $\tau^2=0.090$; $I^2=99.313$; $Q=1601.122$; $p<0.001$] (**Figure 1**). For **severe CHIKV was 32.9%** [95%CI (20.2%-45.6%); $\tau^2=0.048$; $I^2=99.107$; $Q=1232.114$; $p<0.001$] (**Figure 2**). For **fatal CHIKV was 9.6%** [95%CI (7.4%-11.9%); $\tau^2=0.001$; $I^2=97.584$; $Q=455.219$; $p<0.001$] (**Figure 3**), being higher at the Americas, 32.4% (95%CI 0.0-74.2%) (**Figure 4**). From the single-case reports, 10 were atypical, 3 severe and 7 of them died (53.8%). From the case series, 61.5% were atypical, 39.4% were severe and 46.8% died. At the 57 patient-cohort, 36.8% were atypical cases. At cross-sectional studies, **comorbidities were found in 34.5%** [95%CI (27.7%- 41.3%); $\tau^2=0.012$; $I^2=99.861$; $Q=7911.164$; $p<0.001$] (**Figure 5**), with **diabetes in 17.5%** [95%CI (11.9%-23.2%); $\tau^2=0.008$; $I^2=98.761$; $Q=887.742$; $p<0.001$] (**Figure 6**), among others.

Conclusions: CHIKV was not considered to be a dangerous, much less a lethal pathogen until very recently. However, an increasing number of fatalities have been published in the literature since the epidemics 2005-2006 in La Reunion, France. Additional research is needed to elucidate factors that may mediate the pathogenesis of atypical, severe, and fatal disease.

- **PROSPERO:** https://www.crd.york.ac.uk/prospero/export_details_pdf.php

1 Tabla de contenido

2	INTRODUCCIÓN.....	3
3	JUSTIFICACIÓN	4
4	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	7
5	MARCO TEÓRICO.....	8
5.1	CUADRO CLÍNICO.....	11
5.2	FISIOPATOLOGÍA	13
5.3	DIAGNÓSTICO.....	14
5.4	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	15
5.5	TRATAMIENTO.....	15
5.6	CASOS SEVEROS, ATÍPICOS Y FATALES DE VIRUS CHIKUNGUNYA.....	16
5.6.1	CHIKV ATÍPICO.....	17
5.6.2	CHIKV SEVERO Y FATAL.....	24
5.6.3	INFECCIÓN POR CHIKV QUE REQUIERE UCI.....	27
5.6.4	CASOS FATALES.....	29
6	OBJETIVOS.....	32
6.1	OBJETIVO GENERAL	32
6.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
7	METODOLOGÍA.....	33
7.1	TIPO DE ESTUDIO.....	33
7.2	POBLACIÓN.....	33
7.3	MUESTRA Y MUESTREO.....	33
7.4	RECOLECCION DE DATOS.....	35
7.4.1	<i>Abstracción de datos y evaluación de la calidad.....</i>	<i>35</i>
7.5	DEFINICION DE VARIABLES.....	36
7.5.1	<i>Definición de enfermedad del virus CHIKV.....</i>	<i>36</i>
7.5.2	<i>Definición de casos severos por CHIKV.....</i>	<i>36</i>
7.5.3	<i>Definición de casos atípicos por CHIKV.....</i>	<i>36</i>
7.5.4	<i>Definición de casos fatales por CHIKV.....</i>	<i>36</i>
7.5.5	VARIABLES.....	36
7.6	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	41
7.7	ALCANCES Y LÍMITES DE LA INVESTIGACIÓN	41
9	RESULTADOS.....	42
9.1.1	FLUJOGRAMA PRISMA.....	44
9.1.2	TABLA CARACTERÍSTICAS ESTUDIOS.....	1
9.1.3	FIGURAS.....	4
10	DISCUSIÓN.....	1
11	CONCLUSIÓN	3
12	ANEXOS.....	4
12.1.1	TABLA 1.....	4
12.1.2	NEWCASTEL-OTTAWA.....	5
12.1.3	TABLAS RESULTADOS DESCRIPTIVOS.....	6

13 BIBLIOGRAFÍA.....10

2 INTRODUCCIÓN.

La infección por virus Chikungunya (CHIKV), es una enfermedad transmitida por vectores, principalmente *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, (JE & M., 2014) la cual se originó en las zonas selváticas de África. Descrita inicialmente en los años 1950, se empezó a conocer con mayor detalle luego del reporte de caso el año 2004 en Kenia. Esta arbovirosis se ha diseminado por el continente asiático, europeo y Oceanía de manera progresiva y rápida (JE & M., 2014) (Lahariya C, 2006), y en 2013 alcanzando las Américas.

Este alfavirus se documentó por primera vez en el hemisferio occidental en San Martín en diciembre de 2013, y posteriormente se han documentado reportes de casos a nivel global convirtiéndose en una patología sistémica de interés en salud pública (JE & M., 2014). Particularmente a nivel de Latinoamérica, se han notificado series de casos en 31 países y en un estudio realizado entre los años 2006 y 2013, se documentó que en promedio había 28 casos nuevos por año (JE & M., 2014). La Organización Panamericana de la Salud (OPS) reportó que hasta el año 2014 el número de casos autóctonos sospechosos de infección por virus chikungunya correspondía a 737.084, con un número de confirmados de 10.637 (Organización Panamericana de la Salud. Número de casos reportados de Chikungunya en países o territorios de las Américas 2013-2014, Semana epidemiológica 40.).

La fiebre Chikungunya se caracteriza por ser una enfermedad con un comportamiento benigno e invalidante, pero con una resolución durante la fase aguda, entre los 7-10 días de la infección. No obstante, hasta el 1% de los pacientes pueden progresar hacia formas severas de presentación clínica que pueden progresar a la muerte (JE & M., 2014). Incluso se menciona una fase crónica de la enfermedad que se caracteriza principalmente por secuelas reumatológicas (HC., 2010).

Actualmente se considera un problema de salud pública y de interés en investigación en relación con la permanente alerta sanitaria debida al incremento sostenido de casos de infección por virus chikungunya en Latinoamérica. El conocimiento sobre el curso natural de la enfermedad es aun limitado, y se ha venido trabajando alrededor del mundo en estrategias de tratamiento y profilaxis con vacunación con el fin de mitigar esta amenaza endémica. En materia del comportamiento clínico, se está estudiando ampliamente sobre las secuelas a largo plazo en la fase crónica del virus, y debido a los numerosos reportes de casos fatales de la infección es importante realizar un estudio profundo en esta materia

con el fin de mejorar la atención clínica de los pacientes y reconocer de manera precoz los signos de alarma con el fin de mejorar los resultados y mitigar la fase fulminante.

Es imperativo que los organismos internacionales reconozcan formalmente la posible letalidad de chikungunya en grupos específicos para reorientar la vigilancia de la enfermedad. La infección por CHIKV y sus complicaciones pueden ser la causa subyacente de la muerte o desencadenar una descompensación de afecciones médicas preexistentes que conducen a un desenlace fatal. Teniendo en cuenta la complejidad del curso clínico de chikungunya, y en ausencia de antivirales, se deben realizar esfuerzos para actualizar los protocolos y hacer un tratamiento continuo, específico para cada etapa de la enfermedad (aguda, post-aguda y crónica), y con ello prevenir las potenciales muertes (Antonio S. Lima Neto, 2019).

3 JUSTIFICACIÓN.

Desde comienzos del siglo XXI, la infección por el virus chikungunya (CHIKV) ha causado brotes en todo el mundo y se ha demostrado que es endémico, manteniéndose en países como Colombia su transmisión hasta 2020. A medida que aumenta la migración global, la posibilidad de una nueva epidemia a gran escala aumenta, teniendo en cuenta la versatilidad del virus para transmitirse a través de dos vectores diferentes, a su capacidad de adaptación, y los genotipos diferentes que participan en la generación de síntomas. El CHIKV se considera como una amenaza viral significativa, que, aunque en la mayoría de los casos, produce una enfermedad auto limitada y descrita como benigna, se encienden las alarmas ante la evidencia de presentaciones clínicas atípicas, severas y fatales. En el año 2015 la Organización Mundial de la Salud OMS (who.int) estableció la definición universal, con el fin de unificar conceptos y que la aproximación diagnóstica sea más efectiva, sin embargo, a pesar de las definiciones, y los criterios diagnósticos publicados en el año 2009 (WHO/SEARO. Chikungunya fever, 2009.), hay un elevado subregistro de casos atípicos, severos y fatales, debido a una baja adherencia a ellos por parte del personal de salud, y a una deficiente capacidad de realizar pruebas microbiológicas diagnósticas en algunas áreas del continente americano que permitan establecer causalidad. Se considera también que existen brechas del conocimiento en relación con el comportamiento complejo del virus en determinadas

poblaciones de riesgo, zonas endémicas, condiciones socioeconómicas y relaciones de causalidad entre la infección y el desarrollo de manifestaciones atípicas, severas y fatales.

La enfermedad tiene una baja tasa de mortalidad, los síntomas y la naturaleza crónica de la enfermedad. Como la enfermedad no ha sido considerada de gran importancia en términos de gravedad en el periodo agudo, la investigación en esta materia sigue siendo incompleta. (Vaishnavi K. Ganesan, 2017) Ante la posibilidad de infección por CHIKV con presentaciones atípicas o severas, que puedan generar en el paciente el ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI), y que eventualmente pudiere causarle la muerte, es necesaria la implementación de estrategias para detección temprana y el inicio precoz de manejo agresivo, sobre todo en población de riesgo. Es importante crear una clasificación de riesgo de mortalidad basada en el conocimiento disponible. Los escasos datos histopatológicos y las brechas de conocimiento en la fisiopatología de la chikungunya limitan la exhaustividad de la clasificación del riesgo, sin embargo, el conocimiento disponible permite avanzar en estrategias que permitan mitigar la mortalidad, particularmente entre pacientes de edad avanzada con comorbilidades específicas (Antonio S. Lima Neto, 2019).

Finalmente, en las zonas endémicas y emergentes, donde el CHIKV no se conocía previamente, se necesita vigilancia y los trabajadores de la salud deben estar adecuadamente capacitados para diagnosticar y tratar la infección, lo cual tendría eventual impacto en los resultados clínicos y pronósticos de los pacientes (Bedoya-Arias JE, 2015).

A pesar de la evidencia generada, se requieren más estudios que evalúen con más detalle las implicaciones clínicas de la infección por CHIKV y el desarrollo de formas severas y atípicas, así como los mecanismos responsables de las manifestaciones crónicas no reumáticas. Estas formas atípicas y severas suscitan un enorme costo en la atención en salud, además de alterar la calidad de vida, y es por ello que, se hace imperativo el progreso de nuevas investigaciones encaminadas a definir con mayor claridad los factores de riesgo y desarrollar opciones terapéuticas. También se requieren estudios de ciencia básica para comprender mejor la fisiopatología y los mecanismos de persistencia viral y respuesta inmune durante las fases agudas y crónicas de la enfermedad.

El presente trabajo es una revisión sistemática y Meta-análisis sobre el comportamiento clínico y epidemiológico de los casos atípicos, severos y fatales de

la infección por virus Chikungunya, que permite caracterizar de manera más objetiva este escenario y sirve para ampliar el conocimiento en la materia, además de incentivar a futuras investigaciones que permitan establecer la generación de criterios diagnósticos más específicos, escalas de riesgo, y la motivación a continuar con la publicación de casos alrededor del mundo que enriquezcan el conocimiento integral sobre la infección por CHIKV con comportamiento atípico, severo y fatal.

4 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es el comportamiento clínico y epidemiológico de los casos atípicos, severos y fatales de la infección por virus Chikungunya?

5 MARCO TEÓRICO.

El virus Chikungunya (CHIKV) es un alfavirus¹ perteneciente a la familia Togaviridae, transmitido por los vectores *Aedes aegypti*² y *Aedes albopictus*³, responsables también de la transmisión del virus del dengue. Estos vectores se encuentran distribuidos en diversas regiones de América, y los seres humanos son el principal huésped amplificador del virus chikungunya. (JE & M., 2014)., El CHIKV tiene un genoma de ARN de una sola hebra, cadena positiva, de pequeña envoltura, aproximadamente 11.5 kb de longitud que codifica cuatro proteínas estructurales no estructurales y tres proteínas estructurales principales: la cápside y dos glucoproteínas de la envoltura, E1 y E2, que forman espigas en la superficie del virión (Voss JE, 2010). E1 incluye un péptido de fusión, expuesto a pH ácido en los endosomas, que inicia la liberación de nucleocápsides en el citoplasma de la célula huésped y E2 se une a receptores celulares desconocidos para iniciar la endocitosis (Zhang R, 2011) El virus chikungunya se aisló por primera vez después de una epidemia de 1952-1953 en Tanzania. Los brotes se identificaron posteriormente en Asia durante los años cincuenta y sesenta y posteriormente se reportaron casos de la infección a nivel global. (Weaver SC, 2015).

El virus chikungunya circula en regiones boscosas del África subsahariana en ciclos de transmisión ancestrales que involucran huéspedes primates no humanos y vectores de mosquitos arbóreos (Volk SM, 2010).

Los estudios filogenéticos⁴ indican que el establecimiento del ciclo de transmisión urbana de cepas que circulan en la mitad oriental de África en huéspedes primates no humanos ha ocurrido en varias oportunidades y su propagación fuera de África ocurrió alrededor del siglo XVIII (Powers AM, 2000). La primera aparición del virus en el ciclo urbano ocurrió entre 1879 y 1956, cuando un miembro del linaje enzoótico⁵ del este, centro y sur de África (ECSA) se introdujo en Asia. Esta cepa

¹ Comprende un grupo de agentes transmitidos por artrópodos hematófagos

² Miembro del subgénero *Stegomyia* dentro del género *Aedes*, responsable de infección por Dengue, Zika, CHIKV

³ Mosquito tigre. Especie díptero nematócero perteneciente a la familia Culicidae

⁴ Filogenia es la relación de parentesco entre especies. Filogenética es la parte de la biología evolutiva que se ocupa de determinar la filogenia.

⁵ Grupos genéticos. Se conocen linaje Este, centro y sur África (ECSA), linaje del Océano Índico (LIO)

epidémica, llamada linaje asiático, causó brotes en la India y el sudeste asiático y continuó circulando (Weaver SC, 2015).

En el año 2004, se presentó un brote que involucró a otro progenitor de linaje ECSA comenzó en la costa de Kenia, y se extendió a varias islas del Océano Índico e India, donde causó epidemias que involucraron a millones de personas. (JP, A, & SA, 2007), infectando además a los viajeros que arribaron a Europa, Asia y América. (Weaver SC, 2015). En 1985 se generó una invasión del vector *Aedes albopictus* desde su Asia natal en la cuenca del Océano Índico, África y el sur de Europa, lo que fue facilitado por el comercio mundial (Weaver SC, 2015). Una serie de mutaciones adaptativas en las cepas del virus chikungunya del linaje del Océano Índico (LIO), mediaron la transmisión mejorada del virus por *A. Aedes albopictus* (Tsetsarkin KA C. R., 2014) (Schuffenecker I, 2006) (Tsetsarkin KA W. S., 2011).

En síntesis, el inicio de los brotes urbanos de chikungunya sigue a la infección por contagio de los seres humanos a partir de los ciclos de transmisión africanos enzoóticos. Se han documentado infecciones indirectas en Sudáfrica, Zimbabue (Jupp PG, 1996), Camerún (Demanou M, 2010), Uganda (MP., 1958), y Senegal (Diallo M, 1999). Los brotes africanos recientes también han implicado la transmisión interhumana por *Aedes albopictus*, (Paupy C, 2010), pero la evidencia de la participación de *Aedes aegypti* se limita principalmente a Tanzania, Senegal y Kenia (Sang RC, 2008).

Los patrones de transmisión del virus chikungunya urbano se relaciona con la propagación del vector según los hábitos de vida de las comunidades (condición socioeconómica, educación, falta de uso de toldillos entre otros, factores ambientales como el clima y factores que favorecen la reproducción de los vectores, como aguas estancadas, además de los factores relacionados con el virus propiamente como son la capacidad de las cepas LIO y asiáticas para usar estos dos vectores de mosquitos urbanos, que pueden segregarse espacialmente en función de sus diferentes hábitats preferidos (Leishnam PT, 2014).

Al igual que en otras infecciones transmitidas por vectores como el dengue, el clima influye en la emergencia e intensidad de CHIKV (Campbell LP, 2015) considerando que las enfermedades infecciosas transmitidas por vectores se ven especialmente afectadas por el cambio climático, lo que influye en la extensión latitudinal y altitudinal de las distribuciones (Fischer D, 2013), lo que nos otorga mayor conocimiento para el desarrollo de políticas en salud pública (Control., 2010), encaminadas a la evaluación de riesgos que incluye las zonas de riesgo climático y las posibles puertas de introducción deben ampliarse para incluir factores sociales y demográficos (Semenza JC, 2012) (B., 2009) (Rodríguez-Morales, 2015), además de considerar la prevención la prevención y el manejo en viajeros también es otro aspecto importante relacionado con el actual escenario eco-epidemiológico de ambas enfermedades virales en las Américas debido a la creciente importación de DENV y CHIKV en América del Norte y Europa (P., 2013). La magnitud de los efectos epidemiológicos y clínicos del CHIKV es multifactorial: la previa falta de

exposición de las poblaciones humanas en la cuenca del océano Índico y el sur de Asia; mayor urbanización en la mayoría de los trópicos, con densas poblaciones de mosquitos humanos y urbanos (Weaver SC, 2015). Los viajeros infectados no iniciaron la transmisión local en las Américas durante el pico de los brotes de la cepa de LIO (linaje Océano Índico) 2006-2009. Los datos del centro para el control y la prevención de enfermedades (CDC) ⁶ muestran que desde 2006 hasta 2013, se identificaron un promedio de 28 casos por año de la infección por el virus de chikungunya en los viajeros que visitan o regresan a los Estados Unidos desde las áreas afectadas, principalmente en Asia, sin documentarse transmisión local o los brotes (JE & M., 2014). En el año 2013 se reportó la primera transmisión local del virus chikungunya en el hemisferio occidental, comenzando con casos autóctonos en San Martín (Leparc-Goffart I, 2014), correspondiente a un virus de linaje asiático chikungunya y posteriormente se extendió por el Caribe y América Central, así como al sur de América del Sur y Florida, donde se han producido 11 casos adquiridos localmente (Fischer M, 2014). A partir de ese momento, se han informado casos de transmisión local en 31 países o territorios en todo el continente americano incluyendo Estados Unidos, con una rápida propagación del virus, probablemente debida a la falta de inmunidad de la población, o a una amplia distribución de los vectores (HC., Tracing the path of Chikungunya virus-Evolution and adaptation. , 2010). Hasta el 2014 se reportaron un total de 484 casos de chikungunya confirmados por laboratorio en EE. UU; aunque la mayoría ocurrió en viajeros que regresan de las áreas afectadas, 4 casos de transmisión local se han identificado en Florida. Puerto Rico y las Islas Vírgenes de los Estados Unidos han notificado 392 casos adicionales confirmados por laboratorio y 1705 casos sospechosos (JE & M., 2014). Durante la primera semana de enfermedad, hay niveles altos del virus en la sangre, que son transmitidos al vector durante la picadura y por ende la transmisión hacia otros seres humanos, sin embargo, se han documentado casos raros de transmisión vertical, durante el parto o por vía hematológica (JE & M., 2014).

La Organización Panamericana de la Salud (OPS)⁷ informó en el reporte de la primera semana epidemiológica de 2015, una tasa de incidencia acumulada de 116 casos / 100,000 pop, que equivale a un total de 1.118.732 casos (2013-2014). Algunos países del área del Caribe informaron tasas más altas como son Martinica (18,246.3 casos / 100,000 pop.), Guadalupe (17,517.2 casos / 100,000 pop.), Isla de San Bartolomé (17,247.2 casos / 100,000 pop.), y la isla de San Martín (15,755 casos / 100,000 pop.), entre otros. (Organización Panamericana de la Salud. Número de casos reportados de Chikungunya en países o territorios de las Américas 2013-2014, Semana epidemiológica 40.).

⁶ CDC; Centers for Disease Control and Prevention. U.S Department of Health & Human Services.

⁷ OPS; Organización Panamericana de la Salud

A nivel de Colombia, se reportaron 96,433 casos (hasta la semana epidemiológica 53 de 2014) (Colombia., 2014), para una tasa de incidencia acumulada de 202.33 casos / 100,000 habitantes, con mayor número de casos en el norte del país, o la región de la costa del Caribe, teniendo en cuenta que en estas regiones el escenario se complica por la presencia de arbovirus⁸ y vectores existentes (AE., 2015).

Según la Organización mundial de la Salud (OMS) la mayoría de los casos reportados por OPS en 2015 correspondió a Colombia, con 356 079 casos sospechosos. En 2016 se notificaron a la Oficina Regional de la OMS para las Américas 349 936 casos sospechosos y 146 914 confirmados, es decir la mitad que el año anterior. Los países que más casos notificaron fueron Brasil (265 000 sospechosos) y Bolivia y Colombia (19 000 sospechosos cada uno). En 2016 se notificó por vez primera la transmisión autóctona del virus en Argentina, donde hubo un brote con más de 1000 casos sospechosos. En el África subsahariana, Kenia notificó un brote con más de 1700 casos sospechosos. En 2017, Pakistán sigue haciendo frente a un brote que comenzó en 2016. (who.int, 2017).

Se ha establecido una alarma epidemiológica sobre la probabilidad de que el virus se propague aún más en todo el continente americano, donde decenas de millones de personas previamente no expuestas están en riesgo (Weaver SC, 2015). Polinesia es un sitio donde se vienen reportando casos de epidemia por CHIK-V en la actualidad. (Nhan TX, 2014).

5.1 CUADRO CLÍNICO.

La infección por virus chikungunya puede cursar con un espectro clínico variado que va de una infección asintomática, que corresponde al 30% de los casos, hasta cuadros clínicos floridos, atípicos y severos que pueden terminar en la muerte del paciente (JE & M., 2014). El curso de la enfermedad tiene un comportamiento benigno hasta en un 97% (Staples JE, 2009), cursando con síntomas clínicos inespecíficos y casi indistinguibles de otras enfermedades transmitidas por vectores, como son fiebre aguda y poliartralgia. En los casos sintomáticos, la enfermedad tiene un período de incubación típicamente de 3-7 días (rango de 1-12 días) (Rudolph KE, 2014), y se caracteriza principalmente por presentar un inicio súbito de la fiebre que puede ser bifásica (>90 % de los pacientes) con una

⁸ Es el nombre mnemónico que se le da a un conjunto de virus transmitidos por todos los artrópodos. Del inglés **arthropod-borne viruses**

temperatura corporal suele ser superior a 39 ° C, acompañado de dolor articular matutino o artralgia (>95 %), que es a menudo severa, debilitante y puede causar postración en cama.

Un estudio de 1326 pacientes infectados por CHIKV informa que en la fase aguda la temperatura corporal máxima media es de 39,8°C (DE ± 0,5°C) y una duración de la fiebre de 4,88 días (DE ± 2,7 días) (MS, 2018).

En general se describen las artralgias como dolores articulares que suelen ser bilaterales y simétricos, migrantes, con una severidad variable, incluso hasta llegar a ser debilitantes, con principal afectación en manos y pies, en menor medida, las articulaciones pequeñas y la columna vertebral, y pueden acompañarse de edema periarticular y artritis aguda, en particular en las articulaciones interfalángicas, muñecas y tobillos (Weaver SC, 2015).

El inicio de fiebre y la carga viral pueden aumentar rápidamente a un nivel de genoma viral. La intensidad de la infección aguda se correlaciona con la de la viremia, y la infección aguda generalmente dura 1 semana, momento en el que se positiviza la inmunoglobulina M (IgM) (Thiberville SD B. V., 2013). La sintomatología incluye cefalea, mialgia (90%), artritis, conjuntivitis, vómitos y erupción maculopapular (40-50%), de predominio en tronco, pero que no respeta palmas ni plantas.

También se observa eritema del oído externo, que puede reflejar condritis y es evocador de infección por el virus chikungunya. Signos inespecíficos menos comunes incluyen linfadenopatía, prurito y anomalías digestivas, que son más comunes después de que se resuelve la viremia. Manifestaciones neurológicas se observan en la fase aguda, pero pueden reflejar la intensidad de la patogénesis específica del virus chikungunya. Pueden ocurrir complicaciones raras durante la fase aguda, como conjuntivitis, uveítis, iridociclitis y retinitis. (Weaver SC, 2015). La infección subaguda es aquella que se presenta en la semana 3 a la 12, y un porcentaje variable de pacientes (5 al 60% en reportes de casos) pueden presentar secuelas a largo plazo en el curso de una enfermedad crónica reumatológica, definida como aquella que se presenta después de la semana 12 y puede durar meses o años. (Chikungunya: case definitions for acute, atypical and chronic cases. Conclusions of an expert consultation, 2015) (Schilte C, 2013).

Se describe que hasta el 1% de los pacientes progresa a una enfermedad severa que requieren hospitalización, en donde se incluyen casos de comportamiento atípico como enfermedad cardiovascular, trastornos neurológicos y respiratorios, que son factores de riesgo independientes de enfermedad grave, y que va a requerir manejo en unidad de cuidados intensivos con un pronóstico ominoso. (Henao-SanMartin., 2015) La fiebre de chikungunya severa puede manifestarse como encefalopatía, encefalitis, miocarditis, hepatitis e insuficiencia multiorgánica. Estas formas raras pueden ser fatales y generalmente surgen en pacientes con afecciones médicas subyacentes. Las complicaciones hemorrágicas son poco frecuentes y deberían llevar a la consideración de diagnósticos alternativos, como una

coinfección con el virus del dengue o afecciones coexistentes como la hepatopatía crónica. (Weaver SC, 2015).

El grupo poblacional con mayor riesgo de desarrollar esta condición severa de la enfermedad son usualmente neonatos expuestos durante el parto, adultos mayores de 65 años y personas con comorbilidades (Pan American Health Organization, 2011).

En la definición establecida por la Organización Mundial de la Salud OMS en 2015 (who.int), se establecen los casos severos por virus chikungunya cuando el paciente presente, previa confirmación de laboratorio, falla de al menos un órgano o sistema que requiera hospitalización y se incluye la presentación de estos casos atípicos de mayor severidad, definidos como aquellos en los cuales hay manifestaciones neurológicas, cardiovasculares presentándose clínicamente como miocarditis, así como de alteraciones electrocardiográficas (Villamil-GomezWE, 2016) y ecocardiográficas (Simon F P. P., 2008), dermatológicas como la necrosis nasal (Torres JR C. L., 2016), oftalmológicas (Martinez-Pulgarin DF, 2016), neurológicas (Villamil-Gomez W, 2016) hepáticas, renales (Patino-BarbosaAM, 2016), respiratorias o hematológicas, entre otras (Weaver SC, 2015). Esta definición deja en descubierto que todo paciente que presente falla de algún órgano tiene un caso severo, cuya presentación clínica va a requerir manejo en unidad de cuidados intensivos, no obstante, no se cuenta en la actualidad con criterios diagnósticos establecidos para definir el grado de severidad, que puedan facilitar la correcta y precoz identificación y además tengan relación con los desenlaces clínicos del paciente. La severidad de la enfermedad, el requerimiento de manejo intrahospitalario prolongado, el ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) y el desarrollo de cronicidad tiene relación con los costos en salud de esta enfermedad. (Chikungunya: case definitions for acute, atypical and chronic cases. Conclusions of an expert consultation, 2015).

5.2 FISIOPATOLOGÍA.

Los detalles de la replicación del virus chikungunya y la respuesta de la célula huésped siguen siendo poco conocidos. En la fase aguda de la infección, el virus chikungunya evidencia un tropismo especialmente por los músculos esqueléticos, las inserciones miotendinosas y las cápsulas articulares (Weaver SC, 2015). En modelos animales, el virus chikungunya también se disemina al sistema nervioso central (SNC): infecta los plexos coroideos, llega al líquido cefalorraquídeo e infecta las células meníngeas y endodurales que envuelven el SNC (Couderc T C. F., 2008). No está bien establecido si ataca las células endoteliales de microvasos cerebrales o si infecta las neuronas. Sin embargo, la infección de las meninges y las células endodurales, puede verse significativamente evidenciado en casos de chikungunya severo.

En la etapa temprana de la infección, las interacciones del virus chikungunya con monocitos y macrófagos pueden desempeñar un papel importante en las respuestas inflamatorias durante las fases aguda y crónica de la enfermedad. El papel de la detección de interferón por las células no mieloides, que probablemente están involucradas en la limpieza de las células infectadas, es una de las causas más importantes de infección. La determinación de si la replicación del virus chikungunya persiste, la falta de eliminación del virus o si ambos contribuyen a los síntomas articulares crónicos, requiere más estudios con modelos animales y muestras humanas. (Weaver SC, 2015).

5.3 DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico de la fiebre por chikungunya es clínico, debido a que la asociación de fiebre aguda y artralgia es altamente predictiva en áreas donde la enfermedad es endémica y donde se han producido epidemias (Staikowsky F, 2009). Hay unos criterios diagnósticos definidos por parte de la OMS en 2009 descritos en la [Tabla 1](#) (WHO/SEARO. Chikungunya fever, 2009.). Según la disponibilidad del recurso se debe considerar un diagnóstico molecular mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del suero para el ARN viral de chikungunya, la cual es positiva en los primeros 5 días después de la aparición de la enfermedad, aunque a veces permanece positiva hasta después de 8 días del inicio de los síntomas. Las pruebas para detectar anticuerpos IgM específicos del virus se utilizan cuando el paciente ha cumplido más de 5 días desde el inicio de la sintomatología y puede permanecer positiva hasta varios meses después del inicio de la enfermedad. (Staples JE, 2009). El serodiagnóstico se ve facilitado por la limitada diversidad antigénica del virus chikungunya y la extensa reactividad cruzada de los anticuerpos por diferentes cepas (Powers AM, 2000). La seroconversión se puede detectar como un aumento de IgG por un factor o más de 4, entre las muestras de suero en la fase aguda y en la fase convaleciente respectivamente. No existe un estudio específico que prediga el desarrollo de síntomas crónicos, aunque los niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), niveles de citocinas proinflamatorias, niveles elevados de IgG e IgM anti-chikungunya se correlacionan con la presencia de cronicidad. (Weaver SC, 2015). En Colombia se tiene disponibilidad de panel viral para el diagnóstico de dengue, CHIKV y zika (www.ins.gov.co, 2019).

Al ingreso se deben realizar paraclínicos que orienten a definir la gravedad del cuadro. Está indicada la toma de un hemograma en el cual se evidencien hallazgos de alarma como la trombocitopenia. La principal alteración que se encuentra durante la fase aguda es la linfopenia, la cual está estrechamente asociada con la viremia.

Otras anomalías incluyen niveles elevados de enzimas hepáticas, ASAT y ALAT⁹, y la hipocalcemia (Weaver SC, 2015).

El cultivo del virus chikungunya permite una caracterización virológica adicional pero no está ampliamente implementado (Weaver SC, 2015). El CHIKV se puede cultivar fácilmente en una amplia variedad de líneas celulares de origen de insectos y mamíferos (Brouard C, 2008). Se ha investigado el tropismo celular in vivo en modelos de roedores y primates, así como en muestras de tejido humano, sin embargo, no se ha realizado un análisis detallado de los tejidos humanos infectados con el virus chikungunya. (Weaver SC, 2015) (Schwartz O, 2010).

5.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

El diagnóstico diferencial de infección por virus chikungunya suscita gran dificultad dado su comportamiento clínico indistinguible de otras condiciones infecciosas transmitidas por vectores. Pueden presentarse fenómenos de cocirculación con virus del dengue y zika, e incluso coinfectar a la misma persona, sin embargo, es alta la sospecha teniendo en cuenta la epidemiología local, que incluye el conocimiento sobre el lugar de residencia, la historia de viajes y exposiciones (Weaver SC, 2015), (Parreira R, 2014)

Existen además algunas diferencias clínicas que podrían servir de referencia para diferenciar las infecciones, dado que la infección por el virus chikungunya causa fiebre alta, artralgia, artritis, erupción cutánea y linfopenia, mientras que el virus del dengue causa con más frecuencia neutropenia, trombocitopenia, hemorragia, shock y muerte. Otros diagnósticos que considerar incluyen; leptospirosis, malaria, Rickettsiosis, infecciones de piel por estreptococos del grupo A, rubéola, sarampión, parvovirus, enterovirus, adenovirus, otras infecciones virales (Mayaro, Ross River, Barmah Forest, o'nyong virus de Sindbis), artritis postinfección y afecciones reumatológicas. (JE & M., 2014).

5.5 TRATAMIENTO.

Actualmente no existe tratamiento específico para la infección y se está trabajando en el desarrollo de vacunas para la prevención de la condición. El tratamiento es principalmente sintomático e incluye reposo, hidratación, analgésicos y antipiréticos (Weaver SC, 2015) además de las estrategias de prevención de propagación de la epidemia (Couderc T K. N., 2009) mediante el aislamiento con toldillo y medidas

⁹ Aspartato aminotransferasa y Alanina aminotransferasa

específicas de salud pública en las comunidades. A nivel comunitario, el control del hábitat de los mosquitos y el uso apropiado de larvicida y adulticida pueden reducir la propagación viral (Rodríguez-Morales, 2015). El gran impacto de la infección a nivel poblacional genera una gran necesidad de investigación sobre el comportamiento de la infección por CHIKV. Actualmente se viene trabajando alrededor del mundo en la búsqueda activa de la vacuna contra el virus, así como el desarrollo de antivirales y medicamentos eficaces para el tratamiento de las manifestaciones crónicas. (Rodríguez-Morales., Bibliometric assessment of scientific production of literature on chikungunya. , 2015).

Se están desarrollando pruebas clínicas, preclínicas o de fase 1 para la vacuna de CHIKV (Chang LJ, 2014), sin embargo, continúa siendo un desafío financiero y logístico debido a la dificultad para identificar la incidencia o emergencia predecible de la fiebre chikungunya en el futuro. (Weaver SC, 2015).

El control vectorial como medida para disminuir la incidencia de la fiebre chikungunya es una de las estrategias en salud pública que se deben implementar, e incluyen; reducir el estancamiento de agua y mejorar el manejo de los contenedores para el almacenamiento, incluidos los contenedores de basura no degradables. La reducción de la población de estos mosquitos mediante larvicidas y adulticidas ha tenido un éxito limitado en el control de la transmisión de dengue y chikungunya (Weaver SC, 2015). Las estrategias novedosas para el control de vectores incluyen la liberación de *A. aegypti* transgénico diseñado para transportar un sistema genético letal de acción tardía (Phuc HK, 2007). Otra herramienta prometedora para reducir la transmisión es el uso de la bacteria *Wolbachia*, que, cuando se introduce en los vectores, reduce su competencia para la replicación del virus (vanden Hurk AF, 2012) (Mousson L, 2010). Formas de limitar el contacto con los vectores incluyen la ropa protectora (impregnadas de insecticidas o con repelente), cortinas impregnadas de insecticida que pueden limitar la entrada de vectores en los hogares (Loroño-Pino MA, 2013). Se ha descrito hasta un 50% de resistencia a los insecticidas, lo cual plantea un desafío para este enfoque y suscita la necesidad de continuar esfuerzos para desarrollo de otras herramientas de control (Weaver SC, 2015).

Descifrar los mecanismos básicos de la replicación y los mecanismos moleculares de adaptación del virus chikungunya será clave para el desarrollo de agentes antivirales (Weaver SC, 2015).

5.6 CASOS SEVEROS, ATÍPICOS Y FATALES DE VIRUS CHIKUNGUNYA.

Como se mencionó, un pequeño porcentaje de pacientes con infección por virus chikungunya, progresan hacia una condición crítica, y se han registrado cada vez más informes de casos graves fatales de CHIKV (Henao-SanMartin., 2015).

5.6.1 CHIKV ATÍPICO.

Aunque la mayoría de los pacientes con chikungunya no tienen síntomas graves, muchos pacientes tienen manifestaciones atípicas que pueden progresar a formas severas. Algunos de los pacientes con cuadros atípicos o severos podrían tener coinfecciones con otros virus transmitidos por vectores, o presentar complicaciones infecciosas sobreagregadas de origen bacteriano. Las tasas de hospitalización para pacientes con chikungunya han variado desde 0.6% en Martinica y Guadalupe, hasta 2.3% en la Isla Reunión, 3.3% en Brasil y 6% en la India, 13% en Puerto Rico (Suhrbier, 2019). La duración promedio de la estancia hospitalaria informada para estos pacientes fue de 5 días (\pm 7 días; rango 0-146 días) en la Isla Reunión, 11 días (rango 0-46 días) en Martinica y 9 días Guadalupe. (Dorleans, 2018).

Se han documentado manifestaciones clínicas atípicas con morbilidad significativa, especialmente durante las epidemias (Senaka Rajapakse, 2010). Se clasifican como manifestaciones neurológicas, cardiovasculares, cutáneas, oculares, renales y de otro tipo. La infección por CHIKV severa puede requerir manejo en la unidad de cuidados intensivos (UCI), con un riesgo de mortalidad significativamente alto. Aunque, de manera similar al dengue, se han descrito fenómenos hemorrágicos leves, como una prueba positiva de torniquete y petequias en pacientes con infección por CHIKV, no obstante, la hemorragia significativa no es un rasgo característico. (Nimmannitya S, 1969).

5.6.1.1 Manifestaciones neurológicas.

Las manifestaciones neurológicas se pueden presentar hasta en un tercio de los pacientes, siendo la encefalitis, al parecer, la más común, con una incidencia que varía del 11 al 18% (Senaka Rajapakse, 2010). Ciertamente, la infección por CHIKV es la causa definitiva de las manifestaciones neurológicas (Diana, 2014), especialmente durante epidemias y en áreas donde la prevalencia de la enfermedad es alta. La posibilidad de coinfección con otras infecciones que pueden estar directamente relacionadas con manifestaciones neurológicas es un posible factor de confusión en las series de casos descrita en la literatura (Senaka Rajapakse, 2010).

Las manifestaciones neurológicas son variables e incluyen la meningoencefalitis, mielopatía y neuropatía. En un estudio retrospectivo (A. Economopoulou, 2009) de las manifestaciones atípicas de la infección por CHIKV durante la epidemia en la Isla de la Reunión, que incluyó un total de 610 pacientes, se encontró que el 24.1% presentaron manifestaciones neurológicas caracterizadas como encefalitis (69, 11%), meningoencefalitis (15, 2%), convulsiones epilépticas (12, 2%), síndrome de Guillain-Barré (GBS) y sus variantes (4.1%), (Hameed S, 2019), síndrome

cerebeloso (< 1%) accidente cerebrovascular (2, <1%) y mielomeningoencefalitis (<1%).

El mismo año, se publicó otro estudio (TournebizeP, 2009) que describió 23 casos con manifestaciones neurológicas en la Isla de la Reunión. Las alteraciones del comportamiento o del estado de consciencia se encontraron presentes hasta en el 95% de los pacientes; el 30% presentaron cefalea, 26% convulsiones, la disfunción motora se reportó en el 4% y los trastornos sensoriales en el 9%. Los hallazgos del líquido cefalorraquídeo (LCR) incluyeron hiperproteíorraquia, niveles elevados de pleocitos y niveles normales de glucosa. El diagnóstico de infección por CHIKV se confirmó al encontrar IgM o RT-PCR específica de CHIKV en el análisis del LCR. Los cambios en la electroencefalografía (EEG) son principalmente de ondas lentas, con actividad epileptiforme en pacientes que presentaron síndrome convulsivo. La neuroimagen fue normal en todos los casos analizados.

Una serie de casos (Rampal SM, 2007) de pacientes de 12 a 84 años con infección en Rajastán, India, informó manifestaciones neurológicas en hasta un 33% de los pacientes. En esta serie, el diagnóstico de infección por CHIKV se basó en una historia clínica compatible y una prueba de anticuerpos IgM positiva contra el virus. El inicio de las manifestaciones neurológicas fue temprano, comenzando en el segundo o tercer día de la enfermedad. De los 20 pacientes con manifestaciones neurológicas, 15 presentaron encefalitis, 3 pacientes encefalomiелitis y 2 pacientes neuritis óptica. Hasta el 20% de ellos tenían alteración del estado de consciencia, psicosis y delirio, y 6 pacientes presentaron convulsiones, con EEG normal. El resultado del LCR reportó hiperproteíorraquia en el 85%, y el 45% tenían recuentos celulares totales (principalmente linfocitos y > 5 / mm células mononucleares). No se describió una correlación definitiva entre los síntomas y los hallazgos del LCR. En esta serie de casos se presentaron eventos fatales en el 30%. Tres de estos pacientes eran mayores de 70 años y tenían múltiples comorbilidades. De las seis muertes, solo un paciente presentó anomalías en la tomografía computarizada anormal, descritas como hemorragias y edema cerebrales, que se atribuyeron al resultado de chikungunya en ausencia de otras causas identificables. Un adulto mayor presentó alteración del sensorio, psicosis, y reducción leve en la función motora con posterior desenlace fatal. No se describieron los detalles sobre la causa de la muerte de uno de los pacientes en este artículo.

En una serie de dos casos se informaron cuadros compatibles con Síndrome de Guillain Barré (SGB) posiblemente asociados con la infección por CHIKV durante la epidemia en la Isla de la Reunión. Ambos pacientes fueron positivos para anticuerpos IgM contra chikungunya, pero tuvieron un resultado negativo en RT-PCR para productos genómicos de CHIKV tanto en suero como en LCR. Estos 2 pacientes se deterioraron rápidamente y requirieron intubación y ventilación mecánica, administración de inmunoglobulina intravenosa durante cinco días con posterior recuperación clínica. Los autores atribuyeron la falta de detección de productos genómicos del virus por PCR al corto período de viremia. (Lebrun G, 2009). Otra serie (Wielanek AC, 2007) publicada durante la misma epidemia reportó

3 pacientes con cuadro compatible con SGB, con anticuerpos CHIKV-IgM positivos en suero.

Durante el periodo de la epidemia se evidenció que la incidencia del síndrome de SGB en la Isla de la Reunión aumentó en 2006 (3.3 / 100,000) en comparación con 2005 (2.7 / 100,000) y volvió a la línea de base en 2007 (2.87 / 100,000) (Gerardin P, 2008).

Una serie de casos (Lemant, 2008), que incluyó 33 pacientes con infección confirmada por CHIKV manejados en la UCI, informaron que un 42% de los pacientes atendidos tenían casos de encefalopatía y un 3% cuadros compatibles con SGB. Otra serie de casos (Singh SS, 2008) durante una epidemia en las islas Andamán y Nicobar, notificó 10 casos de parálisis flácida después de una infección similar al CHIKV.

En el 2017 se publica un estudio transversal que recopila todos los casos de SGB (Balavoine S, 2017) durante la epidemia del 2014 en las Antillas francesas. El SGB ocurrió durante o inmediatamente después de la infección aguda por chikungunya en 13 pacientes (10 hombres, 3 mujeres; con una edad media de 61 años). La mediana del tiempo desde la aparición de chikungunya aguda hasta el desarrollo de síntomas compatibles con SGB fue de 9 días. En los resultados se informó que 12 pacientes fueron tratados con inmunoglobulina polivalente intravenosa, 9 de los cuales presentaron mejoraría a los 7 días. El 38% de los pacientes requirieron ventilación mecánica y el 26% fallecieron. A los 6 meses de seguimiento, el 35% logró una buena recuperación funcional sin síntomas residuales o con síntomas menores. Se observó un aumento de 2 veces en la incidencia del SGB durante el año del brote de chikungunya.

Otra serie de casos (Agarwal A Vibha D, 2017) describe 2 casos de SGB grave que se presentaron con una cuadriparesia flácida rápidamente progresiva que progresó a dificultad para respiratoria, requiriendo ventilación mecánica y manejo con plasmaféresis.

En India se reportó un caso de encefalomiелitis difusa aguda (ADEM) en un hombre de 45 años durante una epidemia de chikungunya en Kerala. El paciente presentó una cuadriplejia de inicio rápido y dificultad para hablar en la segunda semana después de una enfermedad febril. El cuadro clínico se describió como típico de chikungunya y la serología (IgM) arrojó un resultado positivo. La resonancia magnética evidenció múltiples lesiones de la sustancia blanca en las regiones subcorticales, periventriculares y en los ganglios basales (MusthafaAK, 2008).

Una serie de casos de 1,018 pacientes en Tailandia (Chusri S, 2011) reportó casos de meningoencefalitis y mieloneuropatía. Otra serie de casos (Taraphdar D, 2015) en India reportó 2 pacientes con síndrome de encefalitis aguda; 1 con encefalomiелitis diseminada aguda, y otro con síntomas de meningoencefalopatía con afectación bulbar. Una cohorte retrospectiva de 57 pacientes (Gérardin P, 2016) reportó encefalitis en el 42%, con una tasa de letalidad del 16.6%.

Los métodos diagnósticos directos en algunos de los casos reportados permiten asumir que la manifestación neurológica se relacionó directamente a la infección por CHIKV, debido a la identificación del virus en muestras del SNC, la exclusión de otras causas atribuibles, y la detección de anticuerpos contra CHIKV en suero. Los cambios en el EEG parecen ser inespecíficos e inútiles en el diagnóstico. Los hallazgos del LCR parecen ser similares a los observados en la encefalitis / meningitis viral: proteínas elevadas, glucosa normal y pleocitosis. Es poco conocido el valor de la neuroimagen, aunque se han descrito hemorragias, cambios en la sustancia blanca y lesiones ocupantes de espacio con realce al medio de contraste (Senaka Rajapakse, 2010).

Recientemente una revisión sistemática (Ravi Metha, 2018) concluyó que la enfermedad neurológica asociada con el virus chikungunya se informa cada vez con mayor frecuencia, y que se requiere de un amplio conocimiento sobre los mecanismos fisiopatológicos subyacentes.

5.6.1.2 Manifestaciones cardiovasculares.

En diferentes reportes de la literatura se describe que la miocarditis es una posible complicación de la infección por CHIKV, aunque los casos confirmados son escasos. Durante la epidemia en la isla de Reunión en la década de 1970 se informaron casos compatibles con disfunción cardíaca. En el análisis de datos retrospectivo que incluyó un total de 610 pacientes (A. Economopoulou, 2009), se informó que el 13% de los casos tuvieron insuficiencia cardíaca durante la infección aguda y el 7% de los pacientes presentaron alguna arritmia, aunque es difícil atribuirle a la infección por CHIKV el desarrollo de las arritmias, ya que en el análisis de subgrupos se evidenció que el 36% tenían factores predisponentes. Se reportó hasta un 6% de casos de miocarditis o pericarditis. Menos del 1% de los pacientes tuvieron un infarto agudo de miocardio (IAM) durante la infección aguda, pero 2 pacientes tenían antecedentes de enfermedad arterial coronaria. Es difícil, a partir de este estudio, determinar la incidencia o el patrón de compromiso cardíaco atribuible a la infección por chikungunya, ya que el 59% de los pacientes tenían una enfermedad cardíaca subyacente.

Se requieren más estudios para lograr determinar si los pacientes con enfermedad cardíaca subyacente tienen mayor riesgo de presentar cuadros atípicos del virus chikungunya o un compromiso mayor de su patología de base. Del mismo modo, otras causas de afectación cardíaca (otras causas virales de miocarditis, leptospirosis y enfermedad coronaria) no se excluyeron en el estudio.

Un reporte de caso (Simon F P. P., 2008) describió la presencia de miopericarditis en una mujer de 21 años con antecedentes en la Isla de la Reunión durante la epidemia en 2006.

Una revisión sistemática y Meta-análisis publicada en Colombia que incluyó 40 estudios, reportó en los resultados que el 54.2% de los artículos mencionan el compromiso cardiovascular CHIKV dentro del compromiso sistémico. Las manifestaciones cardiovasculares pueden considerarse comunes y se han informado en Francia, India, Sri Lanka, Malasia, Colombia, Venezuela y EE. UU, Incluyendo principalmente la hipotensión, el choque y colapso circulatorio, fenómeno de Raynaud, arritmias, soplos, miocarditis, cardiomiopatía dilatada, insuficiencia congestiva, insuficiencia cardíaca y alteración en los niveles de enzimas cardíacas. Los autores enfatizan en que se debe alentar a los médicos a la descripción de casos de manifestaciones cardiovasculares en pacientes con infección por el virus de la chikungunya, realizar un correcto diagnóstico y mejorar las intervenciones terapéuticas en todo el mundo. (Alvarez, 2017).

5.6.1.3 Manifestaciones renales.

En el análisis de datos retrospectivo de la epidemia de la Isla de la Reunión (A. Economopoulou, 2009), se describe insuficiencia renal prerrenal en el 20% de los casos de pacientes con manifestaciones atípicas durante la infección aguda. Alrededor de un tercio de los pacientes con insuficiencia prerrenal tenían enfermedad renal preexistente, principalmente enfermedad renal crónica. Otros dos casos de insuficiencia renal aguda se informaron durante una epidemia en Mayotte, Archipiélago de las Comoras (Sissoko D, 2008).

Un reporte de caso (Solanki BS, 2007) informó de un paciente masculino de 16 años sin antecedentes con síndrome nefrítico durante una epidemia de CHIKV en Delhi. Su suero fue positivo para productos genómicos de CHIK. Otras etiologías fueron descartadas. El paciente se recuperó por completo con un manejo conservador.

Una serie de 2 casos atípicos y fatales de CHIKV reportó lesiones vasculíticas severas e insuficiencia renal aguda. (G.M. Garcia, 2014).

Un estudio transversal (Mercado, 2018) describe que la presencia de insuficiencia renal en casos fatales de infección por CHIKV es frecuente y se relaciona principalmente con el desarrollo de nefritis intersticial aguda (hallazgos histopatológicos post mortem).

5.6.1.4 Manifestaciones dermatológicas.

Las manifestaciones cutáneas hacen parte de la presentación típica de la infección por CHIKV. (Inamadar AC, 2008) siendo la erupción maculopapular que comienza sobre el área de la cara y el cuello, lo más comúnmente encontrado. La serie de

casos más grande (A. Economopoulou, 2009), describe otras lesiones encontradas en estos pacientes como dermatosis ampollosa y en una serie de casos de 16 hombres, se reportó la presencia de úlceras genitales en India durante el año 2008. Sin embargo, el diagnóstico de infección por CHIKV no tuvo confirmación serológica en esta serie (Mishra K, 2008).

La serie de casos atípicos en Venezuela (Torres JR L. C., 2014) describió 4 pacientes venezolanos con un curso severo y / o letal. Durante la hospitalización se presentaron lesiones purpúricas graves, necrosis en la región nasal, dermatosis ampollosa y acronecrosis de una extremidad superior. Una serie de casos publicada en *Clinical Infectious Diseases* (Torres JR C. L., 2016) reportó necrosis aguda de la piel a nivel nasal en 3 pacientes venezolanos adultos con fiebre de chikungunya confirmada virológicamente, 2 de los cuales fallecieron de forma rápida. Otro caso de necrosis y lesiones atípicas en piel fue reportado (Kumar, 2018) y otra serie reportó lesiones vasculíticas severas en extremidades de 2 pacientes. (G.M. Garcia, 2014).

5.6.1.5 Manifestaciones gastrointestinales.

Dentro del amplio espectro de manifestaciones gastrointestinales se encuentra el dolor abdominal, vomito, diarrea que se complica con deshidratación (Lindsey NP, 2018). Hay reportes de caso de hemorragia de vías digestivas (Mussa Manuel Aly, 2017), elevación de transaminasas, hepatitis y falla hepática (Lemant, 2008), (Drouet, 2011).

5.6.1.6 Otras manifestaciones.

5.6.1.6.1 Manifestaciones oculares.

Las manifestaciones oculares son otra complicación reconocida de la infección por CHIKV. En una serie de 14 pacientes (MittalA, 2007) se reportaron hallazgos de neuritis óptica. En otra serie de casos de Bangalore, India (Mahendradas P, 2008), se describe un espectro diferente de manifestaciones oculares en 9 pacientes con una serología positiva para CHIKV que incluyeron de mayor a menor presentación iridociclitis, retinitis y epiescleritis nodular. El inicio de las manifestaciones oculares se presentó entre 4 y 12 semanas después de la enfermedad aguda. Los pacientes fueron tratados empíricamente con Aciclovir y Prednisolona con recuperación completa.

Un estudio descriptivo de 37 pacientes (Lalitha P, 2007) menciona la aparición de uveítis anterior granulomatosa y no granulomatosa, neuritis óptica, neuritis

retrobulbar y lesiones dendríticas. Los pacientes tenían infección por CHIKV confirmada serológicamente. Otros estudios reportaron retinitis bilateral después de la infección por CHIKV (Murthy KR, 2008), (Mahesh G, 2009).

La aparición tardía de manifestaciones oculares en estos pacientes sugiere una respuesta inmune retardada contra la infección. Si bien en la mayoría de los casos se produce la recuperación completa de la visión, la infección por CHIKV puede provocar ceguera, especialmente si se asocia con neuritis óptica o neuroretinitis. No se han logrado hacer estimaciones de la incidencia de manifestaciones oculares a partir de los estudios disponibles (Senaka Rajapakse, 2010).

5.6.1.6.2 Manifestaciones endocrinas.

Se han asociado alteraciones endocrinológicas a la infección por CHIKV en reportes de la literatura. Estos incluyen el síndrome de hipersecreción inapropiada del síndrome antidiurético (SIADH) (Norma Lucena-Silva, 2017) y el hipoadrenalismo (A. Economopoulou, 2009). Un reporte de caso describió una descompensación aguda de diabetes manifestándose como cetoacidosis que requiere manejo en unidad de cuidados intermedios (UCIN) (Illya Tolokh, 2015).

5.6.1.6.3 Manifestaciones hematológicas.

La hemorragia mayor es poco frecuente después de la infección por CHIKV, y no se ha descrito un síndrome de shock similar al dengue. (Senaka Rajapakse, 2010)

Un reporte de caso describe como presentación atípica una púrpura trombocitopénica inducida por CHIKV que requiere manejo específico con plasmaféresis. (Kumar V, 2017) y otro reporte con la misma manifestación fue fatal (E, 2017).

En Chile se reportaron una serie de 16 pacientes, dentro de los cuales el 38% tenían manifestaciones hematológicas graves (PERRET, 2018).

5.6.1.6.4 Manifestaciones musculoesqueléticas.

Además de las manifestaciones musculoesqueléticas usuales reportadas en la literatura, que incluyen dolor muscular, debilidad y postración en algunos casos, se realizó recientemente un reporte de caso de una miositis inflamatoria aislada inducida por chikungunya que causó cuadriplejía en una mujer de 35 años. El diagnóstico se confirmó con examen clínico, estudio de electromiografía, hallazgos de biopsia muscular y exclusión de otras causas. (Dev N, 2019).

Diferentes reportes de la literatura han definido que la comorbilidad preexistente parece aumentar la probabilidad de la presentación de CHIKV atípico, así como el abuso de alcohol. (Senaka Rajapakse, 2010). La incidencia de manifestaciones atípicas parece ser mayor en pacientes de 65 años o más. (A. Economopoulou, 2009). Un estudio transversal (Godaert L, 2017) encontró que la presentación atípica se presentaba en el 29.6% de los adultos mayores y la presentación severa en el 19.5%.

Aún se desconoce si las manifestaciones atípicas se deben a una respuesta inusual del huésped al virus, o debido a variantes mutantes del CHIKV. (Senaka Rajapakse, 2010).

5.6.2 CHIKV SEVERO Y FATAL.

Se define CHIKV severo como la infección confirmada serológicamente que presenta falla de al menos un órgano o sistema y que requiera hospitalización. (Weaver SC, 2015). Algunos eventos relacionados con la hospitalización por falla de órgano incluyen neumonía, insuficiencia respiratoria, insuficiencia hepática, hepatitis, pancreatitis, rabdomiólisis, sepsis y choque séptico e insuficiencia orgánica múltiple (Weaver SC, 2015). La definición no especifica el sitio de hospitalización necesaria para clasificarse en severo, lo que puede ser un factor confusor.

Antes del brote en la Isla de la Reunión en 2005-2006, el chikungunya no se consideraba una enfermedad mortal. Durante esa epidemia, hubo muchos informes de enfermedades graves y muertes atribuidas a la infección por CHIKV y sus complicaciones. Las tasas de mortalidad son variables, pero se han reportado que ascienden hasta un 48%. Las estimaciones de mortalidad relacionadas con CHIKV varían según las regiones: por ejemplo, los estudios han reportado una mortalidad de 0.024% en Martinica y Guadalupe (Dorleans, 2018); 0,09% en Brasil (Brito, 2017); 0.1% en la Isla Reunión¹⁶; 0.2% en India (Silva Junior, 2018); y 0.7% en República Dominicana (Freitas, 2018). Sin embargo, los porcentajes a menudo son difíciles de establecer con precisión en entornos de escasos recursos. Un estudio epidemiológico sobre las tasas de mortalidad en Reunión durante el brote respalda estos hallazgos al reportar un aumento de las muertes (260 pacientes con cuadro compatible para CHIKV) entre los meses de enero y abril (Josseran L, 2006). La tasa de mortalidad del 0.1% en Isla Reunión, podría considerarse como una estimación confiable, debido a los sistemas desarrollados de atención médica y notificación epidemiológica. El estudio de (A. Economopoulou, 2009), informó que murieron 65 pacientes con manifestaciones atípicas, lo que arroja una tasa de mortalidad del 10,6%. Las causas inmediatas de muerte comúnmente observadas en estos pacientes fueron insuficiencia cardíaca, insuficiencia orgánica múltiple,

hepatitis, encefalitis o meningoencefalitis, dermatosis ampollosas y miocarditis o pericarditis.

Se reconoce que existe un subregistro de muertes atribuibles a CHIKV (Henao-SanMartin., 2015). En India se estimaron 1.39 millones de casos posibles de CHIKV en 2006, pero no se informaron muertes secundarias a CHIKV. En 2008 se realizó un análisis de mortalidad en Ahmedabad, donde se reportaron 60.777 casos sospechosos de chikungunya en una epidemia en 2006. La comparación de los datos de mortalidad previos, se encontraron 2944 muertes más durante este período. (Mavalankar D, 2008).

En una revisión publicada recientemente sobre las muertes atribuibles a infección por CHIKV (Antonio S. Lima Neto, 2019) se describe que las principales razones del subregistro son los sistemas de vigilancia epidemiológica deficientes, la escasez de recursos humanos y de laboratorio, y la infraestructura limitada de la red de salud. Algunos aspectos del curso clínico de la infección contribuyen al subregistro de la muerte. Se ha analizado que es difícil realizar una asociación certera del CHIKV con la muerte, en algunos casos, debido a los cuadros fulminantes y a la no realización de autopsias, si no también debido a la presencia de comorbilidades que actúan como factores confusores, casos graves que requieren hospitalización por largo plazo en donde se presentan infecciones nosocomiales y que las muertes ocurren en diferentes etapas de la enfermedad y no hay un riguroso seguimiento o diagnóstico post-mortem en nuestro medio.

La fisiopatología de la enfermedad severa por CHIKV es aún desconocida, y en algunos casos la ausencia de autopsia plantea un desafío en la confirmación de la etiología. Dentro de las hipótesis descritas, se ha descrito que la infección causa un estrés fisiológico induciendo descompensación aguda de patologías cardiovasculares de base, o per sé una miocardiopatía por estrés que resulta en la progresión de la insuficiencia cardíaca y el subsecuente daño multisistémico. Otra posibilidad es la liberación inducida por CHIKV de citoquinas inflamatorias como la IL-1 β y la IL-6 (Ng L. C., 2009), que pueden aumentar la demanda de oxígeno y tener efectos inotrópicos negativos en el miocardio humano (Mann, 2002). CHIKV infecta células precursoras del músculo esquelético y puede detectarse en biopsias musculares de pacientes con mialgia, un síntoma común de la infección (Ozden, 2007), progresando a rhabdomiolisis y la insuficiencia renal, se han observado con frecuencia en pacientes con CHIKV que requieren cuidados intensivos (Lemant, 2008). La insuficiencia respiratoria y cardiovascular son las principales causas que llevan a los pacientes a una condición crítica, no obstante, se han reportado casos de choque hemorrágico secundario a coagulación intravascular diseminada (CID).

Una serie de 43 casos de infección por CHIKV severo, ingresados en la unidad de cuidados intensivos (uci) reportó que las presentaciones más graves incluyeron las manifestaciones neurológicas. Dentro de las otras manifestaciones se reportaron lesión hepática grave, descompensación de patologías de base y mortalidad en el 48% de los pacientes. (Drouet, 2011).

La serie de casos de la Hoz (Hoz JM, 2015) destaca la importancia de CHIKV grave y fatal en las nuevas áreas endémicas de América Latina. Particularmente en Colombia, el estado actual de tasa de letalidad estimada es del 0.012%. Este dato es basado en las muertes informadas oficialmente durante 2014 y hasta la 15ª semana epidemiológica de 2015 (AlfonsoJ.Rodríguez-Morales, 2015,). Se han notificado 43 casos fatales de CHIKV, con 25 casos confirmados por laboratorio. La tasa de mortalidad general estimada fue de 0.128 muertes / 100,000 habitantes en las áreas que reportaron muertes. (Henao-SanMartin., 2015).

Se han reportado estudios previos en otros continentes de casos de CHIKV severo y fatal (S. Casolari, 2008) (H.H. Chua, 2010), (B. Bandyopadhyay, 2009) (I.C. Sam, 2010). En países como India se ha presentado un aumento de la mortalidad durante los brotes de CHIKV (S.P. Manimunda, 2011) (D. Mavalankar, 2008) y en la Isla de la Reunión, se estimó aproximadamente 1 muerte / 100.000 habitantes durante las epidemias de 2005-2006 (B.V. Tandale, 2009) (A. Economopoulou, 2009).

Una revisión sistemática de 461 estudios (Wimalasiri-Yapa, 2019) describió que hubo 12 registros, informados predominantemente de India y Malasia, con 48 casos de muerte por infección con CHIKV confirmada por laboratorio. De estos casos, el 10% tenía menos de 20 años, el 20% tenía entre 20 y 60 años y el 60% tenía más de 60 años. India informó la primera muerte por CHIKV en 1963 y, posteriormente, en 1964, 2006, 2007 y 2011. También se informaron muertes por infección por CHIKV en Malasia en 2008 y 2010 y en Niue en 2015. Las muertes ocurrieron en pacientes con comorbilidades como hipertensión, cardiopatía isquémica y diabetes mellitus.

En el 2009 se reportó un caso de hemorragia digestiva, epistaxis, con trombocitopenia y prueba de torniquete positiva en una paciente femenina con pruebas para dengue y malaria negativas, a quien se le realiza confirmación serológica de CHIKV y que progresó a choque hemorrágico (Bandyopadhyay, 2009).

En Brasil (Adriana Rocha Simião, 2019) se reportaron un total de 245 muertes causadas por CHIKV en el periodo comprendido entre el 2016 y el 2018. El tiempo medio entre el inicio de los síntomas y la muerte fue de 28 días, con una mediana de 15 días. La mayoría de las muertes ocurrieron durante las fases aguda y post-aguda de la enfermedad (94.3%). Entre las muertes confirmadas, se realizaron 79 autopsias, reportando que el órgano con mayor daño más frecuentemente encontrado, tanto macroscópica como microscópicamente, fue el pulmón. Las principales causas de muerte informadas fueron la insuficiencia respiratoria en el 36,7%, presentaron shock séptico en el 8,9% y el shock hipovolémico en el 7,6%.

5.6.2.1 Factores de riesgo para enfermedad grave.

La literatura ha reportado que la población de mayor riesgo en el desarrollo de cuadros graves durante la infección por chikungunya, son específicamente los pacientes mayores de 60 años y con comorbilidades asociadas, especialmente respiratorias o cardíacas, el abuso de alcohol, uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y antecedentes de inmunosupresión. (Thiberville SD M. N.-M., 2013). Si bien es claro que los pacientes con inmunosupresión, presentan una tendencia mayor a presentar complicaciones, en los reportes de la literatura se describe que la mayoría de estos pacientes presentaban infecciones nosocomiales, lo que dificulta atribuir mortalidad directamente a la infección por el CHIKV, y es por esto que se requieren más estudios prospectivos para determinar el impacto de la infección CHIKV en esta población particular (Kee AC, 2010). En una revisión sistemática reciente, se reportó que el 20.5% de los pacientes con formas atípicas y severas de CHIKV tenían antecedentes de diabetes mellitus. (Badawi A, 2018).

Las formas atípicas y severas cardiovasculares se presentan en mayor medida en pacientes que tenían alguna comorbilidad como hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca, sin embargo, es importante tener en cuenta que complicaciones cardiovasculares, como arritmias, miocarditis, pericarditis, infarto de miocardio, también se han descrito en pacientes previamente sanos (Lemant, 2008).

Dado el desconocimiento sobre el curso natural de la enfermedad crítica por virus chikungunya, se considera que se necesitan estudios de población más amplios para definir mejor los signos clínicos críticos con el fin de caracterizar el espectro diverso de síntomas de CHIKV, lo que permitirá el reconocimiento oportuno y las intervenciones terapéuticas precoces que apuntan a reducir y controlar la carga de la enfermedad. Los estudios de biología molecular son fundamentales para identificar la variabilidad de la cepa del virus que podría estar relacionada con el desarrollo de formas graves y fatales de la enfermedad. (Henao-SanMartin., 2015). La vinculación de CHIKV con las muertes puede verse obstaculizada por la información deficiente sobre las causas de muerte y la falta de diagnóstico molecular, especialmente en países menos desarrollados donde no hay disponibilidad de pruebas moleculares, y donde los mosquitos vectores son endémicos (Sam, 2010).

La asociación entre carga viral y enfermedad grave aguda es controvertida, ya que aunque varios estudios documentaron una mayor carga viral en pacientes hospitalizados o con enfermedades graves (Senaka Rajapakse, 2010), otros estudios no encontraron asociación significativa entre la carga viral y la presentación clínica (Thiberville SD M. N.-M., 2013).

5.6.3 INFECCIÓN POR CHIKV QUE REQUIERE UCI.

El creciente registro de pacientes con CHIKV severo que ha requerido manejo en unidad de cuidados intensivos, ha motivado al estudio sobre el comportamiento de este espectro de la enfermedad, así como la etiología del ingreso a UCI, el perfil

clínico y los desenlaces. Hasta la fecha no hay predictores conocidos para el desarrollo de enfermedades graves que amenazan la vida en este escenario específico. Tampoco se cuenta con escalas de severidad específicas para predecir mortalidad en UCI en pacientes con CHIK severo. Durante un brote de 2014 en el Hospital Universitario de Pointe-à-Pitre, Guadalupe, 450 pacientes con infección confirmada por el virus chikungunya fueron ingresados a la UCI. El estudio incluyó población pediátrica. De los 110 adultos analizados; 42 tenían enfermedad grave, y de ellos, 25 tenían sepsis severa o shock séptico y el 26% tuvieron un desenlace fatal (Rollé A, 2016).

En un estudio publicado en el 2018 sobre el perfil y curso clínico del CHIKV en la unidad de cuidados intensivos (Anish Gupta, 2018) se observó una mortalidad a los 28 días del 36,67%, siendo los adultos mayores de 65 años lo más comúnmente afectado con la forma grave de la enfermedad, pero sin diferencias en mortalidad según el grupo etario. El 85% de los pacientes de este estudio tenían comorbilidades, y fueron más los hombres que las mujeres afectados por formas severas. Dentro de las causas de ingreso a UCI, se reportó que la encefalopatía es una causa común de la necesidad de manejo en cuidados intensivos, en concordancia con estudios previos (Lemant, 2008), (Crosby L, 2016). La sepsis y el shock fueron la segunda causa de admisión en la UCI. En diferentes estudios se ha considerado que la presentación de sepsis y el shock es poco frecuente en pacientes con el chikungunya, y se desconoce la fisiopatología exacta de la falla hemodinámica relacionada con CHIKV (Torres JR L. C., 2014), (Hoz JM, 2015).

En el estudio de Gupta, se encontró que el puntaje de admisión APACHE II (odds ratio: 1.535; 95% IC: 1.053–2.237; $P = 0.026$) y la necesidad de terapia de soporte renal (odds ratio: 833.221; 95% IC: 1.853–374,664.825; $P = 0.031$) son predictores independientes de mortalidad. La puntuación media de admisión APACHE II fue alta ($17,28 \pm 7,9$), lo que subraya aún más la gravedad de la enfermedad, con una diferencia significativa entre los sobrevivientes y los no sobrevivientes ($P < 0,0001$). Sin embargo, el puntaje APACHE II no es específico para la infección por chikungunya y solo ayuda a evaluar la gravedad de la enfermedad, para determinar qué pacientes podrían tener un resultado desfavorable. La puntuación media de SOFA al ingreso fue alta, pero no hubo diferencias significativas entre los sobrevivientes y los no sobrevivientes en el análisis multivariado. En el análisis se encontró que, en relación con falla de órganos, es más frecuentemente encontrada la presencia la falla cardiovascular, seguida de la insuficiencia respiratoria, renal, neurológica y los trastornos de coagulación (Anish Gupta, 2018).

Un estudio transversal (Adrien Koeltz, 2018) durante el brote de chikungunya 2014-2015 en la Polinesia Francesa, reportó que 63 pacientes adultos con infección confirmada fueron ingresados en UCI. El 17% de los pacientes tenían una forma atípica, el 33% tenían sepsis severa o shock séptico, y el 28% fallecieron durante la estancia. Estos hallazgos indican que la infección por el virus chikungunya en su forma severa puede progresar hacia la enfermedad crítica y con frecuencia complica el curso de la infección y ensombrece el pronóstico. En este estudio se reportó que

el 76% de los pacientes tenían una enfermedad preexistente, 51% requirieron ventilación mecánica invasiva, 62% estaban en estado de shock y necesitaban fármacos vasoactivos, y 46% requirieron terapia de reemplazo renal. La tasa de mortalidad fue del 28%, un poco más alta que la tasa de mortalidad habitual en la UCI del 22%. Se describieron 2 casos de coinfección por CHIKV-leptospirosis, y 1 caso de coinfección por CHIKV-virus del dengue. La complicación atípica más grave en este estudio fue la miocarditis con una tasa de letalidad del 100%.

En el año 2018 se publicó un estudio transversal del hospital Cayenne, la ciudad y el hospital principales en la Guayana Francesa FG, que incluyó un total de 285 pacientes con diagnóstico de infección por CHIKV, entre los cuales se estudiaron 96 adultos ya que se excluyeron las pacientes gestantes. El 5,2% de los pacientes tenían manifestaciones graves y 23,9% formas atípicas. La forma atípica y / o grave más frecuente fue la neurológica, seguida de insuficiencia cardiorrespiratoria, trastornos digestivos y hepáticos, trastornos renales y deterioro muscular con 3 casos de rhabdomiolisis reportados. (Bonifay T, 2018).

Una serie de casos del 2019 describe 2 pacientes viajeros con presentación severa de CHIKV que requieren manejo en UCI. Los pacientes eran previamente sanos y sin comorbilidades. Desarrollaron shock séptico que requirió soporte inotrópico, sin que se identificara otro agente bacteriano o viral como causa alternativa. (Calderwood C, 2019).

5.6.4 CASOS FATALES.

Recientemente se ha proporcionado evidencia creciente sobre las causas de los eventos fatales por CHIKV. Como se mencionó, la literatura reporta el neurotropismo del CHIKV (Rampal SM, 2007), causando encefalitis en personas mayores afectadas por enfermedades subyacentes y parecen tener alta carga viral persistente, causando la muerte, como es el reporte un caso fatal por encefalitis, diagnosticada por PCR de suero y LCR durante la autopsia (S. Casolari, 2008).

En Venezuela se publicó en el año 2015 una serie de casos de 4 pacientes que cursaron con la variante grave de la enfermedad y con presentación letal de la misma, caracterizadas por inicio rápido de shock séptico y falla multiorgánica (Torres., 2015). El 75% de los pacientes tenían alguna comorbilidad o factor de riesgo. El cuadro clínico en todos los casos fue fulminante, presentando fallecimiento en las primeras 24 horas de la atención. Se descartaron infecciones bacterianas y se confirmó CHIKV mediante PCR. En el estudio post mortem de uno de los pacientes se logró establecer en una biopsia hepática hallazgos de hepatitis aguda moderada, necrosis de hepatocitos con apoptosis, y edema difuso.

En una serie de casos publicada en 2015 (Hoz JM, 2015), de casos fatales en Colombia se describen 3 casos de pacientes adultos mayores con infección por

chikungunya que se presentaron con una falla orgánica múltiple y murieron dentro de las 24 h de la admisión a pesar de las intervenciones agresivas. Dos casos tuvieron IgM anti-dengue positiva, pero la coinfección por dengue se rechazó debido a las características clínicas y los resultados de la PCR en tiempo real. Estos casos ilustran los desafíos del diagnóstico y el tratamiento de la infección grave por chikungunya.

Reportes de caso individuales sobre CHIKV fatal han sido publicados. Un caso de falla multiorgánica (infection, 2015), choque séptico (Henaó-SanMartín., 2015), 4 casos fatales en pacientes con alteraciones neurológicas atípicas en Brasil (Sá PKO, 2017), un caso de síndrome antifosfolípido fulminante en una paciente con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) (Navarro, 2016), 2 casos de lesiones vasculíticas severas e insuficiencia renal aguda. (G.M. García, 2014), (Mercado, 2018).

En Venezuela se describió una serie de 3 casos (Torres JR C. L., 2016), 2 de los cuales presentaron lesiones necróticas en piel de la nariz, síndrome de falla multiorgánica y muerte por síndrome purpúrico fulminante. Un reporte de caso describe una presentación atípica una púrpura trombocitopénica inducida por CHIKV que fallece de forma fulminante (E, 2017). También se notificó un reporte de caso de hepatitis aguda que se presentó como insuficiencia hepática aguda que progresó a etapa fulminante, con prueba de ARN CHIK en su suero y tejido hepático post mortem positiva (Bandyopadhyay, 2009). Hay otros 3 reportes de muerte por falla hepática (Lemant, 2008), (Drouet, 2011), (H.H. Chua, 2010) .

La severidad de la infección por chikungunya parece estar marcadamente influenciada por la edad y la presencia de enfermedades subyacentes, con un cuadro clínico de presentación variable. Se han descrito en la literatura casos de choque séptico que progresan a falla multiorgánica, con compromiso cardiovascular, pulmonar, además de anomalías en la coagulación compatibles con CID, casos de hepatitis severa e insuficiencia hepática. En algunos casos el diagnóstico ha sido confirmado en etapa Post mortem.

Aunque la presentación de los casos fatales es rara en comparación con el curso benigno de la enfermedad, se ha podido documentar que estos casos tienen a ser fulminantes, a cursar con falla multiorgánica progresiva de manera rápida, lo cual enciende las alarmas ante la posibilidad de infección por CHIKV con presentaciones graves o atípicas. La detección temprana y la implementación de estrategias de manejo agresivas sobre todo en población de riesgo podría eventualmente impactar en los resultados clínicos de los pacientes, sin embargo, se requieren más estudios clínicos y de laboratorio que permitan caracterizar de manera objetiva los casos atípicos y severos, además del análisis de eventos fatales, preferiblemente con confirmación virológica directa y análisis histopatológico que en nuestro medio no están frecuentemente disponibles. Los factores que pueden contribuir al aumento de la gravedad de la enfermedad incluyen una cepa CHIKV más virulenta y una

mayor susceptibilidad del huésped. Se ha venido observando en los diferentes reportes, que los pacientes con inmunosupresión de alguna índole tienen mayor riesgo de presentar la forma severa de la infección (Ríos L, 2018).

6 OBJETIVOS.

6.1 OBJETIVO GENERAL.

Evaluar la frecuencia y el comportamiento clínico y epidemiológico de los casos atípicos, severos y fatales de la fiebre por virus chikungunya.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Caracterizar las variables sociodemográficas de los casos atípicos, severos y fatales de la infección por virus chikungunya
2. Describir las principales manifestaciones clínicas asociado a casos atípicos, severos y fatales de la infección por virus chikungunya
3. Determinar los principales factores de riesgo y comorbilidades asociados a casos atípicos, severos y fatales de la infección por virus chikungunya.
4. Evaluar la adherencia y concordancia de los criterios diagnósticos de casos atípicos y severos.

7 METODOLOGÍA.

7.1 TIPO DE ESTUDIO.

Estudio Revisión Sistemática y Meta-análisis, sobre el comportamiento clínico y epidemiológico de los casos atípicos, severos y fatales de la infección por virus chikungunya.

7.2 POBLACIÓN.

Población universo: Pacientes infectados con virus chikungunya.

Población objeto: Pacientes adultos infectados con virus chikungunya confirmado por laboratorio, que tenga presentación clínicas atípicos, severos y fatales.

Criterios de inclusión: Todos los reportes de caso, series de caso, estudios de transversales, estudios de cohorte, revisiones sistemáticas donde se describan de casos atípicos, severos y fatales de la infección por virus CHIKV y que no tengan criterios de exclusión.

Criterios de exclusión: Casos en los cuales haya coinfecciones, casos en los cuales la muerte pueda ser atribuida a otras causas, casos fatales donde no se diagnostique o se realice confirmación serológica del virus CHIKV, casos presentes en población pediátrica o neonatal, casos presentes en mujeres embarazadas incluyendo el puerperio.

7.3 MUESTRA Y MUESTREO.

Realizamos una revisión sistemática de la literatura en seis bases de datos (Web of Sciences / Scopus / PubMed / SciELO / Lilacs / Google Scholar) para evaluar la proporción de pacientes con CHIKV que desarrollaron evoluciones atípicas, graves y fatales, de acuerdo con los criterios de la OMS de 2015, informado en informes de casos únicos o múltiples (series de casos), estudios transversales y de cohortes. Se realizó un modelo de Meta-análisis con efectos aleatorios para calcular la prevalencia combinada de esas etapas, con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se informaron medidas de heterogeneidad (estadística Q de Cochran, índice I² y prueba τ^2). Se realizaron análisis de subgrupos.

Durante el año 2019, se realizó la búsqueda en las bases de datos descritas, para identificar artículos potencialmente relevantes mediante la estrategia de palabras clave como: “chikungunya” y “casos atípicos, severos y/o fatales”. La revisión se realizó de acuerdo con las recomendaciones del grupo de Meta-análisis de estudios observacionales en epidemiología (MOOSE) (Stroup DF, 2000) Se estableció un límite de búsqueda hasta el 31 de Julio de 2019, y todos los estudios publicados antes de esa fecha sin límite retrospectiva para el año de publicación. La estrategia de búsqueda se limitó a artículos en inglés, español y francés. Se seleccionaron inicialmente los artículos recuperados por título y resumen para identificar posibles estudios elegibles. Se revisó el texto completo de los posibles artículos elegibles para evaluar cumplimiento de criterios de inclusión. Los estudios de cohorte, transversales, reportes de casos, y series de casos se consideraron originalmente.

Se realizó un documento de tabulación de información en Excel, en donde se clasificaron inicialmente todos los artículos por tipo de estudio separándolos entre reportes de caso, series de caso, estudios transversales y estudios de cohorte. Posteriormente se realizaron tablas por grupos, donde se incluyeron los siguientes datos:

- Nombre del artículo.
- Título de estudio.
- Año de publicación.
- País.
- Tipo de caso reportado; atípico o severo, haciendo énfasis en si dentro del artículo se declaró el tipo de caso por los autores, o si los investigadores requirieron clasificar los casos según los criterios de la OMS¹⁰.
- Se realizó por grupos la tabulación de las respectivas variables, para el posterior análisis de datos.

Según los resultados se realizó una discusión y conclusiones derivada de los mismos, con el fin de determinar el comportamiento clínico y epidemiológico de los casos atípicos, severos y fatales de la infección por virus chikungunya, evaluar la adherencia y concordancia de los criterios diagnósticos de casos atípicos y severos, y establecer las principales comorbilidades y factores de riesgo para la presentación de caso atípico, severo o fatal.

¹⁰ Organización Mundial de Salud.

7.4 RECOLECCION DE DATOS.

7.4.1 Abstracción de datos y evaluación de la calidad.

Todos los artículos posibles identificados se ingresaron en la base de datos y fueron revisados en su totalidad, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión por parte de los investigadores. En el flujograma [PRISMA](#) se describen los detalles.

Los datos extraídos fueron autor, el título, el año del estudio, los siguientes meses, la población total con CHIKV, el número total de pacientes que desarrollaron casos severos y fatales por CHIKV, tipo de estudio (prospectiva o retrospectiva), institución, ciudad y país.

Todos los datos fueron verificados por los autores en mas de 2 oportunidades. Las directrices de MOOSE se utilizarán para la presentación de informes (Stroup DF, 2000). La evaluación de la calidad de los estudios incluidos se realizó utilizando el método de [Newcastle-Ottawa](#) modificada para estudios transversales y escala Newcastle-Ottawa para evaluar la calidad de los estudios transversales incluidos en el Meta-análisis (Margulis AV, 2014).

7.5 DEFINICION DE VARIABLES .

7.5.1 Definición de enfermedad del virus CHIKV.

Una definición de la enfermedad del virus CHIKV incluyó los siguientes criterios: un historial de artralgia febril aguda (ataque agudo) con una duración de 48 horas, con inmunoglobulina M específica para el virus anti-CHIK; o virus de ARN por reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa PCR; o la prueba serológica positiva para inmunoglobulina G positiva para el virus CHIKV posterior a la exposición detectada mediante un ensayo inmunoenzimático (Weaver SC, 2015).

7.5.2 Definición de casos severos por CHIKV.

Paciente con infección por virus chikungunya confirmado serológicamente que presenta fallo de al menos un órgano o sistema y que requiera hospitalización. (Weaver SC, 2015).

7.5.3 Definición de casos atípicos por CHIKV.

Pacientes con manifestaciones neurológicas, cardiovasculares presentándose clínicamente como miocarditis, así como de alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas, dermatológicas como la necrosis nasal, oftalmológicas, hepáticas, renales, respiratorias o hematológicas, entre otras (Weaver SC, 2015).

7.5.4 Definición de casos fatales por CHIKV.

Paciente con infección por virus chikungunya confirmado que fallece por dicha causa. (Weaver SC, 2015).

7.5.5 VARIABLES.

Las variables aplican para estudios de reportes de caso, serie de casos, transversales y cohorte.

7.5.5.1 Variables descriptivas.

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	MEDIDA
País	País reportó casos.	Cualitativa nominal	Texto
Género	Condición fenotípica que diferencia a un hombre de una mujer.	Cualitativa Nominal	M: Masculino F: Femenino
Edad	Expresión del tiempo que ha vivido una persona desde el momento del nacimiento hasta la fecha de la publicación del estudio en cuestión.	Cuantitativa continua	Años

7.5.5.2 Variables Exploratorias.

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	MEDIDA
Número de casos atípicos	Número de pacientes que cumplieron con la definición de caso atípico por CHIKV ¹¹ .	Cuantitativa discreta	1
Número de casos severos	Número de pacientes que cumplieron con la	Cuantitativa discreta	1

¹¹ (WHO/SEARO. Chikungunya fever, 2009.)

	definición de caso severo por CHIKV ¹² .		
Comorbilidades	Patologías subyacentes previamente establecidas por historia clínica dentro de los antecedentes.	Cualitativa dicotómica	Si No
Tipos comorbilidades	Patologías subyacentes por grupos	Cualitativa Nominal	Hipertensión Diabetes Insuficiencia renal crónica (IRC) Cardiovascular EPOC Anemia Alcoholismo Enfermedad hepática Neurológica Reumatológica Dislipidemia Tumores Inmunosupresión Obesidad
Manifestación clínica	Manifestación clínica con la que se hospitaliza el paciente, y que presenta durante el desarrollo de su cuadro clínico	Cualitativa Nominal	Choque Cardiovascular Respiratorio Renal Neurológica Endocrina

¹² (WHO/SEARO. Chikungunya fever, 2009.)

			Hepática Reumatológica- autoinmune Hematológica Dermatológica Gastrointestinal Músculo esquelético
Diagnóstico	Prueba diagnóstica realizada	Cualitativa Nominal	PCR Sérica LCR IgM (cuantitativa o cualitativa); Sérica LCR
Ingreso UCI	Condición de ingreso a Unidad de cuidados Intensivos	Cualitativa dicotómica	Si No
Severidad al ingreso por escalas de severidad: SOFA, SAPS, IGS II score.	Escalas de severidad calculadas antes o durante la estancia en UCI	Cuantitativa Ordinal	Número
Manejo	Estrategias terapéuticas instauradas en UCI	Cualitativa Nominal	1:Requerimiento de soporte ventilatorio (invasivo, no invasivo) 2:Vasoactivo 3:Terapia reemplazo renal / plasmaféresis
Días estancia UCI	Tiempo transcurrido desde la fecha de ingreso a UCI hasta fecha de egreso UCI	Cuantitativa continua	Días

Días ventilación mecánica	Tiempo transcurrido desde intubación orotraqueal hasta la liberación completa de la ventilación mecánica	Cuantitativa discreta	Días
Muerte	Cese de actividad cardiovascular, respiratoria y cerebral.	Cualitativa dicotómica	Si No
Número muertes	Número de pacientes que fallecieron	Cuantitativa discreta	Número
Causa muerte	Causas determinaron la muerte	Cualitativa Nominal	Texto
Autopsia	Realización de estudio anatomopatológico posterior a la declaración de la muerte	Cualitativa dicotómica	Si No

7.5.5.3 Variables Principales.

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	MEDIDA
TIPO DE CASO	Según las definiciones de caso atípico o severo. ¹³	Cualitativa Nominal	1: Atípico 2: Severo

¹³ World Health Organization. 2015 (who.int)

LETALIDAD	Proporción de personas que mueren por una enfermedad entre los afectados por la misma en un periodo y área determinados	Cualitativa continua	Porcentaje
------------------	---	----------------------	------------

Para los estudios transversales y el estudio de Cohorte se incluyó la variable de número total de pacientes incluidos en el estudio, discriminando posteriormente el número de pacientes según el caso de atípico o severo.

7.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Este estudio sigue los lineamientos éticos y jurídicos, mundiales y locales, contemplados en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (“Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos”).

Consideraciones éticas. Tomando el marco legal vigente, el ARTICULO 11 de la Resolución 8430 de 1993 Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, las presentes investigaciones se clasifican como investigación sin riesgo, ya que corresponde a un estudio de revisión sistemática de la literatura sobre el comportamiento clínico y epidemiológico de los casos atípicos, severos y fatales de la infección por el virus chikungunya que no conlleva ninguna intervención sobre la población.

7.7 ALCANCES Y LÍMITES DE LA INVESTIGACIÓN.

La investigación es un estudio de fuente secundaria sin embargo sintetiza las fuentes disponibles a la fecha tomando en consideración el subregistro de los casos atípicos, severos y/o fatales, la poca adherencia del personal de salud a las definiciones actuales o el desconocimiento de los criterios diagnósticos, y los casos en los que no se logró diagnóstico serológico de la condición clínica.

8 RESULTADOS

Hasta el 31 de julio de 2019, la búsqueda en la literatura arrojó 698 artículos (207 en Google Académico, 97 en Scopus, 100 en Web of Sciences, 209 en Medline, 40 en Scielo y 45 en LILACS), de los cuales solo 41 estudios fueron válidos para el análisis (13 informes de casos únicos, 14 series de casos, 13 estudios transversales y 1 cohorte).

La serie de casos comprometió un total de 110 casos. En estudios transversales (N = 6492), la prevalencia combinada de CHIKV atípico fue de **32,6%** [IC 95% (15,4% -49,8%); $\tau^2 = 0.090$; I² = 99,313; Q = 1601.122; p <0,001] ([Figura 1](#)).

Para CHIKV grave fue del **32,9%** [IC 95% (20,2% -45,6%); $\tau^2 = 0.048$; I² = 99,107; Q = 1232.114; p <0,001] ([Figura 2](#)).

Para CHIKV mortal fue del **9,6%** [IC 95% (7,4% - 11,9%); $\tau^2 = 0,001$; I² = 97.584; Q = 455.219; p <0.001] ([Figura 3](#)), siendo mayor en las Américas, **32,4%** (IC 95% 0.0-74.2%) que en Europa (16,2%) y Asia (9,3%) ([Figura 4](#)).

De los informes de casos únicos, 10 fueron atípicos, 3 graves y 7 de ellos murieron (53,8%). De la serie de casos, 61,5% fueron atípicos, 39,4% fueron severos y 46,8% murieron. En la cohorte de 57 pacientes, el 36,8% eran casos atípicos.

En los estudios transversales, se encontraron comorbilidades en **34,5%** [IC 95% (27.7% - 41.3%); $\tau^2 = 0.012$; I² = 99.861; Q = 7911.164; p <0.001] ([Figura 5](#)), con diabetes en **17.5%** [IC 95% (11.9% -23.2%); $\tau^2 = 0,008$; I² = 98.761; Q = 887.742; p <0.001] ([Figura 6](#)), entre otros.

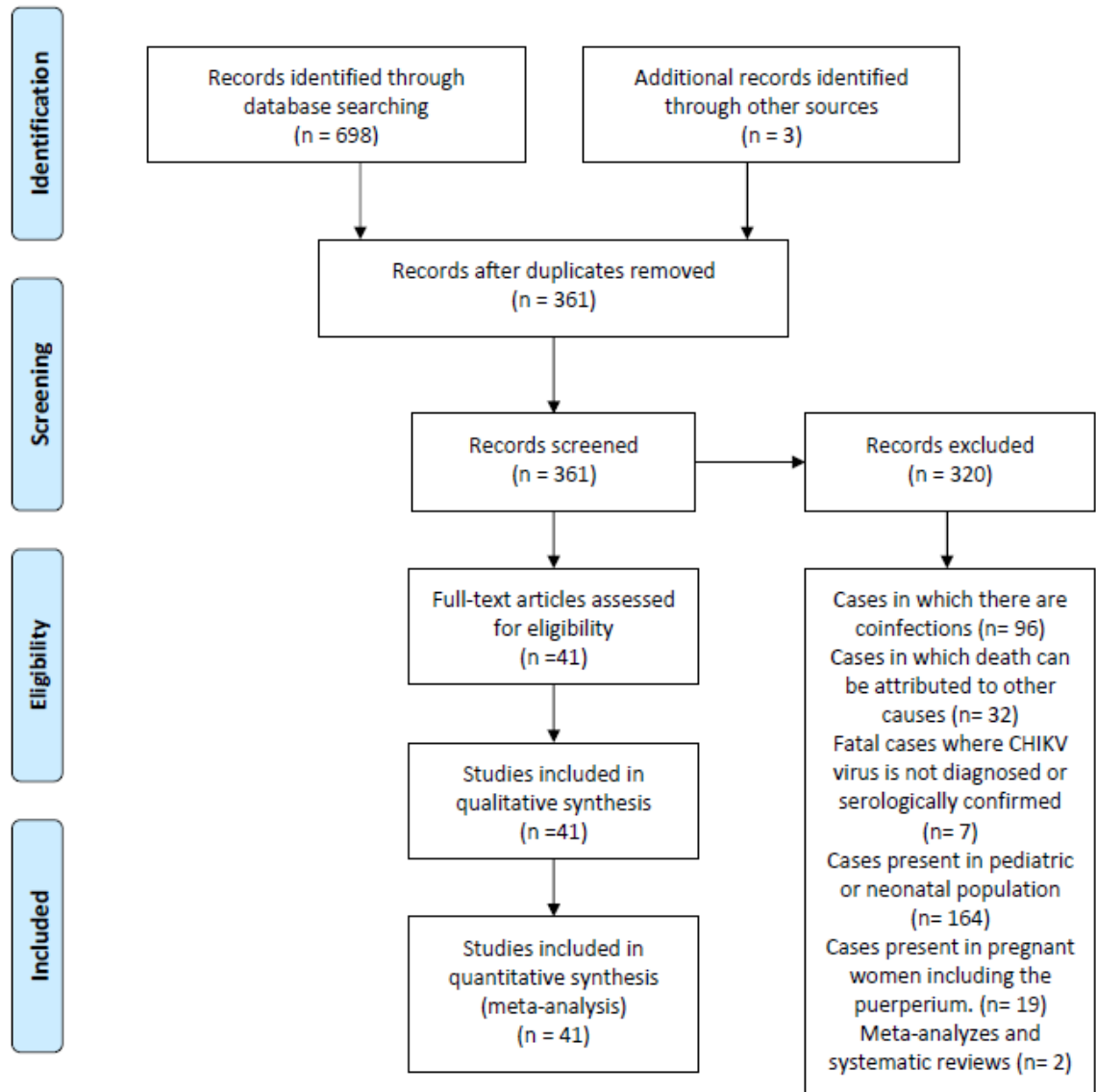
En la [tabla](#) se describen las características e los estudios. Dentro de los resultados de nuestro estudio logramos identificar que las comorbilidades más frecuentes en orden de presentación en los pacientes con CHIKV atípico, severo y fatal se encuentran la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, seguido de patología cardiovascular (ICC, valulopatías, arritmias crónicas), EPOC, insuficiencia renal crónica, enfermedad hepática crónica (cirrosis), cáncer (linfoma, mama, mieloma), enfermedades neurológicas (epilepsia, ACV, enfermedad de Parkinson), inmunosupresión secundaria a corticosteroides o antecedentes de esplenectomía, anemia (ferropénica, drepanocítica) y algunas condiciones de factores de riesgo modificables como alcoholismo y obesidad. Del total de pacientes incluidos en el estudio, se logró determinar que el 19% requirieron soportes avanzados, el 17% ingreso a UCI, de los cuales el 42% requirieron soporte ventilatorio, 33% soporte vasopresor y 22% terapia de reemplazo renal o plasmaféresis. Un porcentaje menor (8,37%) recibieron manejo avanzado fuera de la UCI particularmente en salas de

reanimación de hospitales de media y alta complejidad. Las manifestaciones clínicas atípicas y severas relacionadas con casos fatales fueron principalmente respiratorias (insuficiencia respiratoria), cardiovasculares (choque, miocarditis, arritmias, valvulopatías), renales, (injurias renales agudas,) hepáticas (falla hepática aguda), hematológicas (CID, PTT), reumatológicas (LES, Síndrome antifosfolípido), dermatológicas (necrosis de piel) neurológicas (SGB, Otros: encefalitis, meningoencefalitis, parálisis flácida, síndrome convulsivo), y el diagnóstico se realizó en todos los casos mediante prueba serológica. La IgM cuantitativa se realizó en 3 casos: con reportes de 1:160-1:164-1:2560, siendo los dos primeros casos pacientes que fallecieron, probablemente asociado a la alta carga viral (Casolari S, Tolokh I, Chusri S). El diagnóstico con IgM cualitativa se documentó positiva en 24 artículos, la PCR sérica en 32 estudios. Se realizó estudio de LCR mediante IgM (6 estudios) y PCR (6 estudios) en la tabla de características de los estudios se documenta el tipo de diagnóstico realizado. El estudio postmortem se reportó en 5 artículos (Betancour JF, Lemart J, Gauzère BA, Mercado M, García GM) y se reportó en 1 autopsia PCR-CHIKV:Asean genotype 1 (García GM), y en 10 estudios se reportó estudio histopatológico mediante biopsia de tejidos: riñón, hígado, piel, músculo (Betancour JF, Viasus D, Kumar V, Dev N, Torres JR, García GM, Torres JR, Lemart J, Gauzère BA, Mercado M). En relación con las escalas de severidad se encontró en dos series de caso (Lemar J) SAPS II 67.8 ± 24.5 , (Gausére IGS: 65 ± 28) y en dos estudios transversales (Balavoine, Economopoulou) la cuantificación de SAPS II de 39 y 48 respectivamente. Se encontró una adherencia baja a las definiciones descritas, los criterios diagnósticos fueron definidos en varios artículos por parte del investigador de la tesis y no bien esclarecidos en los documentos. En los anexos se encuentran las tablas de hallazgos descriptivos en relación al género, manejo del paciente crítico y adherencia a definiciones y criterios diagnósticos según lo descrito en los artículos incluidos en el estudio ([ANEXOS](#)).

8.1.1 FLUJOGRAMA PRISMA



PRISMA 2009 Flow Diagram



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

8.1.2 TABLA CARACTERÍSTICAS ESTUDIOS

TIPO ESTUDIO	NÚMERO ESTUDIOS INCLUIDOS	NÚMERO PACIENTES ADULTOS REPORTADOS
REPORTES CASO	13	13
SERIES CASO	14	110
ESTUDIOS TRANSVERSALES	13	6492
ESTUDIOS COHORTE	1	57
TOTAL	41	6672 Pacientes

STUDIES REF	TYPE PUBLICATION	COUNTRY	YEAR	TOTAL CHIKV CASES	DEATHS	INFECTION ASSESSMENT
Casolari et al.	single-case reports	ITALY	2008	1	1	PCR/IgM
Tolokh et al	single-case reports	USA	2015	1	0	PCR
Betancourt et al.	single-case reports	COLOMBIA	2016	1	1	PCR
Aly et al.	single-case reports	MOZAMBIQUE	2017	1	0	IgM
Chem et al	single-case reports	MALAYSIA	2010	1	1	PCR
Epelboin et al.	single-case reports	FRENCH GUAYANA	2017	1	1	PCR

Silva et al.	single-case reports	BRAZIL	2017	1	0	PCR
Hameed et al	single-case reports	PAKISTAN	2019	1	0	IgM
Viasus et al	single-case reports	COLOMBIA	2015	1	1	PCR
Sam et al	single-case reports	MALAYSIA	2010	1	1	PCR
Bandyopadhyay et al	single-case reports	INDIA	2009	1	1	IgM
Kumar et al	single-case reports	INDIA	2017	1	0	IgM
Dev et al	single-case reports	INDIA	2019	1	0	PCR
Calderwood et al	Case Series	REINO UNIDO	2019	2	0	PCR/IgM
De la Hoz et al	Case Series	COLOMBIA	2015	3	3	PCR
Torres et al	Case Series	VENEZUELA	2015	4	3	PCR
Kee et al	Case Series	ESPAÑA	2010	2	1	PCR/IgM
Lemart et al.	Case Series	REUNION	2008	33	16	PCR/IgM
Oliveira et al	Case Series	BRASIL	2017	3	3	IgM
Taraphdar et al.	Case Series	INDIA	2014	4	0	PCR/IgM
Torres et al.	Case Series	VENEZUELA	2015	3	2	PCR
Kumar et al.	Case Series	INDIA	2018	2	0	IgM
Chusri et al.	Case Series	TAILANDIA	2011	3	0	PCR/IgM
Singh et al.	Case Series	INDIA	2007	4	0	IgM

García et al.	Case Series	FILIPINAS	2014	2	2	PCR POSTMORTEM
Gauzère et al.	Case Series	REUNION-FRANCE	211	43	21	PCR/IgM
Agarwal et al.	Case Series	INDIA	2017	2	0	IgM
Godaert et al	Transverse Study	FRANCE	2017	376	0	PCR
Perret et al	Transverse Study	CHILE	2018	16	0	PCR/IgM
Tandale et al.	Transverse Study	INDIA	2009	144	26	PCR/IgM
Balavoine et al.	Transverse Study	FRANCE	2014	13	2	PCR/IgM
Economopoulou et al.	Transverse Study	UNITED KINGDOM	2009	878	65	PCR/IgM
Tournebize et al.	Transverse Study	REUNION	2009	23	5	PCR
Crosby et al.	Transverse Study	FRANCE	2016	65	35	PCR/IgM
Koeltz et al.	Transverse Study	FRANCE	2018	64	18	PCR/IgM
Lindsey et al.	Transverse Study	USA	2018	3941	4	PCR/IgM
Bonifay et al.	Transverse Study	FRENCH GUIANA	2018	96	1	PCR/IgM
Mercado et al.	Transverse Study	COLOMBIA	2018	10	10	PCR
Rollé et al.	Transverse Study	FRANCE	2016	110	14	PCR
Gupta et al.	Transverse Study	INDIA	2018	756	ND	PCR/IgM
Gerardin et al.	Cohort Study	REUNION	2015	57	6	PCR/IgM

8.1.3 FIGURAS

Figura 1. Prevalencia combinada de CHIKV atípico.

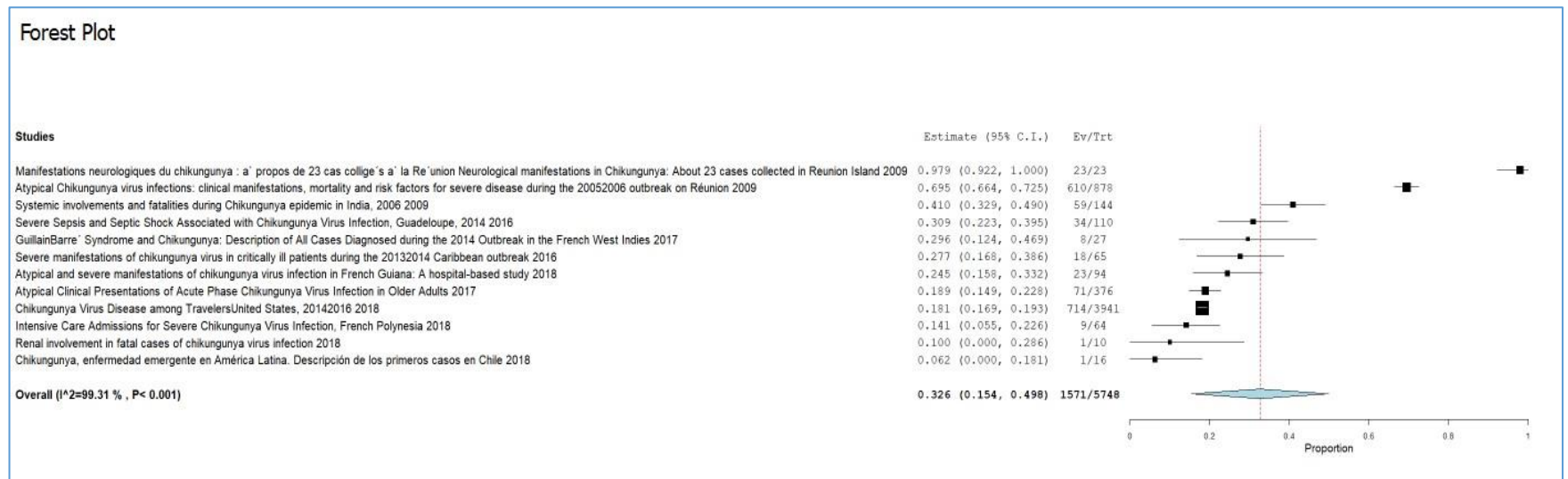


Figura 2. Prevalencia combinada de CHIKV grave o severo.

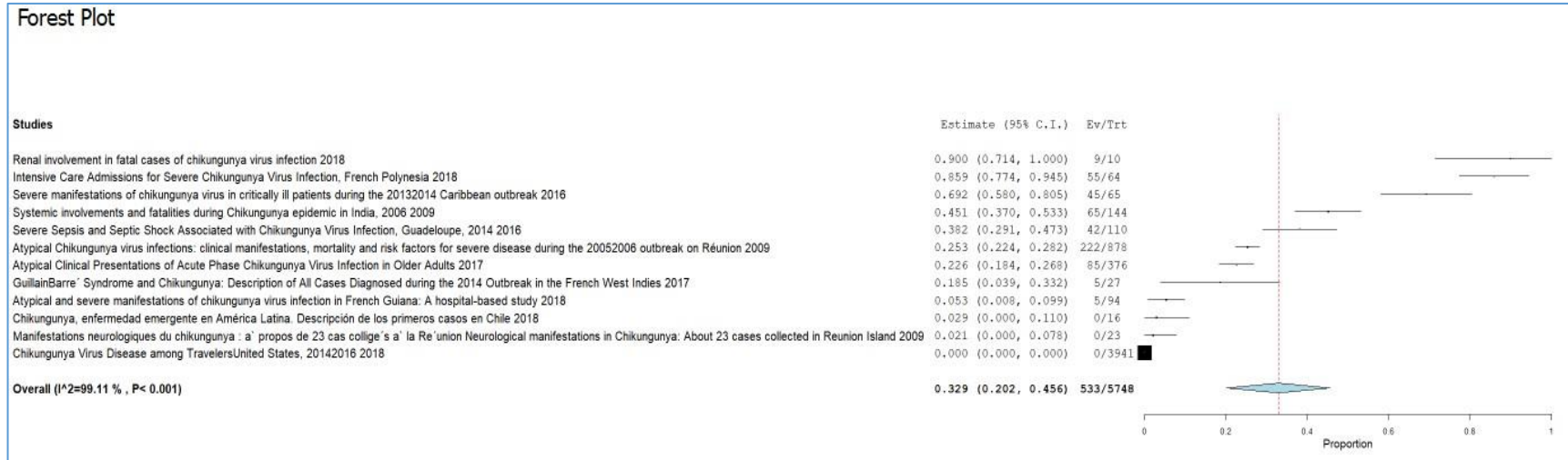


Figura 3. Prevalencia combinada de CHIKV mortal.

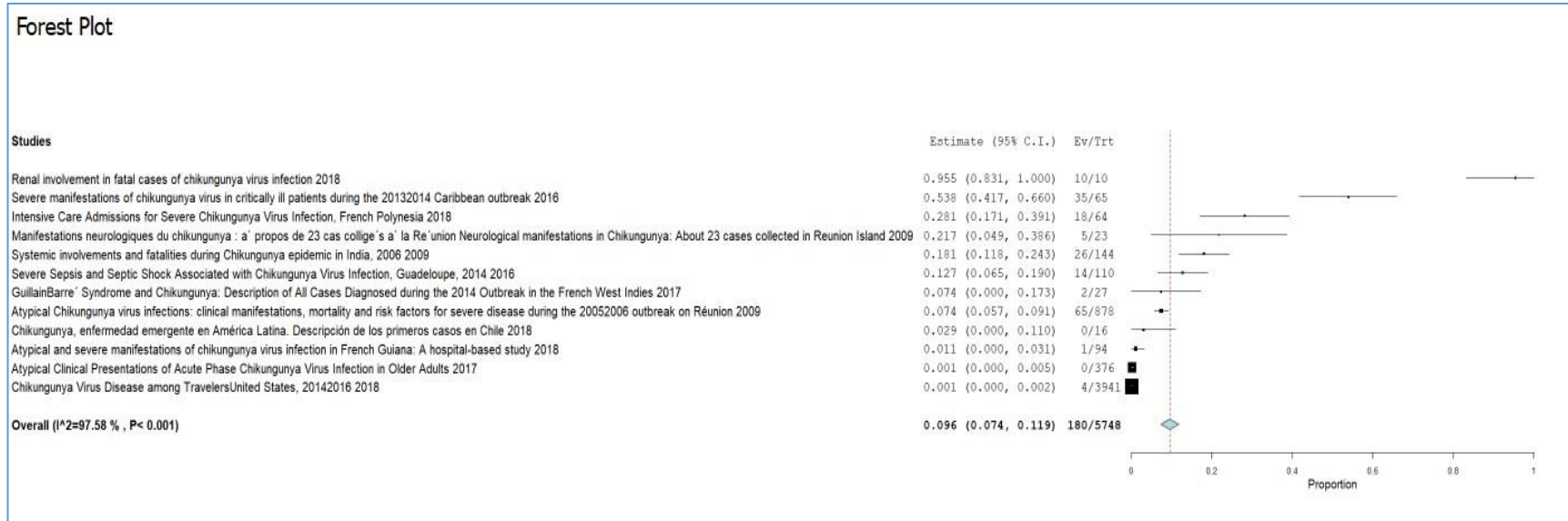


Figura 4. Prevalencia combinada de CHIKV mortal por regiones o continentes.

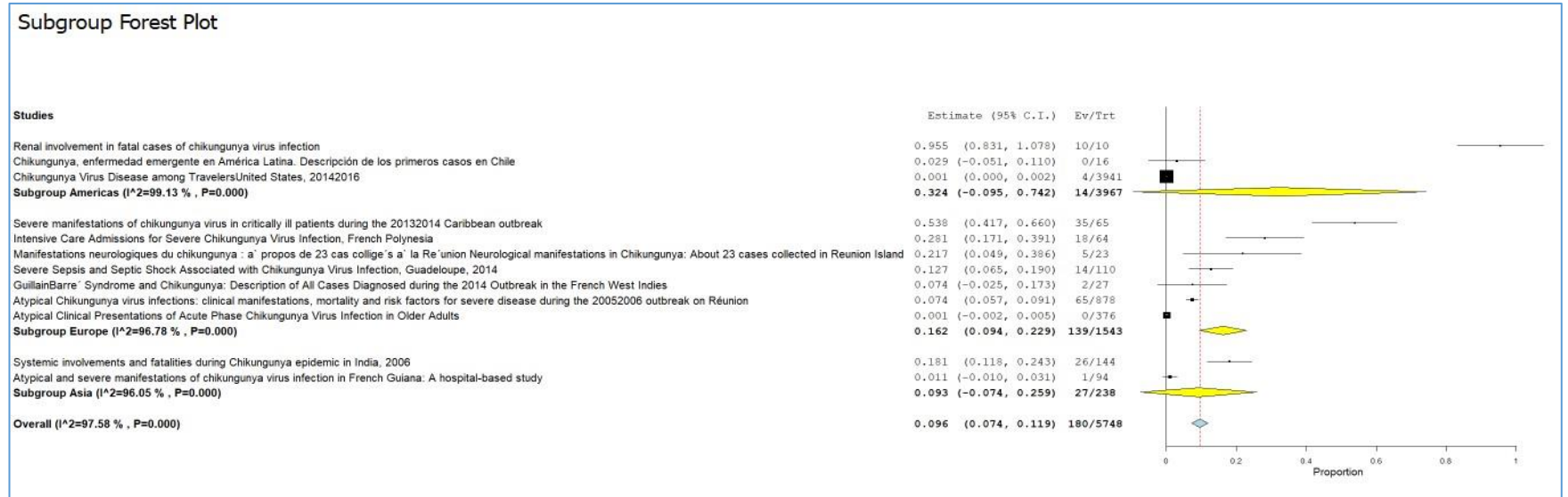
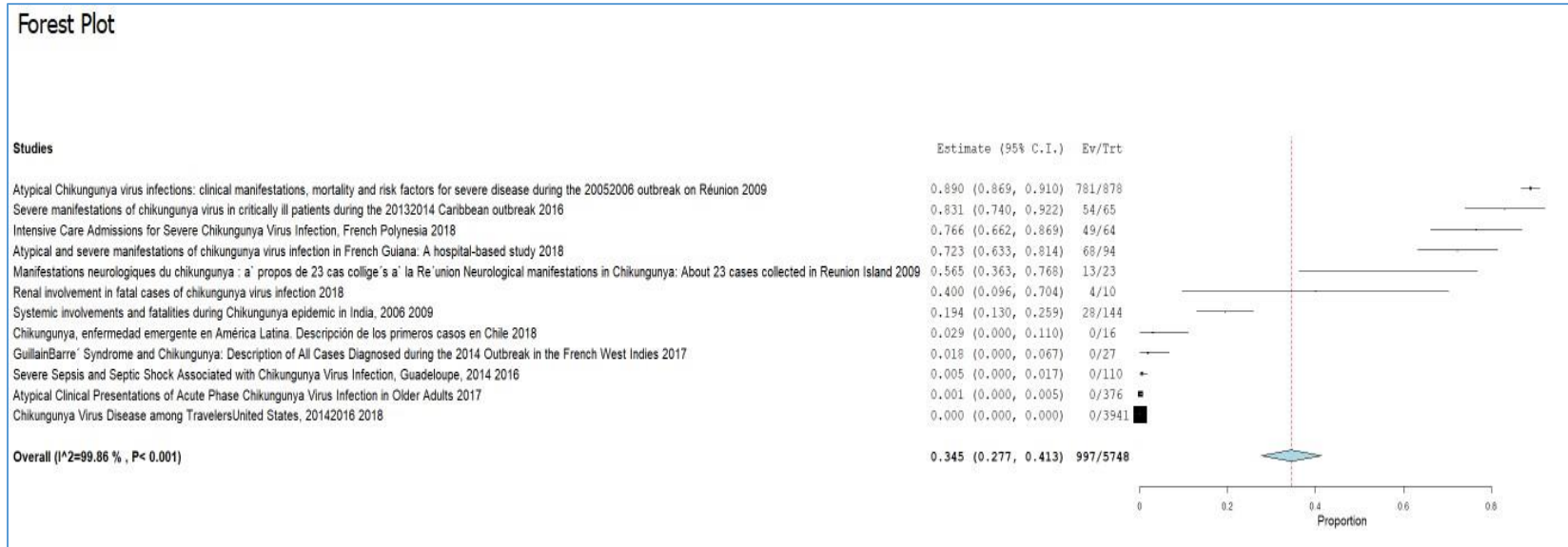


Figura 5. Prevalencia combinada de comorbilidades en casos de CHIKV atípico.



Figura 6. Prevalencia combinada de diabetes como comorbilidad en casos de CHIKV atípico.



9 DISCUSIÓN

La infección por virus chikungunya había sido considerada como una patología benigna, hasta la presentación de casos severos y fatales durante las epidemias 2005-2006 en La Reunión, Francia. A partir de ese momento, se ha publicado en la literatura un número creciente de casos atípicos, con compromiso múltiple de órganos, que pueden progresar a presentaciones severas y al registro creciente de muerte por esta infección. Actualmente se considera un problema de salud pública y de interés en investigación en relación con la permanente alerta sanitaria debida al incremento sostenido de casos de infección por virus chikungunya en Latinoamérica. Se tiene claridad sobre la población de riesgo, específicamente pacientes mayores de 60 años, con comorbilidades asociadas, lo cual fue plausible en nuestros resultados. La incidencia de casos atípicos y severos, las hospitalizaciones y la mortalidad asociada al CHIKV aumentan con la presencia comorbilidades especialmente respiratorias o cardíacas, la diabetes, el abuso de alcohol, uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y antecedentes de inmunosupresión. (Thiberville SD M. N.-M., 2013). Es importante tener en cuenta que complicaciones cardiovasculares, como arritmias, miocarditis, pericarditis, infarto de miocardio, y trastornos neurológicos, incluyendo la encefalitis y meningoencefalitis, también se han descrito en pacientes previamente sanos (Lemant, 2008). Hasta la fecha no hay predictores conocidos para el desarrollo de enfermedades graves que amenazan la vida, sin embargo los resultados han demostrado que los pacientes con CHIKV que progresan a la manifestación severa que requiere UCI, pueden presentar descompensación de patologías de base, sepsis y choque séptico con necesidad de uso de medicamentos vasoactivos, insuficiencia respiratoria que requiera soporte ventilatorio, falla hepática, falla renal que eventualmente necesite de terapia de soporte renal, condiciones hematológicas como coagulopatía de consumo, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), hemorragia de vías digestivas, necrosis en extremidades y cara, además de las manifestaciones neurológicas ampliamente descritas que puedan desencadenar otras complicaciones asociadas, manifestaciones endocrinas como el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), e incluso el desarrollo de falla multiorgánica y muerte.

Encontramos en nuestro estudio que un porcentaje no despreciable de pacientes requirió UCI o algún tipo de soporte, con manifestaciones respiratorias y cardiovasculares severas, y se logró documentar que en dos casos de paciente que presentaron IgM cuantitativa positiva con niveles elevados fallecieron. La asociación entre carga viral y enfermedad grave aguda es controvertida, y la disponibilidad de pruebas como paneles moleculares para diagnóstico rápido en pacientes que viven en zonas endémicas o han estado en contacto posible con los vectores (viajeros) son aun de uso limitado en muchas instituciones del país. Hubo casos de

manifestaciones fulminantes con fallecimiento a pocas horas del manejo, que requirieron diagnóstico postmortem, y otros casos en los que habían otras causas que podrían explicar el fallecimiento. En este sentido, es difícil adjudicar la muerte por CHIKV a factores relacionados exclusivamente con el paciente o con el virus, pero parece haber una relación estrecha entre la susceptibilidad del huésped y el genotipo del virus, y es por eso por lo que los estudios de biología molecular son fundamentales para identificar la variabilidad de la cepa del virus que podría estar relacionada con el desarrollo de formas graves y fatales de la enfermedad. (Henao-SanMartin., 2015). Encontramos que la mortalidad fue mas alta en el continente americano, y una teoría a ello es la presencia del genotipo asiático en este continente y que se ha relacionado con formas clínicas mas severas. Infortunadamente en los estudios no hay el reporte de los genotipos implicados en los casos de mortalidad, salvo en un artículo de series de caso de 2 pacientes con diagnóstico postmortem de PCR-CHIKV :Asean genotype 1 (García GM).

La vinculación de CHIKV con las muertes también puede verse obstaculizada por la información deficiente sobre las causas de muerte y la falta de diagnóstico molecular, especialmente en países menos desarrollados donde no hay disponibilidad de pruebas moleculares, y donde los mosquitos vectores son endémicos (Sam, 2010). Hay un porcentaje de pacientes que pueden presentar coinfecciones o recaídas propias de la infección por CHIKV, y no es claro hasta que punto estas situaciones contribuyen al desarrollo de manifestaciones atípicas o severas. La preocupación creciente en relación con este escenario plantea la necesidad de implementar medidas de diagnóstico eficientes y costo-efectivas, ante casos de falla multiorgánica en la unidad, que presenten el comportamiento clínico descrito y teniendo en cuenta los factores de riesgo, como las comorbilidades o la edad.

Nuestros resultados apoyan la premisa de que el CHIKV no se consideró un patógeno peligroso y se pensaba que su comportamiento era benigno, sin embargo, la creciente publicación de un número ostensible de muertes en la literatura desde las epidemias 2005-2006 en La Reunión, Francia en población de riesgo demuestra que en principio la infección puede progresar hacia formas atípicas, y severas que requieran un manejo avanzado. Ante la falta de escalas que evalúen riesgo y severidad en este escenario, y ante la falta de conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados, el intensivista está supeditado a otorgar medidas de soporte dependiendo de los órganos afectados, y es por esto por lo que resulta de gran importancia establecer criterios diagnósticos específicos, signos de alarma y protocolos de adherencia a las definiciones establecidas para que sean implementadas de forma temprana, que puedan evitar el progreso de la enfermedad. Los resultados de la revisión sistemática y Meta-análisis, refuerzan el concepto de que la infección por virus chikungunya no es inofensiva en todos los casos, y que es de vital importancia conocer la población en riesgo y las condiciones propias que contribuyen a que el cuadro pueda tener un desenlace fatal. Las implicaciones a corto y mediano plazo de los resultados expuestos, contribuyen a un llamado de atención a los profesionales de salud sobre la detección temprana,

el manejo precoz y la transferencia a unidades de cuidados intermedios o intensivos en población de alto riesgo, pero además a incentivar sobre el registro de nuevos casos atípicos, severos y fatales, que permitan incrementar el conocimiento sobre el curso clínico, detectar nuevos factores de riesgo asociados y comportamientos inusuales. El paciente requiere intervenciones y manejo en la UCI permite aumentar ostensiblemente el riesgo de complicaciones adicionales, y aumentar la morbimortalidad y los costos en la atención en salud. Dicho esto, es una prioridad para la investigación futura la contribución al conocimiento científico sobre diagnóstico precoz, comportamiento clínico, tratamiento dirigido efectivo, y para las entidades de salud pública establecer medidas de prevención efectivas en población vulnerable que vive en zonas endémicas.

10 CONCLUSIÓN

El CHIKV no se consideró un patógeno peligroso, mucho menos letal hasta hace muy poco. Sin embargo, se ha publicado un número creciente de muertes en la literatura desde las epidemias 2005-2006 en La Reunión, Francia. La población en riesgo de desarrollar formas atípicas, severas y fatales, sin aquellos que presentan comorbilidades; principalmente diabetes mellitus e hipertensión arterial, aunque se describen otras condiciones de base que pueden empeorar el cuadro y contribuir a las complicaciones. Un porcentaje no despreciable de pacientes van a requerir soporte avanzado en una UCI, por manifestaciones atípicas y severas, y un porcentaje importante progresa hacia la forma fatal. Se ha encontrado relación de causalidad en análisis descriptivos posteriores del CHIKV con casos fatales, y en los resultados de la revisión sistemática y Meta-análisis la proporción de casos fatales es más grande en América, probablemente atribuido a las condiciones socioeconómicas. Dado el desconocimiento sobre el curso natural de la enfermedad crítica por virus chikungunya, se necesita investigación adicional para dilucidar los factores que pueden mediar la patogénesis de la enfermedad atípica, grave y mortal, para definir mejor los signos clínicos críticos y caracterizar el espectro diverso de síntomas de CHIKV, lo que permitirá el reconocimiento oportuno y las intervenciones terapéuticas precoces que apuntan a reducir y controlar la carga de la enfermedad.

11 ANEXOS

11.1.1 TABLA 1

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE CHIKUNGUNYA (WHO/SEARO. Chikungunya fever, 2009.)
1. <i>Criterios clínicos:</i> inicio agudo de fiebre > 38.5 ° C y artralgia / artritis severa no explicada por otras condiciones médicas
2. <i>Criterios epidemiológicos:</i> residir o haber visitado áreas epidémicas.
3. <i>Criterios de laboratorio:</i> al menos una de las siguientes pruebas en la fase aguda: <ul style="list-style-type: none">➤ aislamiento de virus➤ Presencia de ARN viral por RT-PCR➤ Presencia de anticuerpos IgM específicos de virus en una sola muestra de suero recolectada en etapa aguda o convaleciente.➤ Aumento cuatro veces de los títulos de IgG en muestras recolectadas con al menos tres semanas de diferencia

11.1.2 NEWCASTLE-OTTAWA

ESCALA DE NEWCASTLE OTTAWA PARA ESTUDIOS DE COHORTE		INDICADOR	Gerardin et al. 2015		
SELECCIÓN (4)	Representatividad de la cohorte expuesta Este ítem evalúa la representatividad de los individuos expuestos en la comunidad, no la representatividad de la muestra de mujeres de alguna población general. Por ejemplo, los sujetos derivados de grupos que probablemente contengan mujeres de clase media, mejor educadas y orientadas a la salud probablemente sean representativas de las usuarias de estrógeno posmenopáusicas, mientras que no son representativas de todas las mujeres (por ejemplo, miembros de una organización de mantenimiento de la salud (HMO) muestra representativa de usuarias de estrógeno. Si bien la HMO puede tener una representación insuficiente de los grupos étnicos, los pobres y los que tienen poca educación, estos grupos excluidos no son los usuarios predominantes de los usuarios de estrógeno. Designación de estrellas según hoja de calificación.	Verdaderamente representativo del promedio _____ (describir) en la comunidad	★		
		Un tanto representativo del promedio _____ en la comunidad	★	★	
		Grupo seleccionado de usuarios, por ejemplo, enfermeras, voluntarios			
		Ninguna descripción de la derivación de la cohorte			
	Selección de cohorte no expuesta	Extraído de la misma comunidad que la cohorte expuesta	★	★	
		Extraído de una fuente diferente			
		No hay descripción de la derivación de la cohorte no expuesta			
	Determinación de la exposición	Registro seguro (por ejemplo, registros quirúrgicos)	★	★	
		Entrevista estructurada	★		
		Autoinforme escrito			
Ninguna descripción					
Demostración de que el resultado del interés no estuvo presente al inicio del estudio	Si	★			
	No				
COMPARABILIDAD (2)	Comparabilidad de cohortes en base al diseño o análisis Se puede asignar un máximo de 2 estrellas en esta categoría. Tanto las personas expuestas como las no expuestas deben coincidir en el diseño y/o los factores de confusión deben ajustarse en el análisis. Las declaraciones de que no hay diferencias entre los grupos o que las diferencias no fueron estadísticamente significativas no son suficientes para establecer la comparabilidad. Nota: Si el riesgo relativo de la exposición de interés se ajusta para los factores de confusión enumerados, se considerará que los grupos son comparables en cada variable utilizada en el ajuste. Puede haber múltiples calificaciones para este ítem para diferentes categorías de exposición (por ejemplo,	Controles de estudio para _____ (seleccione el factor más importante)	★	★	
		Controles del estudio para cualquier factor adicional (este criterio podría modificarse para indicar un control específico para un segundo factor importante).	★		
RESULTADO (3)	Evaluación del resultado Para algunos resultados (por ejemplo, fractura de cadera), la referencia al registro médico es suficiente para satisfacer el requisito de confirmación de la fractura. Esto no sería adecuado para los resultados de fracturas vertebrales donde se requeriría referencia a los rayos X.	Evaluación independiente o ciega declarada en el documento, o confirmación del resultado por referencia a registros seguros (radiografías, registros médicos, etc.). Decisión: Evaluación ciega independiente	★	★	
		Enlace de registro (por ejemplo, identificado a través de códigos ICD en registros de base de datos)	★		
		Autoinforme (es decir, no se hace referencia a registros médicos o radiografías originales para confirmar el resultado). Sin descripción.			
	Seguimiento suicientemente largo comp para producir resultados Si debe decidirse un período de tiempo aceptable antes de que comience la evaluación de la calidad (por ejemplo, 5 años para la exposición a los implantes mamarios).	Si (seleccione un periodo de seguimiento adecuado para el resultado de interés)	★	★	
		No (no se ha expuesto seguimiento o no se ha realizado)			
	Adecuación de seguimiento de cohortes Este ítem evalúa el seguimiento de las cohortes expuestas y no expuestas para asegurar que las pérdidas no estén relacionadas ni con la exposición ni con el resultado. Asignación de estrellas según hoja de calificación.	Seguimiento completo - todas las asignaturas explicadas	★		
		Los sujetos perdidos durante el seguimiento no es probable que presenten sesgo (número pequeño perdido -> ____% (seleccione un porcentaje adecuado) seguimiento, o descripción proporcionada de los perdidos)	★	★	
Tasa de seguimiento < ____% (seleccione un% adecuado) y ninguna descripción de los perdidos. Ninguna declaración					
Estudios	Selección	Comparabilidad	Exposición	Conclusión	NOTA: si >7: bajo riesgo
Estudio 1	★★★	★	★★★	Bajo riesgo	7

NEWCASTLE OTTAWA SCALE: Cross-Sectional Studies			INDICADOR	Goossens et al 2017	Perrut et al 2018	Tandale et al 2009	Balavoine et al 2014	Economopoulos et al 2009	Tournebise et al 2009	Crosby et al 2016	Koelz et al 2016	Lindsay et al 2016	Bonifay et al 2016	Mercado et al 2016	Rollé et al 2016	Gupta et al 2016	
SELECCIÓN (I)	Representativeness of the sample	True representative of the average in the target population (random sample or whole population)	*	*		*		*			*	*			*	*	
		Formal representative of the average in the target population (purposeful selection) (convenience sample) (selected group of cases)	*							*	*						
		No description of the sampling strategy															
	Sample size	Justified and satisfactory	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
		Probably sufficient to detect a difference (reference to sample size methods or statistical significance)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Nonrespondents	Comparison between respondents and nonrespondents (nonresponse is addressed) and the response rate is satisfactory (sufficient)	*		*													
	The response rate is satisfactory or the comparison between respondents and nonrespondents is satisfactory																
	No description of the response rate or the comparison between respondents and nonrespondents																
Ascertainment of the exposure (absence or exclusion)	School administrative records*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
	Reported by school staff*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
	Other official or self-report																
COMPARABILIDAD (II)	The subjects in different outcome groups are comparable, based on the study design or analysis. Confounding factors are controlled	Study controls for age and gender (or analysis adjusted by gender)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
		Study controls for any additional factor	*									*					
RESULTADO (II)	Assessment of the outcome (diagnosis or suitability)	Structured interview or written self-report*	*														
		Clinical record*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
		Reported by school or official															
Statistical test	No description																
	The statistical test is either the Fisher's exact, Pearson and appropriate, and the assessment of the association is reported in either an OR or RR	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
		The statistical test is not appropriate, not described or incorrect															

Estudios	Selección	Comparabilidad	Resultado	Conclusión	Puntaje
Goossens et al	***	*	**	Alto riesgo	6
Perrut et al	**	*	*	Alto riesgo	3
Tandale et al	**	**	*	Bajo riesgo	7
Balavoine et al	*		**	Alto riesgo	3
Economopoulos et al	**	*	**	Bajo riesgo	7
Tournebise et al	**	*	*	Alto riesgo	3
Crosby et al	**	*	**	Alto riesgo	6
Koelz et al	**	*	*	Alto riesgo	4
Lindsay et al	**	*	*	Alto riesgo	5
Bonifay et al	**	*	**	Alto riesgo	6
Mercado et al	**	*	*	Alto riesgo	3
Rollé et al	**	*	**	Alto riesgo	5
Gupta et al	**	*	**	Alto riesgo	6

11.1.3 TABLAS RESULTADOS DESCRIPTIVOS

11.1.3.1 RESULTADOS DESCRIPTIVOS DEMOGRÁFICOS/GENERO

TIPO ESTUDIO	GENERO
Reporte caso	M: 53,84% F: 46,15%
Serie casos	M: 32,7% F: 35,45% ND: 31,81%
Transversales	M: 53,69% F: 46,31%
Cohorte	M: 53% F: 47%

11.1.3.2 RESULTADOS DESCRIPTIVOS MANEJO PACIENTE CRÍTICO

VARIABLE	NÚMERO DE PACIENTES
SOPORTES	1301 pacientes (19%)
INGRESO UCI	1192 pacientes (17%)
SOPORTE VENTILATORIO	551 (42,35%)
SOPORTE VASOPRESOR	460 (35,35%)
TERAPIA REEMPLAZO RENAL/PLASMAFÉRESIS	290 (22,29%)
SOPORTE FUERA DE UCI	8.37%

11.1.3.3 RESULTADOS DESCRIPTIVOS ADHERENCIA Y DESCRIPCIÓN DEFINICIONES Y CRITERIOS

	ARTICLE INFORMATION			AUTORS INFORMATION		
	Severe	Atypical	Undeclared	SEVERE	ATYPICAL	DEATH
				Y-N	Y-N	Y-N
Casolari et al.		X			Y	Y
Tolokh et al			X	Y		N
Betancourt et al.			X		Y	Y

Aly et al.	X			Y		N
Chem et al		X			Y	Y
Epelboin et al.		X			Y	Y
Silva et al.		X			Y	N
Hameed et al		X			Y	N
Viasus et al	X			Y		Y
Sam et al		X			Y	Y
Bandyopadhyay et al			X		Y	Y
Kumar et al		X			Y	N
Dev et al					Y	N
Calderwood et al	X			Y		N
De la Hoz et al	X			Y		Y
Torres et al		X			Y	Y
Kee et al			X	Y		Y
Lemart et al.			X		Y	Y
Oliveira et al		X			Y	Y
Taraphdar et al.			X		Y	N
Torres et al.			X		Y	Y
Kumar et al.		X			Y	N
Chusri et al.			X		Y	N
Singh et al.			X		Y	N
García et al.			X		Y	Y
Gauzère et al.				Y		Y
Agarwal et al.	X				Y	N
Godaert et al	X	X			Y	N
Perret et al			X		Y	N
Tandale et al.	X	X		Y		Y
Balavoine et al.	X	X			Y	Y

Economopoulou et al.						
Tournebize et al.			X		Y	Y
Crosby et al.	X			Y		Y
Koeltz et al.	X	X		Y		Y
Lindsey et al.			X	Y		Y
Bonifay et al.	X	X		Y		Y
Mercado et al.		X		Y		Y
Rollé et al.	X	X			Y	Y
Gupta et al.	X	X				
Gerardin et al.			X		Y	Y

12 BIBLIOGRAFÍA

- J. S., & M. F. (10 de 2014). Chikungunya virus in the Americas- What a vectorborne pathogen can do. *N Engl J Med*, 887-9.
- J. C., A. A., & S. B. (2007). Drought-associated chikungunya emergence along coastal East Africa. *Am J Trop Med Hyg*, 405-7.
- Weaver SC, L. M. (2015). Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *N Engl J Med*, 1231–9. .
- Voss JE, V. M. (2010). Glycoprotein organization of Chikungunya virus particles revealed by X-ray crystallography. . *Nature* , 709-12. .
- Zhang R, H. C. (2011). 4,4 Å cryo-EM structure of an enveloped alpha- virus Venezuelan equine encephalitis virus. . *EMBO J* , 3854-63. .
- Volk SM, C. R. (2010). Genome-scale phylogenetic analyses of chikungunya virus reveal independent emergences of recent epidemics and various evolutionary rates. *J Virol* 2010;, 6497-504. .
- Powers AM, B. A. (2000). Re-emergence of Chikungunya and O'nyong-nyong viruses: evidence for distinct geographical lineages and distant evolutionary relationships. . *J Gen Virol* , 471-9. .
- Tsetsarkin KA, C. R. (2014). Multi-peaked adaptive landscape for chikungunya virus evolution predicts continued fitness optimization in *Aedes albopictus* mosquitoes. . *Nat Commun* , 4084. .
- Schuffenecker I, I. I. (2006). Genome microevolution of chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. . *PLoS Med* , 263.
- Tsetsarkin KA, W. S. (2011). Sequential adaptive mutations enhance efficient vector switching by Chikungunya virus and its epidemic emergence. . *PLoS Pathog* .
- Leparc-Goffart I, N. A. (2014). Chikungunya in the Americas. . *Lancet* , 514.
- Nhan TX, C. A. (2014). Chikungunya virus imported into French polynesia. *Emerg Infect Dis* , 1773-4. .
- HC., N. L. (2010). Tracing the path of Chikungunya virus Evolution and adaptation. . *Infect Genet Evol* , 876-85. .
- 2013-2014, N. d. (2014). *Organización Panamericana de la Salud. Semana epidemiológica 40*. Obtenido de Users/usuario/Downloads/ SPA2014-Sep-19-cha-CHIKV-casos-SE-
- Colombia., N. I. (2014). *Noticias Chikungunya. Semana epidemiológica 53*. Obtenido de Instituto Nacional de Salud. Colombia : <http://www.ins.gov.co/Noticias/Chikungunya/Forms/AllItems.aspx>
- AE., R.-M. A.-M. (2015). Venezuela: Far from the path to dengue and chikungunya control. . *Journal of Clinical Virology*.

- Jupp PG, K. A. (1996). What is the potential for future outbreaks of chikungunya, dengue and yellow fever in southern Africa? *S Afr Med J*, 35-7.
- Demanou M, A.-N. C. (2010). Chikungunya outbreak in a rural area of Western Cameroon in 2006: a retrospective serological and entomological survey. *BMC Res Notes*, 128.
- MP., W. (1958). The occurrence of Chikungunya virus in Uganda. II. In man on the Entebbe peninsula. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 258-9.
- Diallo M, T. J.-L. (1999). Vectors of Chikungunya virus in Senegal: current data and transmission cycles. *Am J Trop Med Hyg*, 281-6.
- Paupy C, O. B. (2010). Comparative role of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* in the emergence of dengue and chikungunya in central Africa. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 259-66.
- Sang RC, A. O. (2008). Entomologic investigations of a chikungunya virus epidemic in the Union of the Comoros, 2005. *Am J Trop Med Hyg*, 77-82.
- Leishnam PT, L. S. (2014). Spatial and temporal habitat segregation of mosquitoes in urban Florida. *PLoS One*.
- Campbell LP, L. C.-L.-L. (2015). Climate change influences on global distributions of dengue and chikungunya virus vectors. *Philosophical Transactions B*.
- Fischer D, T. S. (2013). Climate change effects on Chikungunya transmission in Europe: geospatial analysis of vector's climatic suitability and virus' temperature requirements. *Int J Health Geogr*.
- Semenza JC, S. J. (2012). Mapping climate change vulnerabilities to infectious diseases in Europe. *Environ Health Perspect*.
- P., T. D. (2013). Chikungunya and dengue autochthonous cases in Europe, 2007-2012. *Travel Med Infect Dis*.
- B., S. J. (2009). Climate change and infectious diseases in Europe. *Lancet Infect Dis*.
- Rodriguez-Morales, A. J. (2015). Chikungunya Virus Infection: Ecoepidemiological Considerations of a New Threat for Latin America. *One Health Newsletter*.
- Control., E. C. (2010). *Climate Change and Communicable Diseases in the EU Member States*. Obtenido de http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1003_TED_handbook_climatechange.pdf
- Staples JE, B. R. (2009). Chikungunya fever: an epidemiological review of a reemerging infectious disease. *Clin Infect Dis*, 942-8.

- Fischer M, E. J. (2014). Notes from the field: Chikungunya virus spreads in the Americas-Caribbean and South America, 2013-2014. . *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* , 500.
- Rudolph KE, L. J. (2014). Incubation periods of mosquito-borne viral infections: a systematic review. . *Am J Trop Med Hyg* , 882-9.
- (2015). *Chikungunya: case definitions for acute, atypical and chronic cases. Conclusions of an expert consultation*. Managua, Nicaragua: Wkly Epidemiol Rec .
- Thiberville SD, B. V. (2013). Chikungunya fever: a clinical and virological investigation of outpatients on Reunion Island, South-West Indian Ocean. *PLoS Negl Trop Dis* .
- Henao-SanMartin., J. A.-O. (2015). Mortality and fatality due to Chikungunya virus infection in Colombia . *Journal of Clinical Virology* .
- Panamerican Health Organization. (2011). *Reparedness and response for chikungunya virus introduction in the Americas*. . Washington, DC.
- Pan American Health Organization. (2011). *Reparedness and response for chikungunya virus introduction in the Americas*. . Washington, DC.
- who.int. (2017). Obtenido de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya>
- Organización Panamericana de la Salud. Número de casos reportados de Chikungunya en países o territorios de las Américas 2013-2014, Semana epidemiológica 40. (26 de Sept de 2014). Obtenido de Disponible en: [le:///Users/usuario/Downloads/ SPA2014-Sep-19-cha-CHIKV-casos-SE-](le:///Users/usuario/Downloads/SPA2014-Sep-19-cha-CHIKV-casos-SE-)
- Lahariya C, P. S. (2006). Emergence of Chikungunya virus in Indian subcontinent after 32 years: a review. . *J Vector Borne Dis* , 151-60.
- HC., N. L. (2010). Tracing the path of Chikungunya virus-Evolution and adaptation. . *Infect Genet Evol*, 876-85. .
- Martinez-Pulgarin DF, C. F.-G.-M.-M. (2016). Ophthalmologic aspects of chikungunya infection. . *Travel Med Infect Dis* , 451-457. .
- Villamil-Gomez W, S. L.-C.-M. (2016). Guillain-Barre syndrome after Chikungunya infection: A case in Colombia. . *Enferm Infecc Microbiol Clin* , 140-141. .
- Patino-BarbosaAM, S.-D. R.-M.-A. (2016). Chikungunya: another urological disease? . *Infez Med* , 174.
- Villamil-GomezWE, R.-V.-O. L.-M. (2016). Electrocardiographic alterations in patients with chikungunya fever from Sucre, Colombia: A 42- case series. . *Travel Med Infect Dis* , 510-512. .

- Simon F, P. P. (2008). Chikungunya virus-induced myopericarditis: toward an increase of dilated cardiomyopathy in countries with epidemics? . *Am J Trop Med Hyg* , 212- 213. .
- Torres JR, C. L. (2016). Nasal Skin Necrosis: An Unexpected New Finding in Severe Chikungunya Fever. . *Clin Infect Dis* , 78-81.
- Parreira R, C.-L. S.-C. (2014). Dengue virus serotype 4 and chikungunya virus coinfection in a traveller returning from Luanda, Angola. *Euro Surveill* .
- Schilte C, S. F. (2013). Chikungunya virus-associated longterm arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. . *PLoS Negl Trop Dis* .
- Staikowsky F, T. F. (2009). Prospective study of Chikungunya virus acute infection in the Island of La Réunion during the 2005-2006 outbreak. *PLoS One* .
- Brouard C, B. P. (2008). Estimated risk of Chikungunya viremic blood donation during an epidemic on Reunion Island in the Indian Ocean, 2005 to 2007. . *Transfusion* , 1333- 41.
- Schwartz O, A. M. (2010). Biology and pathogenesis of chikungunya virus. . *Nat Rev Microbiol* , 491-500.
- Couderc T, C. F. (2008). A mouse model for Chikungunya: young age and inefficient type-I interferon signaling are risk factors for severe disease. . *PLoS Pathog.*
- Rodriguez-Morales., A. J. (2015). Bibliometric assessment of scientific production of literature on chikungunya. . *Journal of Infection and Public Health* , 386—388 .
- Rodriguez-Morales., A. J. (2015). Bibliometric assessment of scientific production of literature on chikungunya. . *Journal of Infection and Public Health*, 386—388 .
- Couderc T, K. N. (2009). Prophylaxis and therapy for Chikungunya virus infection. . *J Infect Dis* , 516-23.
- Phuc HK, A. M. (2007). Late-acting dominant lethal genetic systems and mosquito control. . *BMC Biol* , 5:11.
- vanden Hurk AF, H.-M. S. (2012). Impact of Wolbachia on infection with chikungunya and yellow fever viruses in the mosquito vector *Aedes aegypti*. . *PLoS Negl Trop Dis* .
- Mousson L, M. E. (2010). Wolbachia modulates Chikungunya replication in *Aedes albopictus*. . *Mol Ecol* .
- Loroño-Pino MA, G.-R. J.-W. (2013). Towards a Casa Segura: a consumer product study of the effect of insecticide-treated curtains on *Aedes aegypti* and dengue virus infections in the home. . *Am J Trop Med Hyg* .
- Chang LJ, D. K. (2014). Safety and tolerability of chikungunya virus-like particle vaccine in healthy adults: a phase 1 dose-escalation trial. . *Lancet* .

- J.M. de la Hoz, B. B.-V. (2015). Fatal cases of Chikungunya virus infection in Colombia: diagnostic and treatment challenges. *J. Clin. Virol.* , 27-19.
- Alfonso J. Rodríguez-Morales. (2015,). *Instituto Nacional de Salud. Mortalidad Chikungunya.* . Ministerio de Salud, Bogotá.
- S. Casolari, E. B. (2008). A fatal case of encephalitis associated with Chikungunya virus infection. *Scand. J. Infect. Dis.* .
- H.H. Chua, K. A. (2010). A fatal case of chikungunya virus infection with liver involvement. *Med. J. Malaysia* , 83–84. .
- S. Casolari, E. B. (2008). A fatal case of encephalitis associated with Chikungunya virus infection. *Scand J. Infect. Dis.* , 995–996. .
- B. Bandyopadhyay, D. B. (2009). Death due to chikungunya. *Trop. Doct.* , 187–188.
- I.C. Sam, A. K. (2010). Chikungunya virus-associated death in Malaysia. *Trop. Biomed.*, 343–347. .
- S.P. Manimunda, D. M. (2011). Chikungunya epidemic-related mortality. *Epidemiol. Infect.*, 1410–1412. .
- D. Mavalankar, P. S. (2008). Increased mortality rate associated with chikungunya epidemic, Ahmedabad, India, . *Emerging Infect. Dis.* , 412–415. .
- B.V. Tandale, P. S. (2009). Systemic involvements and fatalities during Chikungunya epidemic in India, 2006. *J. Clin. Virol.* , 145–149. .
- A. Economopoulou, M. D. (2009). Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005–2006 outbreak on Reunion. *Epidemiol. Infect.* , 534–541. .
- Sam, K. O. (2010). Chikungunya virus-associated death in Malaysia. . *Tropical Biomedicine* , 343–347.
- Ng, L. C.-1.-6. (s.f.). *PLoS One* .
- Ng, L. C. (2009). IL-1 IL-6 and RANTES as biomarkers of Chikungunya severity. *PLoS One* .
- Mann, D. (2002). Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. . *Circulation Research* , 988-998. .
- Ozden, S. H. (2007). Human muscle satellite cells as targets of Chikungunya virus infection. *PLoS One* .
- Lemant, J. B. (2008). Serious acute chikungunya virus infection requiring intensive care during the Reunion Island outbreak in 2005-2006. . *Critical Care Medicine* , 2536-2541. .
- Bandyopadhyay, B. B. (2009). Death due to chikungunya. *TROPICAL DOCTOR* , 187–188 .

- Rampal SM, M. H. (2007). Neurological complications in Chikungunya fever. . *J Assoc Physicians India*.
- STEFANIA CASOLARI, E. B. (2008). A fatal case of encephalitis associated with Chikungunya virus infection. . *and J Infect Dis* .
- Torres., J. R. (2015). Case Report Chikungunya fever: Atypical and lethal cases in the Western hemisphere A Venezuelan experience. . *IDCases* 2, 6–10.
- Ríos L, R.-M. A.-S. (2018). Chikungunya virus infection, immunosuppression and respiratory tract infections: are they associated?. . *Int Marit Health* . , 149-150.
- Bedoya-Arias JE, M.-G. D.-M.-J.-M. (2015). Healthcare students and workers' knowledge about epidemiology and symptoms of chikungunya fever in two cities of Colombia. *J Infect Dev Ctries* .
- Stroup DF, B. J. (2000). for the Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. . *JAMA*.
- Margulis AV, P. M.-G. (2014). Quality assessment of observational studies in a drug-safety systematic review, comparison of two tools: the Newcastle-Ottawa Scale and the RTI item bank. . *Clin Epidemiol* .
- Neyeloff JL, F. S. (2012). Meta-analyses and forest plots using a Microsoft Excel spreadsheet: step-by-step guide focusing on descriptive data analysis. . *BMC Res Notes* .
- Senaka Rajapakse, C. R. (2010). Atypical manifestations of chikungunya infection. . *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* , 89–96
- Nimmannitya S, H. S. (1969). Dengue and chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962-1964. I. Observations on hospitalized patients with hemorrhagic fever. . *Am J Trop Med Hyg* , 954–71.
- WHO/SEARO. Chikungunya fever, 2. (2009.). *WHO/SEARO* . . Obtenido de <http://www.searo.who.int/en/Section10/Section2246.htm>.
- TournebizeP, C. (2009). Neurologicalmanifestationsin Chikungunya: about 23 cases collected in Reunion Island. *Rev Neurol* , 48-51.
- Lebrun G, C. K. (2009). Guillain- Barre syndrome after chikungunya infection. *Emerg Infect Dis* , 495–6.
- Wielanek AC, M. J. (2007). Guillain-Barre syndrome complicating a Chikungunya virus infection. . *Neurology* , 2105–7.
- Gerardin P, G. V. (2008). Estimating Chikungunya prevalence in La Reunion Island outbreak by serosurveys: two methods for two critical times of the epidemic. . *BMC Infect Dis* .

- Singh SS, M. S. (2008). Four cases of acute flaccid paralysis associated with chikungunya virus infection. . *Epidemiol Infect* , 1277–80.
- MusthafaAK, A. (2008). Case of ADEM following Chikungunya fever. . *J Assoc Physicians India* 2008;56:473.
- MittalA, M. (2007). Optic neuritis associated with chikungunya virus infection in South India. . *Arch Ophthalmol* , 1381–6.
- Mahendradas P, R. S. (2008). Ocular manifestations associated with chikungunya. . *Ophthalmology* , 287–91.
- Lalitha P, R. S. (2007). Ocular involvement associated with an epidemic outbreak of chikungunya virus infection. . *Am J Ophthalmol* , 552–6.
- Murthy KR, V. N. (2008). Bilateral retinitis following chikungunya fever. . *Indian J Ophthalmol* , 329–31.
- Mahesh G, G. A. (2009). A case of bilateral presumed chikungunya neuroretinitis. . *Indian J Ophthalmol* , 148–50.
- Simon F, P. P. (2008). Chikungunya virus-induced myoperi- carditis: toward an increase of dilated cardiomyopathy in countries with epidemics? . *Am J Trop Med Hyg*, 212–3.
- Alvarez, B.-M. ,.-M.-V. (2017). Cardiovascular involvement and manifestations of systemic Chikungunya virus infection: A systematic review. . *F1000Res* .
- Sissoko D, M. D. (2008). Outbreak of Chikungunya fever in Mayotte, Comoros archipelago, 2005-2006. . *Trans R Soc Trop Med Hyg* , 780–6.
- Solanki BS, A. S. (2007). Chikungunya disease with nephritic presentation. . *Int J Clin Pract* .
- Jun, J. C., & 103:16-18. doi: 10.1016/j.jcv.2018.03.009. Epub 2018 Mar 23. Renal involvement in fatal cases of chikungunya virus infection. Mercado M1, A.-R. J.-G. (s.f.).
- Mercado, A.-R. ,. (2018). Renal involvement in fatal cases of chikungunya virus infection. *J Clin Virol* .
- Inamadar AC, P. A. (2008). Cutaneous manifestations of chikungunya fever: observations made during a recent outbreak in south India. *Int J Dermatol* .
- Mishra K, R. V. (2008). Chikungunya-induced genital ulcers. . *Indian J Dermatol Venereol Leprol* , 383–4.
- Torres JR, C. L. (2016). Nasal Skin Necrosis: An Unexpected New Finding in Severe Chikungunya Fever. . *Clin Infect Dis* , 78-81. .
- Torres JR, L. C. (2014). Chikungunya fever: Atypical and lethal cases in the Western hemisphere: A Venezuelan experience. *IDCases* .

- Kumar, S. (2018). Atypical Neurological Manifestations of Chikungunya Fever: Two Case Reports. *Indian J Crit Care Med*.
- G.M. Garcia, N. T. (2014). Deadly Chik: A Report of Two Atypical and Fatal Cases of Chikungunya Fever Complicated by Severe Vasculitis and Renal Failure. *Annals of The Rheumatic Diseases*.
- Norma Lucena-Silva, M. E. (2017). Encephalitis associated with inappropriate antidiuretic hormone secretion due to chikungunya infection in Recife, State of Pernambuco, Brazil . *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*
- Illya Tolokh, T. L. (2015). Case Report A Case of Diabetic Ketoacidosis Following Chikungunya Virus Infection. *Am J Trop Med Hyg.* , 401–403.
- Diana, R.-M. A.-H. (2014). Neurological Compromise in Chikungunya: A Meta-Analysis of its Prevalence. *Hechos Microbiol*, 77-91.
- Godaert L, N. F. (2017). Atypical Clinical Presentations of Acute Phase Chikungunya Virus Infection in Older Adults. . *J Am Geriatric Soc*.
- Josseran L, P. C. (2006). Chikungunya disease outbreak, Reunion Island. . *Emerg Infect Dis* , 1994–5. .
- Mavalankar D, S. P. (2008). Increased mortality rate associated with chikungunya epidemic, Ahmedabad, India. . *Emerg Infect Dis* , 412–5. .
- Ravi Metha, P. G. (2018). The neurological complications of chikungunya virus: A sistematic Review. *Rev Med Virol*.
- Thiberville SD, M. N.-M. (2013). Chikungunya fever: epidemiology clinical syndrome, pathogenesis and therapy. . *Antiviral Res* , 345-70.
- Kee AC, Y. S. (2010). Atypical chikungunya virus infections in immunocompromised patients. *Emerg Infect Dis* , 1038-40.
- Ferreira-Sarmiento S, L.-T. K. (2015). Infección grave por el virus Chukungunya. *Salud Uninorte.* , 631-641.
- Anish Gupta, D. J. (2018). Clinical Profile, Intensive Care Unit Course, and Outcome of Patients Admitted in Intensive Care Unit with Chikungunya. *Indian Journal of Critical Care Medicine*.
- Crosby L, P. C.-S. (2016). Severe manifestations of chikungunya virus in critically ill patients during the 2013-2014 Caribbean outbreak. *Int J Infect Dis* , 78-80.
- Hoz JM, B. B.-V. (2015). Fatal cases of Chikungunya virus infection in Colombia: Diagnostic and treatment challenges. . *J Clin Virol* , 27-9.
- Dev N, K. R. (2019). Chikungunya-induced inflammatory myositis: a case report in India. . *Trop Doct.* , 241-243.

- Kumar V, J. R. (2017). Chikungunya Fever Presenting as Life Threatening Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. . *J Assoc Physicians India.* , 96-100.
- E, E. L. (2017). Fatal case of chikungunya and concomitant thrombotic thrombocytopenic purpura in French Guiana during air flight medical evacuation. . *J Travel Med.* .
- Calderwood C, B. S. (2019). Severe chikungunya requiring intensive care in two travellers returning to the UK. . *J Travel Med.* .
- Badawi A, R. S. (2018). Prevalence of chronic comorbidities in Chikungunya: a systematic review and meta-analysis. . *Int J Infect Dis* , 107–13. .
- Rollé A, S. K. (2016). Severe Sepsis and Septic Shock Associated with Chikungunya Virus Infection, Guadeloupe, 2014. *Emerg Infect Dis.* , 891-4.
- Adrien Koeltz, S. L. (2018). Intensive Care Admissions for Severe Chikungunya Virus Infection, French Polynesia. *Emerg Infect Dis.* , 794–796.
- Mussa Manuel Aly, S. A. (2017). Severe Chikungunya infection in Northern Mozambique: a case report . *BMC Res Notes.* .
- Hameed S, K. S. (2019). Rare variant of Guillain-Barré syndrome after chikungunya viral fever. . *BMJ Case Rep.* .
- infection, M. c. (2015). Viasus D, Ortiz-Quintero William. *Revista Científica Salud Uninorte.*
- Sá PKO, N. M. (2017). Chikungunya virus infection with severe neurologic manifestations: report of four fatal cases. . *Rev Soc Bras Med Trop.* , 265-268.
- Taraphdar D, R. B. (2015). Chikungunya virus infection amongst the acute encephalitis syndrome cases in West Bengal, India. . *Indian J Med Microbiol.*
- Chusri S, S. P. (2011). Case reports of neuro-Chikungunya in southern Thailand. . *Am J Trop Med Hyg.* .
- Agarwal A Vibha D, S. A. (2017). Guillain-Barre syndrome complicating chikungunya virus infection. . *J Neurovirol.* , 504-507.
- PERRET, C. e. (2018). Chikungunya, enfermedad emergente en América Latina. Descripción de los primeros casos en Chile. . *Rev. chil. infectol.* .
- Balavoine S, P. M. (2017). Guillain-Barré Syndrome and Chikungunya: Description of All Cases Diagnosed during the 2014 Outbreak in the French West Indies. *Am J Trop Med Hyg.* .
- Lindsey NP, S. J. (2018). Chikungunya Virus Disease among Travelers-United States, 2014-2016. . *Am J Trop Med Hyg.*

- Bonifay T, P. C. (2018). Atypical and severe manifestations of chikungunya virus infection in French Guiana: A hospital-based study. . *PLoS One*. .
- Gérardin P, C. T. (2016). Chikungunya virus-associated encephalitis: A cohort study on La Réunion Island, 2005-2009. . *Neurology*. .
- Wimalasiri-Yapa, B. M. (2019). Chikungunya virus in Asia – Pacific: a systematic review . *Emerging Microbes & Infections* .
- Drouet, B.-A. G. (2011). Chikungunya virus infection in Reunion Island in 2005–2006: severe emerging adult forms in the intensive care unit . *Réanimation*.
- Navarro, J.-F. B. (2016). Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Triggered by Fulminant Chikungunya Infection in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus. *Journal American College of Rheumatology*.
- Vaishnavi K. Ganesan, B. D. (2017). Chikungunya Virus: Pathophysiology, Mechanism, and Modeling. *Viruses* .
- www.ins.gov.co*. (2019). Obtenido de Instituto Nacional de Salud. DIRECCIÓN DE REDES EN SALUD PÚBLICA SUBDIRECCIÓN LABORATORIO NACIONAL DE REFERENCIA GRUPO VIROLOGIA: <https://www.ins.gov.co/TyS/programas-de-calidad/SiteAssets/programas-directos/virolog%C3%ADa-pivi/PROTOCOLO%20PIVI%20%202019.pdf>
- MS, H. (2018). Chikungunya outbreak (2017) in Bangladesh: Clinical profile, economic impact and quality of life during the acute phase of the disease. *PLoS Negl Trop Dis*. .
- Dorleans, F. e. (2018). Outbreak of chikungunya in the French Caribbean islands of Martinique and Guadeloupe: findings from a hospital-based surveillance system (2013–2015). . *Am. J. Trop. Med. Hyg*. .
- Suhrbier, A. (2019). Rheumatic manifestations of chikungunya: emerging concepts and interventions . *Nature*.
- Brito, C. A. (2017). Alert: Severe cases and deaths associated with Chikungunya in Brazil. . *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*.
- Silva Junior, G. B. (2018). Impact of chronic kidney disease on chikungunya virus infection clinical manifestations and outcome: highlights during an outbreak in northeast of Brazil. *Am. J. Trop. Med*.
- Freitas, A. R.-E. (2018). Excess mortality profile during the Asian genotype chikungunya epidemic in the Dominican Republic, 2014. . *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*. .
- Antonio S. Lima Neto, G. S. (2019). Chikungunya-attributable deaths: A neglected outcome of a neglected disease. *PLOS*.

Adriana Rocha Simião, F. K. (2019). A major chikungunya epidemic with high mortality in northeastern Brazil. *Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine*.