

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**



**ESTUDIO DE CASOS: CARACTERIZACIÓN HEMATOLÓGICA DE
PACIENTES CON CHIKUNGUNYA**

**LOURDES ANDREA PAVÓN MORALES
OLGA JUDITH REYES CONDE**

QUÍMICAS BIÓLOGAS

Guatemala, enero 2021

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**



**LOURDES ANDREA PAVÓN MORALES
OLGA JUDITH REYES CONDE**

**Para optar al título de
QUÍMICAS BIÓLOGAS**

Guatemala, enero 2021

JUNTA DIRECTIVA

M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto	Decano
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal I
Dr. Roberto Enrique Flores Arzú	Vocal II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	Vocal II
Br. Giovanni Rafael Funes Tovar	Vocal IV
Br. Carol Merarí Caceros Castañeda	Vocal V
Licda. Miriam Roxana Marroquín Leiva	Secretaria

DEDICATORIA

Acto que dedico:

A DIOS

Tu amor y bondad no tienen fin, me permites sonreír ante todos mis logros que son resultado de tu ayuda y cuando caigo me pones a prueba, aprendo de mis errores y me doy cuenta de que los pones en frente mío para que mejore como ser humano y crezca diversas maneras.

A NUESTROS PADRES

Otto Guillermo Pavón Flores, Alejandro Reyes Mogollón, Andrea Leticia Morales de Pavón y Lesbia Judith Conde. Gracias a ustedes somos lo que somos hoy en día. Les agradeceremos siempre y amaremos toda la vida.

A NUESTROS HERMANOS Y HERMANAS

María Violeta Pavón Morales, Jessica Fabiola Pavón Morales, Luis Alejandro Reyes Conde y Andrea Esmeralda Reyes Conde, por su apoyo incondicional y cariño.

A MI ESPOSO

Elio Fredy Ixcoy Juárez, tu ayuda ha sido fundamental, has estado conmigo incluso en los momentos más turbulentos. Esto es también gracias a ti, por motivarme y ayudarme hasta donde tus alcances lo permitían. Te lo agradezco muchísimo, amor.

COMPAÑEROS Y AMIGOS

A todos con los que pude compartir, gracias por los momentos tan divertidos y por el apoyo.

AGRADECIMIENTOS

A LA TRICENTENARIA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

Nuestra Alma mater, por ser la casa de estudios en la cual me fueron conferidos los conocimientos indispensables para culminar la carrera profesional, en especial a **La Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia**, por ser nuestro segundo hogar.

A NUESTROS ASESORES

M.A. Isabel Cristina Gaitán Fernández, Lic. Eliseo Josué Albanés Gómez y Licda. Carmen María Ozaeta Gordillo, por orientarnos con su experiencia y conocimientos en el presente trabajo de graduación.

A NUESTRA REVISORA

Licda. Claudia Mata, por su tiempo y paciencia para la revisión de esta investigación.

A NUESTRA COMPAÑERA DE SEMINARIO

Por su entrega, dedicación, por la ayuda recíproca. No fue fácil, pero lo conseguimos.

INSTITUCIONES COLABORADORAS

Por el apoyo brindado en todo momento.

ÍNDICE

	Página
I. RESUMEN	8
II. ÁMBITO DE LA INVESTIGACIÓN	9
III. ANTECEDENTES	11
A. Fiebre de Chikungunya	11
1. Definición	11
2. Agente causal	11
a. Características	11
b. Ciclo de replicación de <i>Alphavirus</i>	12
3. Vector	13
a. Características	14
b. Ciclo de vida del mosquito <i>Aedes</i>	15
4. Período de incubación	17
5. Transmisión	17
a. Ciclo de transmisión	17
b. Vías de transmisión	18
6. Patogenia	19
7. Cuadro Clínico	20
a. Manifestaciones clínicas	20
8. Reacción Inmunológica	24
9. Epidemiología	26
10. Diagnóstico	31
a. Métodos directos	32
b. Métodos indirectos	33
c. Hematología	35
d. Diagnóstico diferencial	41
11. Tratamiento	42
12. Prevención	45
B. Cambios Hematológicos reportados para la infección por	46

Chikungunya	
IV. JUSTIFICACIÓN	48
V. OBJETIVOS	49
VI. HIPÓTESIS	50
VII. MATERIALES Y MÉTODOS	51
VIII. RESULTADOS	56
IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	59
X. CONCLUSIONES	67
XI. RECOMENDACIONES	68
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
XIII. ANEXOS	82

I. RESUMEN

La fiebre Chikungunya es una enfermedad provocada por un virus del género *Alfavirus*; que se transmite por la picadura del mosquito *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*. A nivel mundial, las enfermedades transmitidas por artrópodos generan una alta morbilidad, deterioro físico y muerte y está se caracteriza por el inicio súbito de cuadros febriles en conjunto con dolor articular, mareo, cansancio y erupciones cutáneas. Actualmente la enfermedad es tratada con reposo, analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos y evitando la 4 administración de aspirinas (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2016; Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social [MSPAS], Organización Panamericana de la Salud [OPS] y OMS, 2015).

En Guatemala, según lo publicado por el Centro Nacional de Epidemiología –CNE- en la semana epidemiológica 52 del 2015 la tasa de infección de Chikungunya fue de 189.9 por 100,000 habitantes. De acuerdo con lo publicado por el Instituto Nacional de Estadística –INE-esto representa 30,718 personas infectadas con Chikungunya (INE, s.f).

El objetivo del estudio fue describir los cambios hematológicos en casos confirmados con infección aguda por el Virus de Chikungunya del Hospital General San Juan de Dios del año 2015 al 2018. Se incluyeron ocho pacientes con diagnóstico para Chikungunya que se encontraban en fase aguda de la infección, la confirmación se llevó a cabo a través de la Reacción en Cadena de la Polimerasa Transcriptasa inversa RT-PCR.

De los ocho casos analizados; siete (87.5%) cursaron un cuadro de trombocitopenia de los cuales tres (37.5%) presentaron trombocitopenia moderada (100,000 a 150,000 plaquetas/mm³) y cuatro casos (50%) cursaron con trombocitopenia grave (<100,000 plaquetas/mm³).

En comparación con otros estudios a nivel mundial el único parámetro hemático relacionado a la infección por Chikungunya en la población guatemalteca fue la trombocitopenia.

II. ÁMBITO DE LA INVESTIGACIÓN

La fiebre Chikungunya es una enfermedad provocada por un virus de ácido ribonucleico (ARN) de la familia Togaviridae, del género *Alfavirus*; que se transmite por la picadura del mosquito *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*. La enfermedad carece de tratamiento específico, se utilizan analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos para reducir el dolor y la tumefacción, así como el reposo y debe evitarse la administración de aspirinas. En la actualidad no existe una vacuna que puede prevenir el riesgo de infección (OMS, 2004).

La infección causada por el virus del Chikungunya representa un problema de salud pública, ya que los mosquitos se encuentran distribuidos ampliamente en los trópicos. En Guatemala habitan ambas especies del vector, aunque su erradicación es imposible, existen maneras para disminuir su propagación, sin embargo, la probabilidad de contraer la infección es alta (Instituto de Salud Pública Ministerio de Salud, 2014; Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social [MSPAS] y Centro Nacional de Epidemiología [CNE], s.f).

A nivel mundial, las enfermedades transmitidas por artrópodos generan una alta morbilidad, deterioro físico y muerte. En Guatemala, según lo publicado por el CNE en la semana 52 del 2015 la tasa de infección de Chikungunya fue de 189.9 por 100,000 habitantes; de acuerdo a lo publicado por el INE, esto representa 30,718 personas infectadas con Chikungunya; lo que genera una pérdida económica nacional de Q. 251.86 a Q. 1,280.31 por persona, debido a incapacidad por enfermedad (INE, s.f.; LaBeaud, Bashir & King, 2011; Lepe, et al., 2017)

Algunos estudios sugieren que en los exámenes de laboratorio clínico se puede encontrar una leucopenia con ligera disminución de los linfocitos y trombocitopenia (no menor a 100,000/mm³). Otros estudios exponen que no se observan cambios hematológicos significativos. En un estudio de corte transversal realizado en una comunidad rural de Ecuador, se evaluaron los parámetros hematológicos frecuentes en pacientes diagnosticados con Chikungunya en la fase virémica, estos parámetros se evaluaron como posibles factores predictivos, encontrando que los parámetros asociados significativamente fueron:

granulocitos mayores al 70% y hemoglobina disminuida. Un estudio similar en Gabón asoció leucocitosis y la ausencia de trombocitopenia, pero no había descrito granulocitos mayores al 70%. Otro estudio en Gabón del mismo autor determinó que la anemia y la linfocitopenia fueron significativamente frecuentes en pacientes diagnosticados con Chikungunya que en los pacientes control (Pérez, Ramírez, Pérez, y Lluch, 2014; OMS, 2015; López, Joutteaux, Vásquez, Litardo, & Molina, 2015; Nkoghe, et al., 2012).

La presente investigación describe los hallazgos clínicos de ocho casos de infección por Chikungunya encontrados en el Hospital General San Juan de Dios durante el período de enero 2015 a diciembre 2018 confirmados por RT-PCR, por el Laboratorio Nacional de Salud –LNS- lo cual permitió diagnosticar con certeza la infección en etapa aguda.

Dadas las discrepancias entre los resultados de investigaciones anteriores, este estudio analizó retrospectivamente los resultados del diagnóstico de infección por Chikungunya de la población que acudió al Hospital General San Juan de Dios, en el período 2015 al 2018; exponiendo si existen o no cambios de importancia hemática como se ha reportado en otros estudios (Nkoghe, et al., 2012).

La información obtenida permitió realizar una comparación entre los diferentes hallazgos de otros estudios y; determinar los parámetros hematológicos alterados por infección por Chikungunya en los pacientes del Hospital General San Juan de Dios.

III. ANTECEDENTES

A. Fiebre de Chikungunya

1. Definición

Es una enfermedad vírica que es transmitida al ser humano por mosquitos, se caracteriza por el inicio súbito de cuadros febriles en conjunto con dolor articular, mareo, cansancio y rash cutáneo. El término Chikungunya deriva de la palabra Makonde, que significa “aquel que se encorva”, aludiendo la postura adoptada a causa de los fuertes dolores articulares producidos por la enfermedad; sin embargo actualmente se encuentran otras denominaciones que hacen referencia a Chikungunya tales como "Fiebre del Pollo de Guinea", "Pollo de gunaya" y "Chickengunya" mismas que son atribuidas al error de adjudicar la procedencia del término al idioma swahili, otra lengua de Tanzania (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2016; Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social [MSPAS], Organización Panamericana de la Salud [OPS] y OMS, 2015; Ritacco, s.f).

2. Agente causal

a. Características

El agente causal de la enfermedad es el virus Chikungunya, pertenece al grupo artritogénico del género *Alphavirus* de la familia *Togaviridae*; es un virus de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario positivo, esférico de 60 a 70 nm de diámetro, envuelto en una bicapa lipídica derivada de la membrana plasmática de la célula infectada con proyecciones glucosídicas (Scarpetta, 2003).

Posee aproximadamente 11,5 kb de longitud que codifica cuatro proteínas no estructurales y tres proteínas estructurales principales: la cápside y dos glicoproteínas de la envoltura de la cápside (E1 y E2). La E2 se une a receptores celulares desconocidos y entra en la célula

por endocitosis mientras que la E1 incluye un péptido de fusión, que expuesto a un pH bajo en los endosomas inicia la liberación de la nucleocápside en el citoplasma de la célula huésped (Weaver & Lecuit, 2015).

b. Ciclo de replicación de los *Alphavirus*

El ciclo de replicación del virus es muy rápido, aproximadamente cuatro horas de duración. Éste comienza cuando el virus es capaz de entrar a las células diana (por endocitosis) a través del reconocimiento entre las glucoproteínas E1 y E2 de la envoltura del virus y la célula diana (Ochoa, De León, Rodríguez y Gómez, 2014).

Una vez el virus está dentro de la célula diana, el endosoma se acidifica y el virus expresa el péptido E1 que permite que a través de un poro de fusión, el genoma viral salga al citoplasma de la célula invadida, donde será traducido a P1234, una poliproteína que por escisión de nsP2 (proteasa viral) dará origen a cuatro proteínas no estructurales (nsP1, nsP2, nsP3 y nsP4) de la siguiente manera; por proceso autoproteolítico de P1234 se formará la proteína intermedia P123 y la proteína madura no estructural nsP4, las cuales sintetizarán ácido ribonucleico viral de polaridad negativa (ARN⁻) aunque no serán eficientes en la síntesis de ARN viral de polaridad positiva (ARN⁺), por lo que una nueva proteólisis, entre las proteínas nsP1 y nsP2 de la proteína intermedia generará actividad polimerasa capaz de sintetizar ARN⁻ como ARN⁺, sucesivamente otra proteólisis entre nsP2 y nsP3 origina una polimerasa capaz de sintetizar ARN⁺ (Cervantes y Sanjuán, 2016; Strauss & Strauss, 1994).

Las síntesis de ARN de polaridad negativa predomina en la infección aguda y la formación de la hebra de ARN de polaridad positiva y del ARN subgenómico (26s) en la etapa tardía; este último sirve como ARN mensajero para la formación de proteínas estructurales del virus (proteína de cápside, E1, E2, E3, 6K); de éstas, la proteína de cápside (C) se une a la nucleocápside del nuevo virus; las proteínas pE2, 6K y E1 se añaden al retículo endoplasmático alcanzando la membrana plasmática del hospedero y el dominio citoplasmático de E2 es empaquetado por la bicapa lipídica en la superficie de la célula,

finalmente, la nueva partícula viral se libera por gemación (Anexo 1) (Ochoa, De León, Rodríguez y Gómez, 2014).

3. Vector

Naturalmente el vector del virus Chikungunya era el mosquito *Aedes aegypti*, pero el virus mutó en la glucoproteína de fusión de membrana (A226V) lo que le permitió convertir a la especie *Aedes albopictus* en su vector tras infectarlo. A partir de lo anterior, ambas especies se han convertido sus principales vectores (Madariaga, Ticona y Resurrección, 2016).

Tanto *A. aegypti* como *A. albopictus* se encuentran ampliamente distribuidos en las Américas (ocupando el segundo latitudes más templadas) por lo que generan vulnerabilidad de invasión y diseminación del virus en toda la región. Existen otras especies como *Aedes furcifer-taylori*, *Aedes luteocephalus* y *Aedes dalzieli*, que son también vectores, pero en menor medida (Centro para el Control y Prevención de Enfermedades [CDC] y OPS, 2011; Cervantes y Sanjuán, 2016).

A. albopictus y *A. aegypti* comparten características que les ofrecen ventajas adaptativas confiriéndoles la oportunidad de invasión exitosa; una de ellas es la resistencia a la desecación de sus huevos permitiéndoles sobrevivir a condiciones hostiles, su asociación con los seres humanos quienes al alterar el medio ambiente les abren puerta a nuevos hábitats y les proporcionan transporte de manera directa o indirecta, permitiéndoles el desglose de su territorio (Rey y Lounibos, 2015; Tsetsarkin, Chen, Sherman & Weaver, 2011).

Además, el virus Chikungunya logra expandirse gracias a la amplia gama de reservorios que le asisten (Anexo 2), ya que el virus cumple en los vectores una biología propagativa donde únicamente se reproduce, para luego completar su ciclo de mantenimiento donde puede pasar del vector al huésped; en donde en períodos epidémicos el hombre es el principal vector y, en períodos intraepidémicos lo son monos, aves, roedores y mosquitos de las especies *A. aegypti* y *A. albopictus*, y viceversa (MSPAS, OPS y OMS, 2015; Scarpetta, 2003).

a. Características

i. *Aedes aegypti*

El mosquito fue descrito por primera vez por Linneo en el año 1762. Se le considera originario de África, desglosándose en tres formas *A. aegypti*, *A. aegypti queenslandensis* y *A. aegypti formosus* de las cuales las primeras dos se encuentran en el territorio americano, debiéndose su introducción durante la época de la colonización europea. Se caracteriza por ser de color negro con anillos blancos en las patas y en dorso del tórax, tanto en machos como en hembras, los cuales se diferencian por la longitud corta de los palpos en hembras y de la misma longitud que el pico en los machos cuyas antenas son más pilosas tal como un cepillo (Anexo 3) (Rossi, Almirón, 2004; Garza, 2010; Thirión, 2003).

El camuflaje (anillos blancos sobre un fondo oscuro) que posee *A. aegypti* le concede escapar de la visión de otros insectos y de la visión humana, lo cual hace que sean difíciles de localizar, les favorece el conseguir alimento, y es de vital importancia para mantener su comportamiento antropofílico y sinatópico desarrollado por cuestiones evolutivas (Natal, 2002).

ii. *Aedes albopictus*

También conocido como el mosquito tigre o *Stegomyia albopictus*, originario del sudeste asiático logró arribar a terrenos americanos gracias al tráfico aéreo y transporte de mercaderías provenientes de sus zonas de origen (Bambú, neumáticos, entre otros) (Salvatella, 1996).

El mosquito *A. albopictus* ha logrado adaptarse a los ambientes urbanos tras el uso de criaderos artificiales (por los cuales compite contra *A. aegypti* al cual desplaza tras un período de coexistencia) pues su preferencia es hacia ambientes abiertos como las áreas rurales, zonas con abundante vegetación que rodean las viviendas. Su morfología es muy similar a la de *A. aegypti* en sus estadios de crecimiento, lográndose diferenciar por los

detalles que presenta en la cabeza y tórax y las escamas del octavo segmento abdominal y del pecten en su fase adulta (Anexo 4) (Marquetti & Bisset, 2008).

Se ha evidenciado en el sureste de Estados Unidos una relación inversamente proporcional entre las poblaciones de *A. albopictus* y *A. aegypti*, contrario a lo sucedido en sudeste asiático donde las poblaciones nativa del mosquito tigre fueron desplazadas por *A. aegypti* proveniente de África, muchas han sido las teorías de estos fenómenos de sustitución competitiva, entre ellas las de interferencias de apareamiento; siendo lo único cierto la falta de evidencia para explicar dichos cambios (Madariaga, Ticona y Resurrección, 2016; Harper y Paulson, 1994; Ponce, Flores, Badii, Fernández y Rodríguez, 2004).

Aunque *A. albopictus* ocupaba el segundo lugar de importancia en cuestión de transferencia viral, por cuestiones genéticas (mutación E1-226 de alanina por una valina) se ha convertido de importancia inminente y a pesar de tener muchas similitudes con *A. aegypti*, goza de una mayor adaptabilidad a los recipientes de cría pues puede reproducirse en criaderos tanto naturales como artificiales (Vazeille, et al., 2007; Vergara, 2017; Ramírez, Estrada y Guzmán, 2012).

b. Ciclo de vida de mosquitos *Aedes*

El desarrollo vital de los principales vectores del virus Chikungunya es el mismo y es holometábolo pasando por los estados de huevo, larva, pupa y adulto (Anexo 5) donde las primeras tres se realizan en ambiente acuático y la última en vida aérea (García y Barandika, 2016).

El ciclo comienza cuando las hembras adultas depositan sus huevos en recipientes con agua, en la interfaz agua-aire del recipiente, los cuales servirán de criaderos dándoles el sustrato para completar su maduración (Vélez, et al., 1998; Salud escolar y Consejo de Educación inicial y Primaria, 2016).

Los huevos son blancos al momento de la postura tornándose a negro brillante con forme el embrión madura lo cual dependerá de temperatura y humedad a la cual los huevos estén expuestos, para el mosquito del tigre se ha documentado una temperatura ideal de 21°C acompañado de una humedad relativa de 70-80% (Montero, 2009).

Generalmente la maduración embrionaria de ambas especies (*A. albopictus* y *A. aegypti*) bajo condiciones óptimas (muchísima humedad) se completa en dos a tres días; luego de dicha maduración los huevos pueden ser resistentes a la desecación. Por lo que el punto crítico para el desarrollo del mosquito es el intervalo de tiempo necesario para que el huevo madure ya que si las condiciones no son apropiadas el huevo se debilita y el embrión perecería (Ponce, Flores, Badii, Fernández y Rodríguez, 2004; Vélez, et al, 1998; Conde, 2003).

Cuando el agua cubre la superficie de los huevos las larvas eclosionan atravesando un período de cuatro estadios larvales, en el cual crecerán desde un milímetro hasta seis o siete y se alimentarán de los microorganismos que viven en el agua hasta convertirse en pupas, las cuales se desarrollarán hasta formar el cuerpo adulto del mosquito (Center for Disease Control and Prevention, 2014; Marquetti y Bisset, 2008).

Con el surgimiento del mosquito volando fuera del agua termina el ciclo vital. El mosquito ya en su etapa adulta descansa un momento para que su exoesqueleto y alas se fortalezcan; a partir de 24 horas los mosquitos macho se alimentan de néctar de flores y las hembras de la sangre humana y animal para producir y oviponer huevos en fuentes hídricas. Estas especies, realizan por lo general alimentaciones incompletas, lo que posibilita picar a varias personas durante cada ciclo gonotrófico, aumentando las posibilidades de adquirir y transmitir el virus. (Marquetti y Bisset, 2008; Corrales, Troyo y Calderón, 2015).

Los mosquitos al poder alimentarse también son capaces de aparearse, bastando una sola inseminación para que todos los huevos de la hembra queden fertilizados de por vida, ya que el esperma del mosquito macho se puede almacenar en espermatecas, pudiendo la

hembra oviponer entre 100 a 200 huevos en condiciones ideales en un intervalo de 2 a 3 días después cada alimentación (Elizondo, 2002).

4. Período de incubación

El ciclo de incubación del virus se divide en dos fases (Anexo 6) la primera es el período de incubación extrínseco; que dura aproximadamente diez días y se desarrolla en el mosquito tras picar al huésped virémico, en esta fase el virus infecta y se reproduce en las células epiteliales del mesenterón, intestino medio del mosquito. Los virus de la progenie son liberados a través de la membrana basal, para alcanzar la hemolinfa del insecto. Por esta vía se disemina e infecta a otros tejidos, entre ellos las glándulas salivales. Aquí el virus establece una infección persistente, alcanzando altos títulos en la saliva. Cuando el mosquito pica nuevamente secreta saliva, la cual contiene elementos anticoagulantes que evitan el taponamiento de la probóscide, y transmite el virus al nuevo hospedero; quien presentará el cuadro clínico después de completar la fase de incubación intrínseca que dura aproximadamente tres a siete días después de la exposición (MSPAS, OPS y OMS, 2015; Cervantes y Sanjuán, 2016).

Sin embargo, existe un rango de uno a doce días en los cuales pueden manifestarse los síntomas. Un evento importante es que los individuos que han padecido la enfermedad desarrollan inmunidad prolongada protegiéndose de esta manera contra la reinfección (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016; CDC y OPS, 2011).

5. Transmisión

a. Ciclo de transmisión

El virus de Chikungunya tiene un ciclo natural de mosquito-hombre-mosquito y se ha documentado la existencia de dos ciclos de transmisión: el selvático/enzoótico y el urbano epidémico/endémico (Anexo 7). El primer ciclo de transmisión se realiza en hábitats abiertos donde el principal vector es *Aedes furcifer* pues transmite el virus a los humanos

que habitan ambientes boscosos, sin embargo, en conjunto con las especies *Aedes talori*, *A. africanus* y *A. luteocephalus*; transmiten el virus a primates no humanos convirtiéndolos en huéspedes reservorios (Martínez y Torrado, 2015; Carvajal, 2013).

En el ciclo de transmisión urbano los protagonistas vectoriales son *A. aegypti* y *A. albopictus*, los cuales propagan la infección a seres humanos vulnerables tras picar a un ser humano previamente infectado, logrando diseminar la infección por su mecanismo de transmisión humano-mosquito-humano (Thiboutot, et al., 2010).

Los cambios climáticos ha favorecido al ciclo de transmisión urbano ya que se ha observado en los últimos años el apareamiento de la enfermedad en regiones en las cuales no existía, ejemplo claro de ello es la mutación (sustitución de alanina por valina, en E1226) evidenciada en la isla La Reunión durante diferentes brotes, a través de la cual el virus pudo infectar y convertir en un excelente vector al mosquito *Aedes albopictus* (Martínez y Torrado, 2015; Vazeille, et. al., 2007).

b. Vías de transmisión

El virus es transmitido de persona a persona por la picadura del mosquito hembra infectado, suelen picar durante el periodo diurno, aunque su actividad máxima puede ser al principio de la mañana y al final de la tarde (Moya, Pimentel y Puello, 2014).

Existen además de la picadura del mosquito otras formas de adquirir el virus Chikungunya como la vertical (madre a hijo) a través de la contaminación intrauterina, se ha descrito que tiene una tasa de infección del 49% que puede desencadenar malformaciones congénitas, abortos e incluso los recién nacidos de madres virémicas pueden manifestar daños cerebrales (meningoencefalitis, lesión de sustancia blanca, edema cerebral, hemorragia intracraneana, síntomas hemorrágicos y miocarditis) al cuarto día de nacido. Pérez y colaboradores sostienen que el parto es el momento de mayor riesgo de infección para el infante; antes no, ya que no existe la transmisión transplacentaria (Pérez, Ramírez, Pérez y Lluch, 2014; Martínez y Torrado, 2015; Cardona, Castaño y Quevedo, 2017).

Otras maneras de contagio son por medio de trasplante de córnea ya que el virus puede infectarlas, manipulación de sangre, generando inquietud por el uso de hemoderivados, transfusiones sanguíneas, trasplante de órganos o tejidos durante los primeros 5 días de inicio de los síntomas (Vergara, 2017; Carvajal, 2013; Despaigne, Martínez, López, Montoya y Torres, 2016).

6. Patogenia

En la actualidad poco se sabe de la patogenia del virus Chikungunya, sin embargo, se han hecho esfuerzos por dilucidarla. La patogenia consta de tres estadios: intradérmico o local, sanguíneo y el de afectación de los órganos diana (Anexo 8) (Ziegler, Lu, Travassos, Xiao & Tesh, 2008; Martínez y Torrado, 2015).

Luego de la picadura el virus se sitúa en los capilares subcutáneos y se multiplica en células de la dermis, macrófagos, fibroblastos logrando avanzar a los ganglios linfáticos (fase local). La sangre transporta el virus en forma de monocitos infectados o viriones libres (fase sanguínea) consiguiendo llegar al hígado y bazo lo que amplifican y esparcen el virus hacia huesos, músculos, articulaciones donde se desarrolla la fase aguda (afectación órganos diana) (Assunção, Cruz y Da Poian, 2013; Carvajal, 2013).

Se ha observado una relación directamente proporcional entre el estado virémico y la fase aguda la cual está marcada por la replicación viral, respuesta inflamatoria en los órganos diana a causa de infiltración de leucocitos (linfocitos, neutrófilos, macrófagos y células Natural Killer) y leucopenia a expensas de la replicación primaria del virus en células blancas (Couderc & Lecuit, 2015; Assunção, Cruz y Da Poian, 2013).

Coincidentemente el inicio súbito de fiebre que alcanza por lo regular temperaturas mayores a 39°C, va aunado a la viremia en la cual la carga viral puede alcanzar rápidamente 1×10^9 copias/mL. Estudios in vitro demuestran que el virus es altamente citopático en células humanas en las que rápidamente induce apoptosis. Si la infección

persiste por más de 44 días después de la transmisión el tropismo es hacia los macrófagos esplénicos y las células endoteliales en las sinusoides hepáticos (Arredondo, Méndez y Medina, 2016; Zuluaga y Venegas, 2016).

7. Cuadro clínico

a. Manifestaciones clínicas

El virus afecta igual a ambos géneros de toda la edad, sin embargo, pueden existir variaciones en el cuadro clínico de la enfermedad en neonatos, personas de edad avanzada e inmunocomprometidos, ya que tienden a presentar los síntomas de manera exacerbada. A continuación, se describen tres formas clínicas de la enfermedad:

i. Fase Aguda

La enfermedad tiene una duración entre tres y diez días y por lo general comienza con fiebre súbita (generalmente superior a 39 °C) y dolor intenso en las articulaciones. Además, se pueden incluir otros signos y síntomas como cefalea, mialgia, náusea, dolor de espalda difuso, vómitos, exantema pruriginoso y conjuntivitis (Ministerio de Salud Gobierno de El Salvador, 2014).

ii. Fase Subaguda

La mayoría de los pacientes experimentan mejoras aproximadamente a los 10 días de cursar con la enfermedad, sin embargo, algunos sufren recaídas las cuales están acompañadas de dolor reumático (poliartritis distal), alteraciones vasculares periféricas (Síndrome Raynaud), fatiga y debilidad (Pérez, Ramírez, Pérez y Lluch, 2014).

iii. Fase Crónica

Se caracteriza por la persistencia de la enfermedad por más de tres meses. La fase cursa con fatiga, depresión y artralgia inflamatoria que es la secuela más notable de la enfermedad, ya que persiste en las articulaciones que se afectaron durante la etapa aguda. Generalmente, no se evidencian cambios en las pruebas de laboratorio y radiografías, sin embargo, puede desarrollarse artropatía destructiva, la cual es muy similar a la artritis reumatoidea o psoriásica. Cabe mencionar que niveles altos de ferritina como marcador para determinar si el paciente desarrollará una infección crónica (MSPAS, OPS y OMS, 2015; Ministerio de Salud Gobierno de El Salvador, 2014; Anfasa, et al., 2017).

Se ha descrito que el 0.3% de la población afectada por el virus puede manifestar formas poco usuales de la enfermedad, las que pueden ser causadas por múltiples razones entre ellas la acción propia del virus sobre tejidos y órganos del huésped, por la respuesta inmune o bien por los medicamentos; entre las manifestaciones atípicas documentadas se encuentran las neurológicas (meningoencefalitis), oculares (uveítis, retinitis, neuritis óptica), cardiovasculares (miocarditis, pericarditis, arritmias), dermatológico (hiperpigmentación fotosensible, dermatosis vesicobulosas), renal (nefritis e insuficiencia renal) (CDC y OPS, 2011; MSPAS, OPS y OMS, 2015).

El estudio observacional realizado por Ritz, Hufnagel y Gerardin (2015) demuestra que la presentación clínica en niños y adultos puede diferir principalmente en la etapa aguda y subaguda (Cuadro 1). Aunque la fiebre es la manifestación clínica común en adultos e infantes, en estos últimos (de seis meses a seis años) son más frecuentes las convulsiones; las manifestaciones cutáneas no son frecuentes en niños (menores a dos años), aunque se ha reportado lesiones similares a ampollas en lactantes y cambios en la pigmentación central del rostro en niños; el 10% de las lesiones hemorrágicas se presentan en pacientes pediátricos; más alarmante aún, es la tasa asintomática mayor en niños que en adultos (35-40% versus 16-27% respectivamente).

Cuadro 1. Diferencias en Manifestaciones clínicas de Chikungunya en niños y adultos

Manifestaciones	Niños	Adultos
Fiebre	Inicio repentino, grado alto (>38.9°C), duración 1-8días	
Piel	Exantema maculopapular (33-60%) Cambios pigmentarios (42%) Erupciones en el 38-48% de infantes <6 meses de edad	Exantema maculopapular en tronco y miembros (35-50%) Cambios pigmentarios (raros) Erupciones y fotosensibilidad (raro)
Mucocutáneo	Ulceras orales (raro)	Ulceras orales (raro)
Musculoesquelético	Mialgia, artralgia (30-50%)	Artritis/artralgia simétrica que afecta articulaciones distales (87-99%) Tenosinovitis (común) Dolor de espalda (más común) Mialgia (60-93%)
Dolor articular crónico	Artralgias/artritis persistentes por 2 años (5-11%)	Artralgias persistentes o recurrentes por 1 año en un 57% Artralgias/artritis, persistentes por 3-5 años (12%)
Hemorragias	Purpuras, equimosis (10%) Sangrado excesivo de nariz, encías, intestino, y shock (19% en neonatos)	Purpura, equimosis (ocasionales) Sangrados excesivos en nariz, encías, intestinos y shock (raro)
Neurológicas	Dolor de cabeza (15%) Convulsiones, encefalopatía aguda, meningoencefalitis (14-32%)	Dolor de cabeza (40-81%) Encefalopatía, meningoencefalitis, parálisis flácida aguda, Síndrome Guillan-Barre (<0.1%)
Enfermedad asintomática	35-40% (raro en neonatos e infantes)	16-27%

Fuente: Ritz, Hufnagel y Gerardin, 2015.

La manifestación más preocupante es la neurológica pues en estudios de la India y La Reunión se demostró que afectan al 40-50% de los pacientes pediátricos incluyendo éstas desde estados epilépticos hasta encefalitis, la enfermedad tiene una letalidad estimada en 0.08%, donde los grupos de riesgo se encuentran los recién nacidos, adultos mayores y personas con enfermedades crónicas (Ritz, Hufnagel y Gerardin, 2015; CDC y OPS, 2011). Las manifestaciones clínicas pueden ser típicas y atípicas.

La manifestación típica se caracteriza por la presencia de la triada de síntomas y signos que incluyen: Fiebre de inicio súbito con una duración de 1 a 7 días; poliartralgia simétrica en articulaciones distales y exantema cutáneo el cual puede ser macular o maculopapular. Además, puede o no incluir vómitos, diarrea, conjuntivitis, cefalea, poliartritis, mialgia, dorsalgia (Ministerio de Salud y Protección Social [MSPS], 2014).

Las manifestaciones atípicas (Cuadro 2) incluyen la tríada descrita anteriormente y presentan manifestaciones derivadas a la respuesta inmunológica desencadenada por el virus, efectos tóxicos por los medicamentos o por el virus *per se*, se ha evidenciado el desarrollo del Síndrome de Reye al inicio de la recuperación de una enfermedad viral y a la respuesta del individuo a los salicílatos administrados durante esta etapa, el síndrome se caracteriza por una encefalopatía con degeneración grasa de las vísceras, aunque afecta todos los órganos del cuerpo, causa un mayor daño en el hígado y cerebro. Algunos de los signos y síntomas incluyen vómitos, conducta irracional, estupor progresivo y coma (MSPS, 2014; Kamienski, 2003).

Cuadro 2. Manifestaciones atípicas de la infección por virus Chikungunya

Sistema	Manifestaciones Clínicas
Neurológico	Meningoencefalitis, encefalopatía, convulsiones, Síndrome de Guillan Barré, Síndrome Cerebeloso, Parecía, Parálisis, Neuropatía.
Ocular	Neuritis Óptica, Iridociclitis, Epiescleritis, Retinitis, Uveítis.
Cardiovascular	Miocarditis, Pericarditis, Insuficiencia Cardíaca, Arritmias, Inestabilidad Hemodinámica.
Dermatológico	Hiperpigmentación fotosensible, Ulceras intertriginosas (similares a úlceras aftosas), Dermatitis Vesiculobulosa.
Renal	Nefritis, Insuficiencia Renal Aguda.
Otros	Discrasias sanguíneas, Neumonía, Insuficiencia respiratoria, Hepatitis, Pancreatitis, Síndrome de Secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), Hipoadrenalismo.

Fuente: Ministerio de Salud y Protección Social, 2014.

8. Reacción Inmunológica

Se ha evidenciado que la primera línea de defensa frente al virus Chikungunya es la inmunidad innata, principalmente a través del interferón alfa ($INF-\alpha$) que bloquea la replicación viral en las células huésped y la liberación de interleucina (IL) 4 e IL-10, quienes montan una respuesta adaptativa atrayendo a los linfocitos T citotóxicos (CD8+) y luego a los linfocitos T cooperadores (CD4+) (Loreto, Díaz y Garrido, 2015; Martínez y Torrado, 2015).

Estudios en ratones han demostrado que el interferón (INF) tipo I es suficiente para controlar la infección; observándose en ratones adultos que la expresión en nichos de células hematopoyéticas o no hematopoyéticas, del Factor de regulación 3 o 7 del interferón (IRF-3 o IRF-7) induce respuesta antiviral capaz de contrarrestar la infección, sin embargo, en ratones neonatos se requiere la presencia de ambos IRF (Couderc & Lecuit, 2015).

Irónicamente la respuesta inmune generada le es útil al virus en su propagación pues un estudio europeo demostró que en el sitio de inoculación del virus los neutrófilos promueven

la inflamación atrayendo más células blancas las cuales resultan infectadas y reclutadas para replicar el virus (Maron, 2016).

Aunque existe evidencia de inmunidad prolongada, estudios serológicos indican que el 3% al 28% de la población con anticuerpos contra el virus sufren infecciones asintomáticas, por lo que el control de la enfermedad depende únicamente de la capacidad inmune del paciente, extrapolando así que los casos graves deberían ser causados por deficiencias en la respuesta innata a consecuencia de un inmunocompromiso (edad avanzada, embarazo, VIH/SIDA, etc.) (Restrepo, 2014; Institut de recherche pour le développement, 2010).

Una de las vías en las que el virus inhibe la respuesta antiviral es a través de la desregulación de la respuesta inflamatoria durante la fase aguda, en la cual ocurre una migración de macrófagos/monocitos infectados a órganos diana (hígado, músculo, articulaciones y órganos linfoides remotos), lo que conduce a una migración de células inflamatorias (monocitos, células T y Natural Killer) al órgano, donde estas últimas son activadas y tras la fagocitosis de las células infectadas se desencadena la persistencia viral causando dolor y daño en el tejido asociado (Martínez y Torrado, 2015; Couderc & Lecuit, 2015; Carvajal, 2013).

Tomando en cuenta lo anterior, los niveles altos interferones, citoquinas y quimiocinas y la secreción de metaloproteinasa a tejido articular, queda en el panorama un proceso inflamatorio nocivo; que dura por más de un año debido a la persistencia del virus o de sus productos en el órgano; imitando a la analogía de exterminar una cucaracha empleando una bomba atómica, y suponiendo que el insecto murió, logró perpetuar su especie (Martínez y Torrado, 2015).

Estudios en ratones han demostrado que la supresión de la señalización del sistema de INF tipo I se asocia a cargas virales más elevadas, pues al tratar con Bindarit (bloqueando la producción de quimiocina de proteína-1(MCP-1) y quimiotaxis de monocitos (CCL2)) se reclutan más neutrófilos en la articulación lo que ocasiona una enfermedad más grave. Por otro lado, un estudio en Europa propone que, si se logra inhibir la inflamación producida

por la picadura del mosquito se podría detener la infección (Restrepo, 2014; Couderc & Lecuit, 2015; Maron, 2016).

9. Epidemiología

Las primeras epidemias descritas como clínicamente compatibles fueron en los años de 1770 al 1788 en la India y al sudeste de Asia. De 1823 a 1824, rápidamente se extendió desde Zandibar, Calcuta y Rangún. Dickson narra una epidemia en las Américas (1827-1828) en St. Thomas en donde se ven afectados alrededor de 12,000 habitantes. Christie describió (1870-1880) el comportamiento de la infección que inicio en julio en Zanzíbar luego se extendió a la India y el sudeste asiático. En 1963 hubo una epidemia de Chikungunya que se extendió por la costa oriental de la India de Calcuta a Sri Lanka. Sin embargo, la enfermedad es conocida (1952-1953) a partir de los trabajos de Robinson y Lumsdem, cuando aislaron el virus de suero humano y de mosquitos de campo, del brote ocurrido en una aldea en la meseta de Makonde entre Tanzania y Mozambique y fue descrito por primera vez en 1955, el virus es endémico de África y oriundo del África Subsahariana, en donde cumple el ciclo selvático/enzoótico (Brighton, Prosesky y De La Harpe, 1983; Halstead, 2015).

El virus Chikungunya al igual que el Dengue se transmite de la misma forma. El virus se ha expandido tanto, que en el año 2004 se han reportado casos de brotes sostenidos en África, islas del Océano Índico, región del Pacífico entre ellas Australia y Asia. En la Isla de Reunión (2005-2006) ocurrió la mayor epidemia que afecto al 34% de los habitantes. En 2007 en Italia se notificó de un brote que causo alrededor de 100 casos. En el 2011 se alertó de la amenaza latente de entrada del virus a América Latina pero hasta el 2013 en que ésta se concretó y la Organización Panamericana de la Salud emitió la alerta regional sobre la transmisión autóctona del virus Chikungunya, debido a que se confirmó diez casos de y dos casos autóctonos en diciembre de ese mismo año por el virus Chikungunya en la isla de San Martín ubicada aproximadamente a 240 kilómetros al este de Puerto Rico, alertándose de esa manera a la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Maguiña, 2015; Placeres, Martínez, Chávez, Rodríguez y De León, 2014).

Posteriormente, la enfermedad viral se abrió paso por primera vez según reportó la Organización Panamericana de la Salud (OPS) local a islas caribeñas como Martinica, San Bartolomé, Saint Barthelemy y Guadalupe, la infección se propagó de tal manera que alcanzó también a Haití, República Dominicana, Venezuela, Brasil y Colombia. Se ha documentado que el virus Chikungunya posee ciclos interepidémicos que oscilan entre 4 – 30 años. En algunos casos puede existir la coinfección con dengue (Madariaga, Ticona y Resurrección, 2016).

En el 2014 se reportaron los primeros casos autóctonos en Estados Unidos y Brasil. Según un estudio realizado entre los años 2006 y 2013, se reportó en promedio 28 casos nuevos por año. En diciembre del 2015 se habían reportado a la Organización Panamericana de la Salud 1,724,759 casos sospechosos; 59,932 casos confirmados y 271 muertes relacionadas con la enfermedad, que se diseminó a 44 países y territorios en América y el Caribe. Las cifras reales son mucho mayores, dado que la mayoría de los casos no se reportan. En República Dominicana se estima que más del 60% de la población fue afectada, de un total de alrededor de 10 millones de habitantes (Erin y Fischer, 2014; Khoury y Camilo, 2016; Figueiredo y Figueiredo, 2014).

Resulta alarmante el hecho de que el virus Chikungunya en menos de 10 años logrará una diseminación desde Kenya hasta regiones del Caribe, causando a su paso millones de casos en más de 50 países; utilizando la secuenciación genética de la proteína de la envoltura E del virus, se logró identificar tres linajes independientes de virus Chikungunya: linaje de Asia, linaje de África occidental y linaje de cepas africanas del este, centro y sur (ECSA). El genotipo viral que afectó a las islas del Océano Índico y la India a partir del año 2004 es diferente a los ya existentes y según los análisis filogenéticos procede del linaje ECSA, que ha desplazado al linaje autóctono de Asia (Camacho y Picos, 2014; Parola, et al., 2006; Pialoux, Gauzère, Auréguiberry & Strobel, 2007).

En las Américas la situación se torna aún más delicada, durante la epidemia de la Reunión se identificó la mutación A226V en el gen E1 de la envoltura viral que permitió que el virus se adaptara satisfactoriamente al vector *A. albopictus*, lo que lo vuelve más eficaz para la

propagación del virus mejorando su infectividad, replicación y transmisión. Así mismo de ha documentado la transmisión transovárica. Al ser *A. albopictus* un mosquito que sobrevive en entornos urbanos y subtropicales permitió que la transmisión humano-mosquito-humano se extendiera por el mundo (Seijo, et al., 2014).

En el 2013 en las Américas se reportó 1,600,000 casos con más de 250 muertes, provocado por el genotipo del Océano Índico y la India, en el área del Caribe, San Martín y su diseminación al continente. En el 2014 las cepas africanas del este, centro y sur (ECSA) provocaron más de 1,300 casos. De casos importados de Europa (2014-2015), se reportó 1,450 casos de los cuales: 81% corresponde al Caribe, 11% al resto de América, 2% a África y el 1% a Asia (Mejía y López, 2017; OPS y OMS, 2015).

En Guatemala en el 2014 el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social contabilizó 27,343 personas contagiadas con el virus Chikungunya, en el 2015, Josué Ortiz, epidemiólogo del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), expresó que por cada caso de Dengue existen dos de Chikungunya, a finales de Julio se remitió 850 casos de Dengue y 2,693 casos de Chikungunya. Guatemala presenta todas las características epidemiológicas y ambientales para la transmisión de estas enfermedades vectoriales, factores importantes como: mala urbanización, pobreza y educación (Pocasangre, 2015).

Durante el 2015 Guatemala declaró estado de emergencia sanitaria, en el que se priorizó la vigilancia, atención, movilización de refuerzos y monitoreo en el combate del mosquito transmisor principalmente en los departamentos de Guatemala, Santa Rosa, Retalhuleu, Quetzaltenango, Petén, Escuintla y Zacapa (OPS, 2015). Según los reportes del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social en los boletines de las semanas epidemiológicas se evidenció la tendencia de la infección desde el año 2015, donde se reportó 30,810 casos, para el año 2016 el número descendió a la cantidad de 5,118 lo que explica que la incidencia de la infección disminuyó en un 83%. Para el 2017 el Ministerio de Salud reportó solamente 216 casos hasta el mes de julio lo que representa que hay un decremento mayor del 94% (MSPAS, 2017).

Para facilitar la identificación de casos de Chikungunya conviene conocer los siguientes términos y sus definiciones como una recomendación para la clasificación clínica (Cuadro 3).

i. Caso sospechoso de Fiebre Chikungunya

Se define por fiebre mayor a 38.5°C, artralgia aguda, que no tiene explicación por otras condiciones médicas, y contacto o residencia en zonas epidémicas o endémicas durante las dos semanas previas al desarrollo de los síntomas (MSPAS y CNE, s.f).

ii. Caso confirmado de Fiebre Chikungunya

Se define a través de pruebas específicas para el virus como lo son el aislamiento viral, detección de ARN viral por RT-PCR, detección de IgM en muestras de suero, un título de anticuerpos específicos para el virus aumentado cuatro veces, y tomar en cuenta que en una epidemia dichas pruebas confirmatorias no son necesarias ya que el vínculo epidemiológico es suficiente (CDC y OPS, 2011).

Cuadro 3. Clasificación clínica de la enfermedad por Chikungunya

	Fiebre mayor a 38.5 °C
	Artralgia grave o artritis aguda.
Caso Sospechoso	Exantema.
	Síntomas que no se explican por otras condiciones médicas.
	Resistencia en municipio en donde no se han confirmado casos de virus Chikungunya por laboratorio.
Casos Confirmado por	Caso sospechoso
Clínica	Residencia en municipio con declaración de situación de brote.

Fuente: Ochoa, De León, Rodríguez, y Gómez, 2014.

iii. Algoritmo de Vigilancia Epidemiológica

Considerando que no todos los laboratorios clínicos tienen la capacidad para el diagnóstico de Chikungunya, que existe la posibilidad de una coinfección entre Dengue y Chikungunya, y que los vectores para ambas enfermedades son los mismos; la vigilancia epidemiológica del virus Chikungunya será de la siguiente manera (Anexo 9):

En zonas donde no se ha comprobado la existencia del virus; se tomarán muestras al 100% de los casos que cumplan con el criterio de caso sospechoso. Cuando la propagación del virus sea confirmada solamente se tomarán muestras al 5% de los casos sospechosos.

Cuando existan síntomas o signos de coinfección (Dengue/Chikungunya) se procederá a realizar la vigilancia epidemiológico para dengue, es decir a baja transmisión de virus se tomará el 100% de muestras, y ante la existencia de brotes se muestrearan el 100% de casos de fiebre hemorrágica por dengue y el 30% de casos de fiebre por dengue; analizando en busca del virus Chikungunya el 5% de muestras negativas para fiebre por dengue y el 2% de muestras positivas para fiebre por dengue para evaluar posible comorbilidad (Dirección General de Epidemiología, 2014).

iv. Algoritmo para detección de Chikungunya

Este algoritmo está dirigido a laboratorios de referencia que cuentan con la capacidad de detectar dengue como Chikungunya (Anexo 10). Las muestras deben ser analizadas en correlación del día de toma de muestra y sintomatología (OPS y OMS, s.f).

v. Selección, recolección y envío de muestras

Las muestras a seleccionar para su posterior análisis deben provenir de un caso sospechoso, en las áreas donde no se haya comprobado la existencia de Chikungunya las muestras a seleccionar son: muestras negativas a dengue pero provenientes de pacientes con artralgia grave o artritis sin explicación por otras condiciones médicas, muestras procedentes de

lugares sin circulación de dengue pero compatibles con la definición de caso sospecho para Chikungunya y grupos de pacientes con fiebre y artralgia grave (OPS y OMS, s.f).

El tipo de muestra debe ser suero, tanto en fase convaleciente (de 10 a 15 días tras inicio de síntomas) como en fase aguda (del primer al octavo día de inicio de síntomas) sin embargo en esta última, la muestra debe ser procesada a través de RT-PCR para detección de IgM. La conservación de la muestra para el análisis de Chikungunya dependerá del tiempo para efectuar el análisis de la misma, la muestra debe mantenerse refrigerada (2-8°C) si se procesará dentro de 48 horas, congelarse (-10 a -20°C) si se procesará después de 48 horas, o bien, congelarse -70°C si se procesará después de una semana (OPS y OMS, s.f).

10. Diagnóstico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, partiendo de la de definición de los casos sospechoso y contacto familiar, comunitario o laboral con otros casos, por ello es importante indagar por otros casos con fiebre y dolor articular en miembros de la familia, el barrio o el trabajo. La procedencia y su relación con personas con Chikungunya son importantes para establecer los antecedentes epidemiológicos (Ministerio de Salud Pública, 2014).

Las pruebas diagnósticas a realizar para la detección del virus dependen del tiempo de evolución de la enfermedad que presente el paciente. La detección genómica por PCR es la más anticipada, seguido de los anticuerpos específicos IgM, que se detectan desde el día quinto de la infección y los IgG entre el día séptimo al décimo, cuyo pico máximo es a los quince días. En los cuadros persistentes se ha llegado a detectar anticuerpos IgM hasta seis meses después del cuadro agudo. Por lo tanto, es recomendable solicitar la técnica Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) entre los días cero al quinto, serología y PCR entre el quinto y séptimo día y sólo serología a partir del séptimo día de la infección. En los casos que se sospeche de otros agentes que puedan causar cuadros clínicos similares (sepsis, dengue, malaria, leptospirosis, etc.) se solicitaran otras pruebas microbiológicas (Gómez y Rodríguez, 2015).

Generalmente, el diagnóstico de infección por el virus Chikungunya puede realizarse por métodos directos (RT-PCR y Aislamiento viral) y métodos indirectos (MAC-ELISA y Neutralización por reducción en placas); se realiza mediante la detección en sangre de los anticuerpos producidos por el sistema inmunitario como defensa contra el virus (ELISA de IgM) (Kantor, 2016).

a. Métodos directos

i. Reacción en Cadena de la Polimerasa-Transcriptasa inversa (RT-PCR)

El ácido ribonucleico (ARN) viral puede ser fácilmente detectado en muestras de suero obtenidas de pacientes en fase aguda de la infección o de Líquido Cefalorraquídeo (LCR) en casos neurológicos. Las Infecciones por virus Chikungunya causan altos niveles de viremia (hasta 1×10^6 unidades formadoras de placas por ml), que suele durar 4-6 días después de la aparición de la enfermedad. Por lo tanto, RT-PCR, confirma la infección por virus Chikungunya. Los productos de RT-PCR de muestras clínicas pueden usarse para la genotipificación del virus, lo que permite comparaciones con virus procedentes de otras fuentes geográficas. El principio del método se basa en que el ARN viral primero se convierte en un ADN complementario (ADNc) utilizando la transcriptasa reversa. El ADNc es utilizado como plantilla para la ampliación exponencial usando PCR. RT-PCR es actualmente el método más sensible de detección de ARN del mercado (Instituto de Salud Pública de Chile, 2014; Schmittgen, et al., 2000).

ii. Aislamiento viral

El aislamiento del virus se realiza a partir de mosquitos o muestras de suero de la fase aguda (menor a 8 días). El suero obtenido de la sangre total extraída es transportado al laboratorio en frío (entre 2° – 8° C o hielo seco) lo más rápidamente posible (antes de 48 horas) se puede inocular en una línea celular susceptible o en ratón lactante. El virus produce los efectos citopáticos típicos (ECP) dentro de los tres días posteriores a su inoculación en una variedad de líneas celulares, que incluyen células Vero, BHK-21 y HeLa. El aislamiento del virus puede realizarse en frascos de cultivo T-25 o viales Shell.

Datos recientes sugieren que el aislamiento en viales Shell es más sensible y produce ECP antes que el aislamiento convencional en frascos de cultivo. El aislamiento del virus debe confirmarse por inmunofluorescencia (IF) usando antisuero específico, o por RT-PCR del sobrenadante del cultivo o suspensión de cerebro de ratón. Una desventaja de esta técnica es que los anticuerpos tipo IgM disminuyen el éxito del aislamiento por lo que se recomienda que la muestra sea tomada en un máximo de dos días, después de iniciados los síntomas. El aislamiento del virus sólo debe realizarse en laboratorios con nivel de bioseguridad 3 para reducir el riesgo de transmisión viral (Jayakeerthi, Potula, Srinivasan y Badrinath, 2006; Porta, 2012).

b. Métodos indirectos

i. Ensayos inmunoenzimáticos (ELISA)

Estos detectan ambas inmunoglobulinas anti-virus Chikungunya; IgM es positivo a partir de los 6 días hasta los dos meses e IgG permanece positivo toda la vida. La sensibilidad es del 93% y especificidad es del 95% con muy poca reactividad cruzada con Alfavirus relacionados. El fundamento del ensayo se basa en la utilización de una proteína estructural recombinante que reacciona con los anticuerpos de la persona infectada. La confirmación del caso deberá realizarse de 1 a 2 semanas posteriores a la primera muestra, dada por seroconversión o aumento de por lo menos cuatro veces el título de anticuerpos neutralizantes. Esta determinación permite establecer la epidemiología de la infección y sus alcances (Kantor, 2016; Pérez, Ramírez, Pérez, & Lluch, 2014; Sam y AbuBakar, 2006; Frias, 2014; Cárdenas y Arias, 2015).

ii. Pruebas de neutralización por reducción de placas (PRNT)

Es utilizada para cuantificar el título de neutralización anticuerpo para un virus. Este método proporciona un parámetro biológico que permite la neutralización del virus in vitro, también siendo este el mayor inconveniente al requerir el uso del virus vivo, por lo que obliga a realizarla bajo un nivel de bioseguridad tipo 3. Además de ser la prueba serológica más específica entre los Alfavirus, es el patrón estándar para la confirmación de los

resultados de pruebas serológicas. Permite correlacionar los niveles de protección del suero frente a la infección, (Instituto de Salud Pública de Chile, 2014; Álvarez, González, Díaz, Morier y Guzmán, 2010).

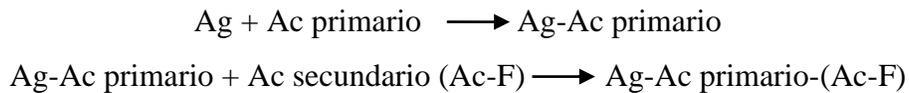
iii. Inmunofluorescencia (IF)

Es una técnica que se basa en la unión inmunológica de un anticuerpo marcado con un fluorocromo con su antígeno homólogo. Un fluorocromo es una sustancia que, al ser excitada por una onda luminosa, es capaz de emitir luz. En la actualidad gracias a Riggs y colaboradores el fluorocromo isotiocianato tiene una mayor aplicación. En 1941, empleaban isocianato que fue introducida por Coons y colaboradores. Riggs y colaboradores reemplazaron el radical isocianato por el isotiocianato, que es más estable, más fácil de conjugar y de obtener comercialmente. A partir de los años 50, la IF ha sido ampliamente utilizada para la identificación de parásitos, bacterias y numerosos virus, así como para la detección de anticuerpos contra estos agentes (Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, 2013).

El principio de la técnica es la reacción que ocurre entre las moléculas proteicas de los anticuerpos con el marcador fluorescente (fluorocromo), reacción antígeno-anticuerpo (Ag-Ac). Este método se ha convertido de mucha utilidad para el diagnóstico de Chikungunya. Esta técnica necesita de un microscopio de fluorescencia el cual utiliza un sistema de excitación que proporcione una energía que sea capaz de excitar a los fluorocromos empleados para marcar (Pérez, Álvarez y Avellana, 2010).

Inmunofluorescencia indirecta (IFI), actualmente es la técnica utilizada en el diagnóstico de Fiebre Chikungunya, se lleva a cabo en dos etapas: la primera fijar el sustrato conocido específico en el portaobjeto (Células que contiene el virus) sobre él se coloca el suero del paciente de quien se sospecha padece la infección, si la reacción es positiva se dar la formación del complejo Ag-Ac no visible. Segunda etapa, se agrega una antiinmunoglobulina humana marcada, que reaccionara con anticuerpo del complejo producido de la primera etapa. Si la Fluorescencia es específica se puede identificar el

antígeno cuando se conoce el anticuerpo primario o viceversa. Este método presenta 3 ventajas fundamentales con comparación con el método directo: mayor sensibilidad, detecta tanto antígeno como anticuerpo y amplia aplicación como en este caso en el reconocimiento del virus Chikungunya en las células del paciente. Ante un resultado positivo del test indirecto, se fija el diagnóstico, además son apropiados en el diagnóstico de infecciones agudas y monitoreo de la enfermedad (Anexo 11) (Mattar, Souza & Daher, 2006; Farfán, Calbo y Pérez, 2008).



IFI es un ensayo altamente específico sin reactividad cruzada hacia otros Flavivirus gracias al empleo de un antígeno específico, muestra el perfil específico para Chikungunya (Anexo 12) (Euroimmun, s.f.).

c. Hematología

La fiebre de Chikungunya y dengue son enfermedades virales, cuya clínica sugestiva en determinados casos se muestra muy similar. Los virus tienen la propiedad de evolucionar variando su secuencia genética, y esa transformación puede cambiar la respuesta inmunitaria del huésped, hallándose manifestaciones diferentes a las ya conocidas y confundiendo aún más el diagnóstico, de allí la necesidad de recurrir al laboratorio clínico para realizar pruebas que confirmen la enfermedad, como los ensayos serológicos que detectan anticuerpos específicos producidos frente a antígenos del virus, pero dicha serología no es de rutina por su elevado costo, es por ello, que el propósito de esta investigación fue caracterizar los cambios hematológicos: hemoglobina, hematocrito, recuento leucocitario y eritrocitario, recuento diferencial blanco y conteo plaquetario, en pacientes con Chikungunya en fase aguda.

En unos estudios reportados muestran que la infección por Chikungunya las líneas celulares afectadas son: leucocitos, velocidad de eritrosedimentación y en menor medida las

plaquetas. En cambio, con la infección por dengue son los leucocitos y una marcada disminución en las plaquetas (Secretaría de Salud y Centro Nacional de la Transfusión sanguínea, s.f).

La hematología es la ciencia encargada de estudiar la sangre y los órganos responsables de su producción (órganos hematopoyéticos). Se ocupa de la estructura histológica, composición química y de las propiedades físicas de la sangre, así como de los tejidos hematopoyéticos. Su objetivo principal es conocer la composición de los distintos componentes celulares y de determinadas sustancias relacionadas con su funcionalidad (García, Rubio y Crespo, 2015; Vives y Aguilar, 2006).

La hematología completa mide varios parámetros, incluyendo: recuento de eritrocitos, recuento de leucocitos, recuento de plaquetas, hemoglobina, hematocrito, velocidad de eritrosedimentación, recuento de reticulocitos recuento de eosinófilos), frote periférico y formula diferencial leucocitaria.

Eritrocitos, contienen hemoglobina que es la encargada del transporte de oxígeno. La cantidad de oxígeno que los tejidos corporales reciben depende de cuántos eritrocitos contenga una persona y de su funcionalidad. Para el recuento de eritrocitos, la muestra de sangre se diluye con diluyente de Dacie (Cuadro 4) (Muñoz y Morón, 2005).

Cuadro 4. Valores de referencia de eritrocitos

Edad y género	Valores (millones/ mm³)
Hombres	4,500, 000 – 5, 500, 000
Mujeres	4, 000, 000 – 5, 000, 000
Niños (4 años)	4, 200, 000 – 5, 200, 000
Lactantes (1- 6 meses)	3, 800, 000 – 5, 200, 000
Recién nacidos	5, 000, 000 – 6, 000, 000

Fuente: Rodak, 2004.

Leucocitos, son de vital importancia en el funcionamiento del sistema inmunológico, para realizar el examen se extraer sangre venosa del paciente en un tubo al vacío con anticoagulante EDTA (ácido etilendiaminotetraacético), La sangre se mezcla con un líquido (Solución de Turk al 1%) que permite evidenciar los leucocitos, manteniéndolos visibles, mientras los eritrocitos son hemolizados. El recuento del número de leucocitos se expresa por mm^3 , donde el valor esperado se encuentra en un rango de 5,000 a 10,000 células/ mm^3 . Se realiza una dilución de 1:20 (Martínez, 2012).

Plaquetas, es de gran ayuda en el diagnóstico de los desórdenes de la coagulación. La función principal de las plaquetas es la hemostasia y el mantenimiento de la integridad capilar. El recuento emplea diluyente de oxalato de amonio al 1% en una muestra de sangre con EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) (Cuadro 5) (Rubio, García y Carrasco, 2012).

Cuadro 5. Valores de referencia de plaquetas

Edad y género	Valores esperados (por mm^3)
Primera semana de vida	150,000 a 340,000
1 semana a 2 meses	200,000 a 400,000
Mayores de 2 meses	150,000 a 500,000

Fuente: Rodak, 2004

Hemoglobina (Hb), es una hemoproteína encargada del transporte de oxígeno y dióxido de carbono hacia y desde los tejidos. El método para su determinación es el de la cianometahemoglobina, donde la sangre se diluye en una solución de ferrocianuro potásico y cianuro de potasio. La hemoglobina es oxidada a metahemoglobina por el ferrocianuro, a continuación, es convertida a cianometahemoglobina por el cianuro de potasio. La absorbancia a 540 nm es directamente proporcional a la concentración de hemoglobina (Cuadro 6) (Rodak, 2004).

Cuadro 6. Valores de Referencia de Hemoglobina (g/dL)

Edad	Hombres	Mujeres
Primera semana de vida	17 – 21	17 – 21
1 semana a 2 meses	11 – 17	11 – 17
2 a 12 meses	11 – 15	11 – 15
12 meses a 3 años	10 – 15	10 – 15
3 a 8 años	11 – 15	11 – 15
8 a 15 años	11 – 16	11 – 16
Mayores de 15 años	14 – 18	12 – 16

Fuente: Rodak, 2004

El hematocrito se encarga de medir el porcentaje del volumen de toda la sangre que está compuesta de glóbulos rojos. Esta medición depende del número de glóbulos rojos y de su tamaño. El resultado se expresa en porcentaje. Pueden utilizarse dos métodos el macro método y micro método (Cuadro 7) (Rubio, García y Carrasco, 2012).

Cuadro 7. Valores de Referencia de Hematocrito

Edad y género	Valor esperado
Hombres	47 ± 5 %
Mujeres	42 ± 5 %
Niños (5 años)	38 – 44 %
Lactantes (3 meses)	37 – 42 %
Recién nacidos	50 – 58 %

Fuente: Rodak, 2004

Velocidad de sedimentación globular (VSG) o velocidad de eritrosedimentación evalúa la respuesta inflamatoria de patologías infecciosas y no infecciosas. La VSG mide la velocidad en que caen los glóbulos rojos durante un periodo de tiempo determinado (una hora), se reporta en milímetros por hora (mm/h) (Cuadro 8) (Rubio, García y Carrasco, 2012).

Cuadro 8. Valores normales de Velocidad de sedimentación globular

Género	Valor en mm/h
Hombres	0 – 5
Mujeres	0 – 10

Fuente: Rodak, 2004.

Recuento de eosinófilos, se usa para evaluar y manejar condiciones alérgicas, enfermedades de sangre y enfermedades infecciosas, así como algunas infestaciones por parásitos, el valor normal de eosinófilos oscila en un rango de 50 a 500 células/mm³. El diluyente contiene propilenglicol, carbonato de sodio, agua y floxina (Rodak, 2004).

Recuento de reticulocitos es la fase última del eritrocito maduro, este contiene remanentes citoplasmáticos de ARN y organelas como mitocondrias y ribosomas que toman una coloración azulada al teñirse con colorante azul cresil brillante. El recuento se usa para evaluar la función eritropoyética de la médula ósea (Cuadro 9) (Rodak, 2004).

Cuadro 9. Valores normales de Reticulocitos

Edad	Porcentaje de reticulocitos	Recuento absoluto de reticulocitos (x 10 ⁹ /l)
Primeras 24 horas de vida	2,00 - 6,00	70,0 a 330,0
1 día a 2 semanas	0,30 - 1,50	10,5 a 82,5
Mayores de 2 semanas	0,50 - 2.20	20,0 a 120,0

Fuente: Rodak, 2004.

El frote periférico, se define como frote o extendido a la preparación microscópica delgada y transparente, extendida entre dos cristales (porta o cubreobjetos), obtenida de un líquido orgánico en este caso sangre. Se utiliza para el estudio de las características citológicas de las células, lo cual permite valorar el funcionamiento general de la médula ósea a través de sus componentes celulares, lo cual implica la evaluación de las líneas eritrocíticas, leucocitaria y megacariocítica (Rodak, 2004).

La fórmula leucocitaria tiene por objetivo determinar los porcentajes de las distintas clases de leucocitos normales y anormales en la sangre. A partir de los porcentajes puede incluso calcularse el número real de cada clase de leucocitos por mm³ de sangre, conociéndose el total de leucocitos (Cuadro 10) (García, García, Castillo, Ania y Gómez, 2006).

Cuadro 10. Valores normales de Leucocitos en sangre periférica

Leucocitos	Valores relativos (%)	Valores absolutos (por mm ³)
Neutrófilo segmentado	55 – 65	3,000 – 5,000
Neutrófilo en banda	3 – 5	150 – 400
Eosinófilo	0,5 – 4	20 – 350
Basófilo	0 – 0,5	10 – 60
Monocito	4 – 8	100 – 500
Linfocito	25 – 35	1,500 – 4,000

Fuente: Rodak, 2004.

Los índices hemáticos fueron introducidos en 1930 por M. Wintrobe para el estudio y caracterización morfológica de la anemia. Son una parte esencial de la Hematología, aporta datos importantes para encauzar y confirmar el diagnóstico predictivo. Siendo los principales: Volumen Corpuscular Media (VCM) este parámetro mide el tamaño del eritrocito (normocítico, microcítico e macrocítico), Hemoglobina Corpuscular Media (HCM), mide la cantidad de hemoglobina presente en los eritrocitos (normocrómico, hipocrómico e hiperocrómico) y Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media (CHCM), mide la saturación de oxígeno (normosaturado, hiposaturado e hipersaturado) (Cuadro 11) (Aguiló, 2001; García y García, 2004).

Cuadro 11. Valores de Referencia de índices hemáticos

Índice	Edad	Valores normales
VCM	Recién nacidos	98 - 118 fl
	Niños	83 – 87 fl
	Adultos	76 – 100 fl
HCM	Recién nacidos	40 pg
	Adultos	27 – 33 pg
CHCM		33 – 37 %

VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; fl: femtolitros; pg: picogramos; %: porcentaje.

Fuente: Aguiló, 2001.

d. Diagnóstico diferencial

Los síntomas de fase aguda del virus Chikungunya no son específicos a ésta ya que son atribuibles a múltiples enfermedades. Las enfermedades a considerar durante el diagnóstico diferencial dependerán de la región y de sus características epidemiológicas, algunas de ellas son: Dengue, Leptospirosis, Parvovirus, *Enterovirus*, Malaria, Mononucleosis infecciosa, Estreptococo grupo A, Rubeola, Sarampión, Adenovirus, Artritis post-infección, VIH, Afecciones reumáticas y otros Alfavirus (MSPAS, 2014).

En cuanto al diagnóstico clínico, en las Américas las enfermedades con mayor riesgo de transmisión por los mosquitos *A. aegypti* y *A. albopictus* son Dengue, Chikungunya y Zika, mismas enfermedades presentan sintomatología semejante por lo que puede causar confusión y mal diagnóstico; existe documentación de diversos estudios que hacen énfasis en las variaciones que presentan estas tres enfermedades aún dentro del mismo síntoma o signos; por ejemplo *Aedes aegypti* es capaz de transmitir dengue, Chikungunya y Zika pero *A. albopictus* es vector de las primeras dos enfermedades (Secretaría de Salud y Centro Nacional de la Transfusión sanguínea, s.f).

11. Tratamiento

Dada la inexistencia de un tratamiento antiviral eficaz, el tratamiento es sintomático. El tratamiento es adaptado según la fase de la enfermedad en la que se encuentre el paciente (aguda, subaguda o crónica) y a los factores de riesgo, el objetivo es controlar la fiebre, el dolor, corregir la deshidratación, tratar disfunciones de órganos y prevenir el riesgo iatrógeno y las repercusiones funcionales. De igual modo, evitar la propagación al entorno del infectado y formar parte del manejo terapéutico (CDC y OPS, 2011).

El tratamiento debe iniciarse en todos los casos sospechosos sin esperar la confirmación serológica o vírica. En la asistencia a estos pacientes hay que estar atentos a la presencia de signos de gravedad, a los criterios de ingreso hospitalario y a los grupos de riesgo. Ante un caso sospechoso es importante aplicar el algoritmo de estadificación clínica del paciente con sospecha de infección (Anexo 13) (Santana y Figueiredo, 2017).

Para la enfermedad no hay tratamiento específico, por lo tanto, el CDC recomienda que para la fase aguda: descanso, hidratación, el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) para aliviar el componente artrítico. El uso de la aspirina está contraindicado, pues está aumenta el riesgo de hemorragias y el desarrollo del síndrome de Reye en niños de menores de 12 años. En caso de presentar dolor grave se aconseja el uso de analgésicos narcóticos o corticosteroides luego de una evaluación costo-beneficio (Staples, Breiman & Powers, 2009; CDC y OPS, 2011).

En fases subaguda y crónica e la enfermedad, el periodo e convalecencia puede prolongarse hasta un año y el dolor articular persistente puede requerir tratamiento analgésico con terapia antiinflamatoria prolongada. En caso de presentar artritis periférica incapacitante puede responder a los corticoesteroides a corto plazo o bien para limitar su uso con inyecciones intraarticulares, también se recomienda terapia tópica con antiinflamatorios no esteroideos. Además de la farmacoterapia, los casos con artralgiias prolongadas y rigidez articular pueden beneficiarse con un programa progresivo de fisioterapia (Cuadro 12). El

movimiento y el ejercicio moderado tienden a mejorar la rigidez matinal y el dolor, pero el ejercicio intenso puede exacerbar los síntomas (Sissoko, et al., 2009; Gaujoux, et al., 2014).

Cuadro 12. Técnicas de fisioterapia analgésica que pueden emplearse en las manifestaciones reumáticas crónicas tras una infección por Chikungunya.

Principios	Técnicas
FISIOTERAPIA ANALGÉSICA <i>Empleo de agentes físicos contra el dolor</i>	Termoterapia de contacto (barro o parafina), diatermia (rayos infrarrojos, ondas electromagnéticas, laser, ultrasonidos).
	Crioterapia: hielo, aerosoles refrigerantes, paquetes fríos con sustancia de criopexia.
	Electroterapia: corriente continua unidireccional (ionización), corrientes alternas de baja frecuencia de tipo TENS (<i>Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation</i>) o analgesia opioide.
	Balneoterapia (agua a 34-36°C).
	Baño escocés: alternancia de frío (10-15°C) y caliente (35,5-45°C), iniciar y finalizar con frío, duración de la inmersión total: de 6-24 min (duración con frío: 1 min; duración con caliente: 1-3 min), número de sesiones: 1-24 (intervalo de 24h).

Fuente: Gaujoux, et al., 2014.

En casos en donde se presenta un cuadro articular crónico que no responde al tratamiento con corticoides, las otras opciones son: hidroxiclороquina, sulfasalazina y metotrexato. Sin embargo, no se han estudiado a profundidad a excepción del metotrexato estudiado en pacientes con poliartritis sistémica con un 75% de efectividad. De igual manera la sulfasalazina cuando es combinada con el metotrexato. La Sociedad Francesa de Reumatología propuso el tratamiento al reumatismo crónico tras la infección por el virus Chikungunya (Cuadro 13) (Borgherini, et al., 2008; Ganu & Ganu, 2011; Chopra, Saluja & Venugopalan, 2014; (Simón, et al., 2015).

Cuadro 13. Tratamiento del reumatismo crónico post-Chikungunya

Tipo de presentación	Tratamiento recomendado
Artritis reumatoide después de CHIKV	-Primera línea: metotrexato -Segunda línea: otros FAME: leflunomida, sulfasalazina -Tercera línea: agentes biológicos
Espondiloartritis después de CHIKV	-Primera línea: AINE -Segunda línea: metotrexato o sulfasalazina si hay sinovitis periférica. Agentes biológicos si hay alguna contraindicación o efecto adverso de los AINE o FAME
Poliartritis indiferenciada después de CHIKV	-Primera línea: AINE -Segunda línea: glucocorticoides -Tercera línea: metotrexato o hidroxicloroquina para disminuir la dosis glucocorticoides.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CHIKV: virus Chikungunya; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad.

Fuente: Simón, et al., 2015

Recientemente se ha experimentado el uso de varios medicamentos para aliviar los síntomas provocados por la infección por el virus Chikungunya, el antiviral Rivabirina es empleada en casos persistentes, mayores a dos semanas de duración ha demostrado la capacidad de disminuir la replicación viral en cultivos celulares y en ratones, pero sin estudios en humanos. La cloroquina empleada tanto en fase aguda como crónica muestra inhibición del virus en cultivo celular, pero sin eficiencia significativa en modelos con primates y experimentos con humanos. Fosfato de cloroquina empleado en un ensayo clínico controlado en el cual no se demostró un beneficio real para los pacientes (Martínez y Torrado, 2015; Horcada, Díaz y Garrido, 2015; Brighton, 1984; Lamballerie, et al., 2008).

Actualmente se han desarrollado ácidos ribonucleicos (ARNs) pequeños de interferencia (siARNs) y de horquilla (shARNs), contra la proteína E1, los primeros evitan la síntesis proteica a partir del transcriptoma del virus disminuyendo un 99.6% la carga viral en cultivos celulares y más del 90% en modelos de ratones. Los segundos no solo tienen la

capacidad de inhibir la replicación viral sino además logra una sobrevida del 100% de los ratones infectados a los 15 días, respecto a 0% a los 10 días de los controles (Moneriz, Rojas y Castro, 2016).

Con respecto a la producción de vacunas, se llevó a cabo un ensayo clínico de fase 1 con niveles de dosis secuencial (10 µg, 20 µg y 40 µg), utilizando partículas similares al virus Chikungunya (VLP), en dicho estudio se administraron 73 vacunas a adultos sanos de 18 a 50 años, todas fueron bien toleradas con ausencia de eventos adversos. Se detectaron anticuerpos neutralizantes a partir de la segunda vacunación y un impulso significativo a partir de la tercera vacunación (10 µg, $p = 0 \cdot 0197$, 20 µg $p < 0 \cdot 0001$, y 40 µg $p < 0 \cdot 0001$). Los puntos finales primarios fueron la seguridad y la tolerabilidad de la vacuna. Los puntos finales secundarios fueron la respuesta inmunitaria específica del virus Chikungunya evaluadas mediante ELISA y ensayos de anticuerpos neutralizantes (Chang, et al., 2014).

12. Prevención

El manejo de pacientes infectados por el virus Chikungunya es importante porque son un foco de propagación de la enfermedad para su familia y comunidad; por lo que es necesario tomar medidas de contención para prevenir su diseminación. El pilar de toda prevención debe centrarse en la educación a todos los miembros que están en contacto directo con el paciente, informando los riesgos de transmisión y las maneras de disminuirlo. También se incluyen acciones a tomar que implican transformaciones estructurales y cambios conductuales (OPS y OMS, 2014).

Según la guía de participación social en la prevención de esta enfermedad, existen dos tratamientos; el físico y el químico. El primero consiste en colocar una barrera física de forma temporal o definitiva entre el mosquito transmisor y los recipientes contenedores de agua que sean capaces de criar larvas de mosquitos; también reducir el contacto entre el vector-paciente, a través del uso de pabellones por parte del paciente, usar ropa manga larga a fin de cubrir sus extremidades. Sin embargo, se ha documentado que los huevos de *A. aegypti* resisten y permanecen viables aún en condiciones de sequía por un período mayor a

un año, por ello, es importante lavar y cepillar las paredes de pilas y toneles ya que el cepillado destruye los huevos adheridos a las paredes de dichos recipientes (OPS y OMS, 2016); UNICEF y Ministerio de Salud de la provincia de Buenos Aires, 2016).

El segundo método proporciona mayor rendimiento e impacto contra los mosquitos en sus etapas larvianas, utilizando productos químicos con efecto larvicida. Se utilizan única y exclusivamente en los depósitos y recipientes en los que no se puede realizar el control físico y que representan un riesgo significativo de convertirse en criaderos de mosquitos, tal es el caso de los tambos, piletas, cisternas sin tapa. Finalmente, la fumigación del hogar es recomendable realizarla durante el amanecer y el atardecer ya que esas horas son las de mayor actividad de los vectores del virus Chikungunya (UNICEF y Ministerio de Salud de la provincia de Buenos Aires, 2016).

B. CAMBIOS HEMATOLÓGICOS REPORTADOS PARA LA INFECCIÓN POR CHIKUNGUNYA

Estudios indican que al momento de realizar los exámenes de laboratorio clínico se puede encontrar una leucopenia con ligera disminución de los linfocitos; trombocitopenia no menor a 100,000 plaquetas/mm³ y alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, por lo general la velocidad de eritrosedimentación y proteína C reactiva se encuentran elevadas. Sin embargo, en otros estudios sugieren que no se observan cambios hematológicos significativos (Pérez, Ramírez, Pérez, y Lluch, 2014; OMS, 2015; Saceda, 2017; Valero, 2014).

En un estudio de cohorte transversal realizado en una comunidad rural de Ecuador, se evaluaron los parámetros hematológicos frecuentes en pacientes diagnosticados con Chikungunya en la fase virémica, estos parámetros se evaluaron como posibles factores predictivos, encontrando que los parámetros asociados significativamente fueron: granulocitos mayor al 70% (OR 7,5, 95% IC 1,70- 33,03 p 0,001) y hemoglobina disminuida (OR 7,5 95% IC 0,74-75,72 p 0,04) (López, Joutteaux, Vásquez, Litardo, y Molina, 2015).

Un estudio similar en Gabón asoció leucocitosis y la ausencia de trombocitopenia, pero no había descrito granulocitos mayores al 70%. Otro estudio en Gabón del mismo autor determinó que la anemia y linfocitopenia fueron significativamente frecuentes en pacientes diagnosticados con Chikungunya (*p* respectivos valores de 0.0009 y 0.0001) que en los pacientes control (Nkoghe, et al., 2012).

El brote ocurrido en Isla Reunión en 2006, presento una serie de casos donde el 79% de los pacientes presentaron linfopenia moderada ($<1,000$ células / mm^3) y el 39% una linfopenia severa (<500 células / mm^3). Muestra que tiene una relación inversamente proporcional ya que, a mayor carga viral, la linfopenia será más pronunciada. Del 40-50% de los pacientes presentaron una trombocitopenia moderada ($<150,000$ células / mm^3 y $> 100,000$ células / mm^3). De igual manera se relacionan otras anomalías como anemia, creatinina y creatinina quinasa elevadas e hipocalcemia (Thiberville, et al., 2013).

Signos de alarma, si es detectado alguno de estos síntomas es indispensable la hospitalización del paciente: Fiebre persistente mayor a 5 días, vómito persistente que no tolera la vía oral, alteración del estado de conciencia, petequias o sangramiento de mucosas, mareo postural, extremidades frías, disminución de la producción de orina, recién nacido de madres virémicas al momento del parto, con signos y síntomas (Placeres, Martínez, Chávez, Rodríguez y De León, 2014).

IV. JUSTIFICACIÓN

La fiebre por Chikungunya actualmente representa un problema de salud pública al ser considerada una enfermedad emergente desde el año 2013, en la región de las Américas, así como en nuestro país desde que fue detectada su circulación en el territorio nacional en Julio de 2014.

Siendo una enfermedad que por primera vez afectó al continente americano y específicamente a Guatemala, toda la población es susceptible. Este virus posee un potencial de producir un importante número de casos en períodos relativamente cortos y cuantiosas pérdidas económicas, si bien la letalidad es baja produce síntomas de incapacidad prolongada debida al dolor articular severo y artritis (OPS y OMS, s.f).

La vulnerabilidad a la enfermedad radica en la ausencia de tratamientos específicos y de una vacuna, los métodos efectivos para su control son el fortalecimiento de los programas de vigilancia epidemiológica dada la amplia distribución de vectores competentes y la susceptibilidad general de la población en riesgo.

Actualmente se conoce muy bien la presentación clínica de la enfermedad (fiebre y artromialgias simétricas graves), sin embargo, de la caracterización hemática existen referencias que van desde la carencia de hallazgos patognomónicos hasta estudios con resultados variables donde se describe la existencia de leucopenia leve, moderada o severa granulocitosis, hemoglobina baja para el diagnóstico de Chikungunya (Nkoghe, et al., 2012; Thiberville, et al. 2013; Palacios, Díaz, Arce y Díaz, 2015), por lo que este estudio buscó establecer parámetros hematológicos que se relacionen con la fase aguda de la enfermedad y que junto a la presentación clínica ayuden al diagnóstico certero y rápido.

V. OBJETIVOS

A. Objetivo General

Caracterizar los cambios hematológicos de pacientes con Chikungunya.

B. Objetivos Específicos

- Identificar en los casos analizados el cambio hematológico más frecuente atribuido a la infección con el virus de Chikungunya.
- Comparar las alteraciones hematológicas encontradas con otros estudios a nivel mundial.

VI. HIPÓTESIS

Por ser un estudio de tipo descriptivo de reporte de casos no incluye hipótesis.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

A. UNIVERSO

Pacientes que hayan acudido al Hospital General San Juan de Dios durante el período 2015 al 2018.

B. MUESTRA

Muestra por conveniencia: Pacientes con diagnóstico confirmado a través de la detección cualitativa por RT-PCR del ácido ribonucleico (ARN) específico para el virus de Chikungunya durante el período de enero 2015 a diciembre 2018, que hayan acudido al Hospital General San Juan de Dios.

C. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes que hayan acudido al Hospital General San Juan de Dios durante el período 2015-2018.
- Pacientes con diagnóstico confirmado a través de la detección cualitativa por RT-PCR del ARN específico para el virus de Chikungunya durante el período 2015-2018.
- Pacientes con diagnóstico confirmado a través de la detección cualitativa por RT-PCR del ARN específico para el virus de Chikungunya y que cuenten con resultado de hematología completa realizado en el Hospital General San Juan de Dios durante el período de enero 2015 a diciembre 2018.

D. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico confirmado negativo a través de la detección cualitativa por RT-PCR del ARN específico para el virus de Chikungunya durante el período de enero 2015 a diciembre 2018.

- Pacientes con diagnóstico confirmado a través de la detección cualitativa por RT-PCR del ARN específico para el virus de Chikungunya fuera del período de enero 2015 a diciembre 2018.
- Pacientes que no han sido diagnosticados en el Hospital General San Juan de Dios.
- Pacientes que no cuenten resultado de hematología completa realizado en el Hospital General San Juan de Dios durante el período de enero 2015 a diciembre 2018.

E. RECURSOS

1. Recursos humanos

a. Seminaristas

- MEP. Lourdes Andrea Pavón Morales
- Br. Olga Judith Reyes Conde

b. Asesores

- M.A. Isabel Cristina Gaitán Fernández
- Lic. Eliseo Josué Albanés Gómez
- Licda. Carmen María Ozaeta Gordillo

2. Recursos Institucionales

- Área de Inmunología del Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital General San Juan de Dios.
- Área de Epidemiología del Hospital General San Juan de Dios.
- Área de Registros médicos del Hospital General San Juan de Dios.
- Unidad de Inmunología y Hematología -UDIHEMA-, del Departamento de Citohistología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

- Unidad de Informática y Biometría, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

3. Recursos Físicos

a. Materiales y equipo para documentación de la información documentada

- Cuaderno de notas
- Hojas
- Lapiceros
- Computadora
- Impresora
- Fotocopiadora

b. Medio de recolección de datos

- Base de datos del Hospital General San Juan de Dios
- Registros médicos de pacientes con diagnóstico confirmado a través de la detección cualitativa por RT-PCR del ARN específico para el virus de Chikungunya durante el período de enero 2015 a diciembre 2018.
- Ficha epidemiológica (Anexo 14)
- Ficha de resultado hematológico (Anexo 15)

E. Metodología

1. Diseño estadístico

El estudio es de tipo descriptivo de reporte de casos. Se describen las siguientes características de los casos de Chikungunya confirmado a través de la detección cualitativa del ácido ribonucleico (ARN) por RT-PCR Biología Molecular.

- a. Características sociodemográficas de los casos: edad, sexo, lugar de procedencia
- b. Hallazgos clínicos importantes (Signos y síntomas relacionados con la enfermedad de Chikungunya)
- c. Hallazgos paraclínicos importantes: resultado de hematología completa

Los datos anteriormente mencionados se extrajeron mediante la ficha epidemiológica (Anexo 14), la ficha de resultado hemático (Anexo 15), revisión autorizada tanto de la base de datos del Hospital General de San Juan de Dios como de los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico confirmado a través de la detección cualitativa por RT-PCR de ARN específico para el virus de Chikungunya durante el período de tiempo de enero 2015 a diciembre 2018. Los resultados se reportan en gráficos y tablas permitiendo interpretar fácilmente las diferentes características descritas de los casos.

2. Metodología

- Se tramitó el permiso para revisión de registros médicos por cada paciente incluido en el estudio.
- Se realizó una revisión de los registros médicos de los pacientes con diagnóstico confirmado a través de la detección cualitativa por RT-PCR del ácido ribonucleico (ARN) específico para el virus de Chikungunya atendidos en el Hospital General San Juan de Dios durante el período de enero 2015 a diciembre 2018.
- Se revisó que el registro médico del paciente incluya los resultados de hematología completa del mismo y que hayan sido realizadas dentro del Hospital General San Juan de Dios.
- La ficha epidemiológica (Anexo 14) se completó durante el análisis de los registros médicos seleccionados, permitiendo así evidenciar los factores que favorecen la infección por Chikungunya.
- Se procedió a llenar la Ficha de resultado hematológico (Anexo 15) con los resultados hemáticos reportados en el registro médico del paciente, prestando

especial atención en los parámetros: leucocitos y plaquetas; evidenciando de esta manera si existen o no cambios de importancia en los parámetros hemáticos.

- Se utilizó el software estadístico de Microsoft Excel para estimar las variables de media, media y desviación estándar de la edad de los pacientes.

VIII. RESULTADOS

En este estudio se realizó la descripción de ocho casos diagnosticados y confirmados con Chikungunya a través de la detección cualitativa del ácido ribonucleico (ARN) específico para el virus de Chikungunya por Biología Molecular RT-PCR. La frecuencia de la infección por Chikungunya se presentó por igual en ambos géneros (50% hombres y 50% mujeres); de igual manera todos los casos estudiados requirieron hospitalización para tratar los síntomas (Tabla 1).

Tabla 1. Datos generales de los pacientes

No. Caso (n= 8)	Edad	Sexo¹ (M/F)	Días con síntomas	Procedencia (Departamento)
1	38	M	3	Guatemala
2	10	M	4	Guatemala
3	2	M	4	Guatemala
4	11	F	3	Quetzaltenango
5	21*	F	3	Escuintla
6	0.5	M	2	Guatemala
7	0.4	F	2	Guatemala
8	12	F	8	Guatemala

Fuente: Datos obtenidos de los expedientes del Hospital General San Juan de Dios. * paciente con 7 meses de gestación; Sexo¹M= masculino, F= femenino.

Se evidencia que la manifestación clínica común es la fiebre presentándose en el 100% de los casos con una media 39°C, seguida de cefalea (37.5%), cansancio general y dolor abdominal (25% respectivamente), exantema, hemorragia vaginal, vómito y mialgia (12.5% respectivamente) (Tabla 2).

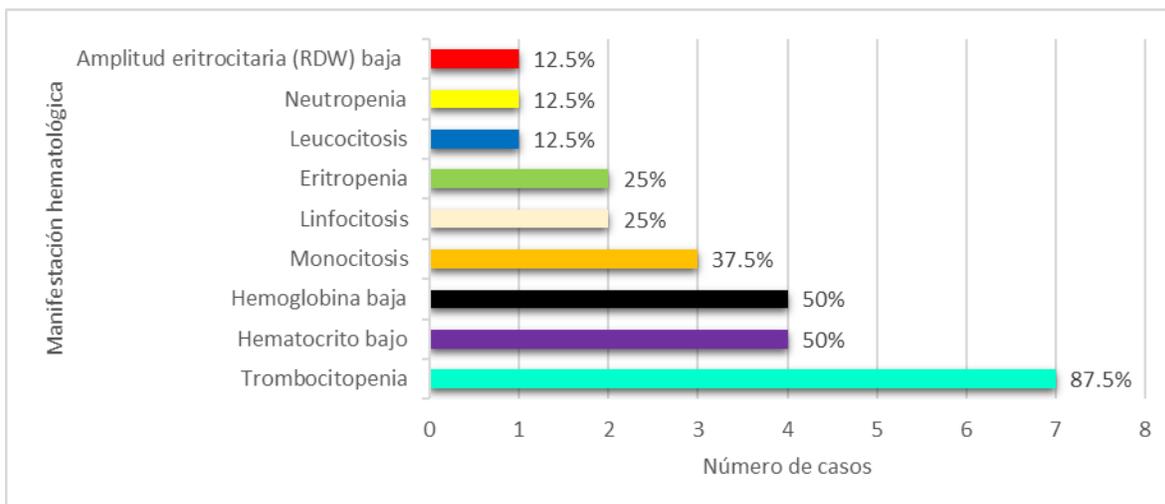
Tabla 2. Número de pacientes con las principales manifestaciones clínicas

Manifestación clínica	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Fiebre	8	100
Cefalea	3	37.5
Dolor abdominal	2	25
Cansancio General	2	25
Exantema	1	12.5
Dolor muscular	1	12.5
Vómito	1	12.5
Hemorragia vaginal	1	12.5

Fuente: Datos obtenidos de expedientes del Hospital General San Juan de Dios.

Dentro de las manifestaciones hematológicas se evidenció trombocitopenia en siete casos (87.5%), seguida de disminución de hemoglobina y hematocrito en cuatro casos respectivamente (50%), monocitosis en tres casos (37.5%), linfocitosis y eritropenia presentándose en dos casos (25%) y leucocitosis, neutropenia y amplitud de distribución eritrocitaria, por sus siglas en inglés RDW (Red Cell Distribution Width) baja en un caso respectivamente (12.5%) (Gráfico 1).

Gráfico 1. Frecuencia de manifestaciones hematológicas presentes en casos de Chikungunya.



Fuente: Datos obtenidos de los expedientes del Hospital General San Juan de Dios.

El cambio hematológico comúnmente observado es la trombocitopenia. Esta se puede clasificar entre trombocitopenia moderada cuando esta se encuentra entre el rango de 100,000 a 150,000 plaquetas/mm³ y grave cuando está por debajo de las 100,000 plaquetas/mm³.

Tabla 4 Clasificación de trombocitopenia

Tipo de trombocitopenia	Recuento de plaquetas	n	%
Moderada	100,000 a 150,000 plaquetas/mm ³	3	37.5
Grave	<100,000 plaquetas/mm ³	4	50

Fuente: Datos obtenidos de expedientes del Hospital General San Juan de Dios.

IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La fiebre Chikungunya es una enfermedad vírica que es transmitida al ser humano por mosquitos, se caracteriza por el inicio súbito de cuadros febriles en conjunto con dolor articular, mareo, cansancio y rash cutáneo. El virus invade las células endoteliales y los fibroblastos subcutáneos replicándose en la puerta de entrada. Los virus son transportados al nódulo linfático local donde ocurre la segunda replicación viral. Luego de esta etapa se produce una intensa viremia con invasión de los macrófagos sanguíneos y la posterior diseminación a otros órganos, como músculo, articulaciones, hígado y cerebro. La persistencia viral en los monocitos de las articulaciones explicaría la artritis crónica en algunos pacientes. (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2016; Ritacco, s.f).

Al realizar la búsqueda de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico confirmado de Chikungunya a través de la detección cualitativa por RT-PCR del ácido ribonucleico (ARN) específico para el virus, se encontró que solo ocho casos cumplen con los criterios de inclusión de este estudio. El rango de edad es de cinco meses a 38 años (mediana = 10.5, media = 11.86 y SD = 12.70). La media y la mediana de edad en los casos analizados es muy cercana, por lo que el comportamiento de la edad de los casos confirmados es homogéneo; es decir, que el virus puede afectar a cualquier edad, sin ninguna predilección. De la misma manera se observa que tanto el género femenino como el masculino tuvieron la misma frecuencia (50%) (Tabla 1).

Actualmente existe discrepancia en cuanto al rango de edad más afectada por el virus de Chikungunya. Pérez y colaboradores (2014), demuestran que el virus afecta por igual a ambos géneros sin importar la edad, con la salvedad de la posible exacerbación en los extremos de la vida y en pacientes inmunocomprometidos. Sin embargo, un estudio reportado por Jerez y Thompson en el 2015 en Nicaragua, indica que la incidencia de la infección por Chikungunya afecta principalmente al género femenino, reportando un porcentaje de afectación del 72.6%. En Guatemala para el 2015 el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) promulgó en base al 75.25% (1,925 de 2,558 casos) de notificación total de los servicios de salud que la afección por Chikungunya afectó a los

grupos de edades comprendidas entre 20 y 49 años, siendo el género femenino el más afectado (MSPAS, 2015). Aunque nuestro estudio contó con la participación de ambos géneros (50% masculino y 50% femenino) de manera homogénea, el tamaño de muestra no permite hacer una comparación real contra los resultados reportados MSPAS, ya que es significativamente menor a ésta.

Una de las formas de adquirir el virus Chikungunya es a través de la vía vertical (madre a hijo) por medio de la contaminación intrauterina, se ha descrito una tasa de infección por esta vía del 49% que puede desencadenar malformaciones congénitas, abortos e incluso los recién nacidos de madres virémicas pueden desarrollar daños cerebrales al cuarto día de vida. En este estudio se reporta el caso de una mujer embarazada de siete meses (Tabla 1) y tal como señala la evidencia científica, la paciente presentó hemorragia vaginal el cual es síntoma innegable de aborto, no se obtuvieron datos del estado del embrión que aporten información acerca de su estado a su nacimiento, sin embargo estudios sugieren que los recién nacidos de una madre viremica pueden presentar en un 40% de posibilidad fiebre hemorrágica, coagulación intravascular diseminada, alteración de la función hepática, miocarditis, dificultad respiratoria o compromiso neurológico y en un 60% de probabilidad cuadro febril asociado a exantema con resolución espontánea de la enfermedad (Pérez, Ramírez, Pérez y Lluch, 2014; Martínez y Torrado, 2015; Cardona, Castaño y Quevedo, 2017).

La infección por el virus de Chikungunya carece de un tratamiento específico. Sin embargo, el tratamiento es paliativo, orientado a la disminución de los síntomas con ayuda de agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), para tratar el dolor y la inflamación; se debe evitar el uso de aspirina por riesgo de sangrado y el de desarrollar síndrome de Reye en niños menores de 12 años. El 75% de la población muestreada (6 casos) refirió estar bajo tratamiento con AINE utilizando principalmente acetaminofén. Es de vital importancia conocer que la administración de un salicilato como la aspirina, para paliar el estado febril de un menor puede tener consecuencias fatales, en este estudio el 62.5% (5 casos) son menores de 12 años y el 37.5% (3 casos) son menores de 5 años; se sabe que el

síndrome de Reye tiene incidencias máximas entre los 5 a 15 años (Martínez y Torrado, 2015; Kamienski, 2003).

Para este estudio el 12.5% de la población muestreada (un caso), reportó el uso de antibiótico para tratar los síntomas de la enfermedad por Chikungunya (Tabla 1), previo a la consulta en el Hospital San Juan de Dios; lo cual evidencia la necesidad de comenzar a modificar la conducta que tienen las personas respecto al uso de antibióticos, ya que esto incrementa la resistencia bacteriana, dejándonos sin armas futuras para un tratamiento de infecciones bacterianas que realmente lo necesiten.

La localización demográfica de los vectores de arbovirus en Guatemala, reporta la presencia de *A. aegypti* en 21 departamentos y para *A. albopictus* 11 departamentos de Guatemala (Anexo 16), en el estudio realizado por Lepe y colaboradores en el año 2017, se reporta que *A. aegypti* puede vivir en temperaturas que van desde 1°C a 34.8°C, en bajas altitudes (7 msnm) y *A. albopictus* tolera temperaturas de 8.1 a 29.8°C, vive a sitios con mayor precipitación mensual y mayores altitudes (> 2,300 msnm) (Anexo 17). A pesar de ser patógenos de importancia para la salud pública mundial, el conocimiento de la distribución mundial y local de *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* sigue siendo irregular y escaso (Dávila, 2018; Lepe, et al., 2017).

Evaluaciones de laboratorio de la competencia vectorial asocian la reciente aparición del virus de Chikungunya con una única mutación que aumenta la eficiencia de la transmisión por *Aedes albopictus*. Según el Centro Nacional de Estadística (CNE), los departamentos con mayor cantidad de casos de enfermedades arbovirales son: Zacapa, Guatemala, Quetzaltenango, Retalhuleu, Jutiapa, Izabal, Santa Rosa, Suchitepéquez y Escuintla, lo cual coincide con lo reportado por Lepe y colaboradores en el 2017.

Cabe mencionar que al realizar el análisis de la investigación en el hospital General San Juan de Dios, la mayoría población esperada procede la región metropolitana y en menor medida del interior de Guatemala (Tabla 1), sin embargo, considerando que las bases de datos de la distribución del mosquito *Aedes* en Guatemala se encuentran desactualizadas, y

el estudio realizado por Lepe y colaboradores en el año 2017, admite que los datos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social que no contenían la información necesaria para ser validados a coordenadas geográficas, fueron excluidos, por lo que la presencia de los mosquitos puede ser más amplia de lo que encontraron; no podríamos determinar con certeza a cuál de los dos vectores corresponde el crédito de la procedencia de los casos de infección por Chikungunya de este estudio.

La picadura del mosquito infectado produce en el hombre manifestaciones de la enfermedad en el 95% de los casos. Tras un período de incubación de 3-7 días se inicia la fase aguda de la enfermedad, por tanto, su máxima viremia; presentándose fiebre alta, seguida en pocas horas por mialgias, artralgias y artritis acompañadas de cefalea y rash cutáneo maculopapular. Los resultados de este estudio arrojan como manifestación clínica común en todos los casos la fiebre (Tabla 2). Sin embargo, la literatura describe otras manifestaciones clínicas englobadas en la fase aguda de la infección por Chikungunya, como las ya anteriormente descritas de las cuales, ninguno de los casos registró estas manifestaciones en la descripción del cuadro clínico (Montero, 2015; Rodríguez, 2015).

Un estudio observacional realizado por Ritz, Hufnagel y Gerardin (2015) explica que existen diversos signos y síntomas de infección aguda por Chikungunya, sin embargo, no es necesario que todos se presenten en el 100% de los casos, además recalcan que la frecuencia del desarrollo de los síntomas depende también de la edad del paciente. El estudio publicado por Staples, Breiman y Powers (2009), concuerdan con lo anterior, en el cual demuestran la frecuencia media del apareamiento de los síntomas por Chikungunya expresado en rango porcentual de pacientes que exhiben cada característica (Anexo 18).

Un estudio realizado por Ochoa y colaboradores (2017), sugiere la disminución en el recuento total de leucocitos (neutrófilos y linfocitos principalmente) que sirven para diferenciar la enfermedad de otras arbovirosis. En ese estudio se demostró que la relación de leucopenia con fiebre y poliartralgias, presenta una correlación positiva baja, es decir, que pueden relacionarse o no bajo ciertas circunstancias; la asociación de neutropenia-fiebre presenta mayor significancia en pacientes con diagnóstico de Chikungunya, y que la

relación de linfopenia y los signos/síntomas clínicos (fiebre, poliartralgias y artritis) no es directa.

Este estudio el 100% de los casos presentó fiebre (Tabla 2) y sólo un caso (12.5%) presentó neutropenia (Gráfico 1), aunque los casos registran la toma de muestra del segundo a cuarto día de presentados los síntomas. Diversas fuentes citan que la manifestación de fiebre en pacientes con Chikungunya es en el 70 al 100% de los casos mientras que la neutropenia se presenta únicamente entre los 10 al 39% de los casos (Anexo 18), por lo que nuestro hallazgo no está fuera de lo reportado por otras instituciones a nivel mundial (Ministerio de Salud Gobierno de El Salvador, 2014; Ministerio de Salud Pública, 2014; MSPAS, OPS y OMS, 2015; Ministerio de Salud y Protección Social, 2014; Staples, Breiman, & Powers, 2009).

El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social –MSPAS- y otros autores reportan que las manifestaciones hematológicas más frecuentes son linfopenia (70-100%) y leucopenia (40-69%), Staikowsky refiere que estas dos manifestaciones se utilizan como apoyo en el diagnóstico de Chikungunya durante su fase aguda más no para establecer un diagnóstico conclusivo, concordando con lo reportado por Ochoa que tanto los hallazgos clínicos y de laboratorio deben relacionarse para llegar al diagnóstico de la enfermedad (Ministerio de Salud Gobierno de El Salvador, 2014; Ministerio de Salud Pública, 2014; MSPAS, OPS y OMS, 2015; Ministerio de Salud y Protección Social, 2014; Staples, Breiman, & Powers, 2009; Staikowsky, et al., 2009; Ochoa, Hernández, Gordillo y Palacios, 2017).

En contraste con los estudios que señalan asociación entre leucopenia y linfopenia con Chikungunya, nuestro estudio encontró la presencia de monocitosis en tres casos (37.5%), linfocitosis en dos casos (25%) y leucocitosis en un caso (12.5%) (Gráfico 1), esto podría justificarse al considerar que la enfermedad por Chikungunya es de tipo viral, lo que causa un aumento en los leucocitos circundantes al aumentarse ya sea una o dos líneas blancas, siendo principalmente aumentada los neutrófilos, seguido en frecuencia por los linfocitos y monocitos; en un intento de recuperación precoz, como signo de resolución de una

infección viral y/o crónica, entre otras (García, Heredia, Neri, Rivera y Dávila, 2012; Pavo, 2018).

No es la primera vez que se evidencia la presencia de leucocitosis, a expensas de los granulocitos y anemia (disminución de hemoglobina, hematocrito y RDW) a causa de Chikungunya; ya que estudios realizados en Ecuador y en Gabón asociaron significativamente dichas características como factores predictivos para la infección (López, Joutteaux, Vásquez, Litardo, & Molina, 2015).

Aunque en nuestro estudio se evidenciaron las características hematológicas anteriormente mencionadas, no se reportó el aumento de granulocitos en ningún caso; encontrándose en su defecto la presencia de linfocitosis en dos casos (25%), lo cual puede ser explicado a través evidencia reportada en el brote ocurrido en la Isla Reunión donde se evidenció una relación inversamente proporcional entre la carga viral por Chikungunya y los linfocitos; por lo que podría suponerse que los casos analizados en este estudio presentaban una carga viral relativamente baja lo cual no causaba disminución pronunciada en el nivel de linfocitos, dando lugar al aumento de éstos como medida de resolución a una infección viral (Thiberville, et al., 2013; Pavo, 2018).

Algunos autores concluyen que la infección del virus de Chikungunya cursa con trombocitopenia leve y hasta el 50% de los niños pueden presentar este trastorno. En un estudio realizado por el Centro Nacional de la Trasfusión Sanguínea de España indica que únicamente del 10 a 39% de personas infectadas cursan con trombocitopenia leve (Ritz, Hufnagel y Gerardin, 2015; Nkoghe, et al., 2012).

El hallazgo hematológico más frecuente encontrado en los casos fue la trombocitopenia, cuatro casos (57.1%) presentaron trombocitopenia grave ($< 100,000$ plaquetas/ mm^3) y tres casos (42.9%) presentaron trombocitopenia moderada (Tabla 4). Aún no se sabe con certeza si la infección por el virus Chikungunya u otro agente ocasionó la trombocitopenia.

Las infecciones virales pueden causar trombocitopenia por varios mecanismos. En una fase inicial de la infección, el virus puede invadir la médula ósea, afectando los megacariocitos e interfiriendo en la producción de plaquetas. Los antígenos virales también pueden producir agregados plaquetarios que serán destruidos por el bazo. La viremia puede inducir una vasculitis que da lugar a una trombocitopenia microangiopática. Finalmente, entre los 7 y 10 días de los síntomas iniciales, es posible un mecanismo inmunitario, con creación de anticuerpos (IgG e IgM) contra las proteínas de la membrana de la superficie plaquetaria o un efecto tóxico directo sobre la plaqueta por el consumo de medicamentos que ayudan aliviar los síntomas de la infección, provocando la lisis de las plaquetas (Lucas, Velilla, Marea, Plaza y Navarro, 2012).

No se ha estudiado a profundidad la patogenia de la infección por el virus de Chikungunya, sin embargo, al realizar una comparación con otras infecciones como por ejemplo con la infección por el virus del Dengue la trombocitopenia se produce por destrucción de plaquetas en sangre periférica por un mecanismo inmuno-mediado. Los sangramientos durante el dengue no están en relación directa con la intensidad de la trombocitopenia pues se producen por un conjunto de factores. Las causas de los sangramientos en el dengue son múltiples incluidos los vasculares y algunas alteraciones de la coagulación por acción cruzada de algunos anticuerpos antivirales contra el plasminógeno y otras proteínas, así como un desbalance entre los mecanismos de la coagulación y los de la fibrinólisis (Martínez, 2008). En la revisión de los expedientes no se registró que los pacientes hayan presentado algún tipo de sangrado.

Existen fármacos que interfieren en la producción o eliminación de las plaquetas. Se puede producir por toxicidad directa en medula ósea o mediante un mecanismo que puede o no estar mediado por inmunidad. Un fármaco puede provocar que el cuerpo produzca anticuerpos, los cuales buscan y destruyen a las plaquetas, lo que se denomina trombocitopenia inmunitaria inducida por fármacos, entre estos se puede mencionar a los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en especial el diclofenaco y acetaminofén, aunque de manera aislada. Tras la suspensión del fármaco, el tiempo de resolución fue de 7,6 días (Visentin y Liu, 2007; Seco, Delgado y Álvarez, 2013).

Son comunes los casos clínicos publicados con trombocitopenia inducida por fármacos, pero la mayoría no presenta resultados conclusivos. Muchos de los pacientes son tratados con una mezcla de medicamentos cuando se diagnostica la infección por Chikungunya, por ello es necesario si determinar alguno de estos fármacos es la causa de la trombocitopenia. Es importante que todos los casos sospechosos de infección por Chikungunya se les realice control hematológico para realizar un estudio de caracterización en la población guatemalteca utilizando estos parámetros.

X. CONCLUSIONES

- Los cambios hematológicos encontrados en este estudio fueron: hematocrito y hemoglobina y Amplitud de Distribución Eritrocitaria o por sus siglas en inglés RDW (Red Cell Distribution Width) bajo (50%, 4 casos), neutropenia (12.5%, 1 caso) y trombocitopenia (87.5%, 7 casos), monocitosis (37.5%, 3 casos), eritropenia y linfocitosis (25%, 2 casos).
- La alteración hematológica más frecuente durante la infección por Chikungunya es la trombocitopenia, principalmente grave (50%, 4 casos).
- En comparación con otros estudios a nivel mundial existen parámetros hematológicos que concuerdan con los encontrados en este estudio como: trombocitopenia, neutropenia y anemia.

XI. RECOMENDACIONES

- Incluir en el estudio otras instituciones públicas que puedan contribuir con la investigación. Para enriquecer los resultados de este análisis, logrando incluir mayor número de casos que sirvan para caracterizar los cambios hematológicos que se presentan en la población guatemalteca durante el curso de infección por Chikungunya.
- Realizar hematologías seriadas a los pacientes que asistan a instituciones públicas y que tengan un resultado serológico positivo para Chikungunya para documentar y correlacionar los cambios evidenciados en el hemograma, durante el transcurso de la infección hasta su resolución.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Álvarez, M., González, A., Díaz, D., Morier, L. y Guzmán, M. (2010). Normalización de la técnica de neutralización por placas en células Vero para los virus del dengue. *Revista Cubana Medica Tropical*, 62(2), 138-45.
- Aguiló, J. (2001). Valores Hematológicos. *Clinica Veterinaria Pequeños Animales*, 21(2), 75-85.
- Anfasa, F., Provacia, L., GeurtsvanKessel, C., Wever, R., Gerstenbluth, I. & Osterhaus, A. (2017). Hyperferritinemia is a potencial marker of cronic Chikungunya: A retrospective study on the Island of Curaçao during the 2014-2015 outbreak. *Journal of Clinical Virology*, 86(1), 31-38.
- Arredondo, J., Méndez, A. y Medina, H. (2016). Arbovirus en Latinoamérica. *Acta pediátrica mexicana*, 37(2), 11-131.
- Assunção, I., Cruz, C. & Da Poian, A. (2013). Molecular mechanisms involved in the pathogenesis of Alphavirus-induced arthritis. *BioMedical Research International*, 2013, 1-11. doi:10.1155/2013/973516
- Borgherini, G., Poubeau, O., Jossaume, A., Gouix, A., Cotte, L., Michault, A.,... & Paganin, F. (2008). Artralgia persistente asociada con el virus chikungunya: un estudio de 88 pacientes adultos en la isla de la reuñión. *Clinical Infect Disease*, 47(4), 469 - 475.
- Brighton, S. (1984). Chloroquine phosphate treatment of chronic chikungunya arthritis. An open pilot study. *S Afr Med J*, 66(6), 217-218.
- Brighton, S., Proseky, O. & De La Harpe, A. (1983). Chikungunya virus infection: a retrospective study of 107 cases. *S Afr Med J*, 63, 313-5.
- Camacho, D. y Picos, V. (2014). Chikungunya: Un tema de actualidad. *Salus*, 18(3), 5-6.
- Cárdenas, M. y Arias, J. (2015). La Fiebre Chikungunya. *Ciencia y Humanismo en la Salud*, 2(4), 27-34.
- Cardona, S., Castaño, J. y Quevedo, A. (2017). Reporte de caso de tranmisi3n vertical de la infecci3n por virus Chikungunya. *Revista Chilena Pediatrca*, 88(2), 285-288.
- Carvajal, A. (2013). *Fiebre Chikungunya*. Caracas, Venezuela, JAI 18 Editorial.

- Centro para el Control y Prevención de Enfermedades y Organización Panamericana de la Salud. (2011). *Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus Chikungunya en las Américas*. Recuperado de: http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/CHIKV_Spanish.pdf
- Center for Disease Control & Prevention. (2014). *Mosquito life cycle: Aedes aegypti*. Atlanta: Department of Health & Human Services.
- Cervantes, G. y Sanjuán, H. (2016). Virus Chikungunya: Características virales y evolución genética. *Salud Uninorte*, 32(2), 292-301.
- Chang, L., Dowd, K., Mendoza, F., Saunders, J., Sitar, S., Plummer, S.,... & Ledgerwood, J. (2014). Safety and tolerability of Chikungunya virus-like particle vaccine in healthy adults: a phase 1 dose-escalation trial. *The Lancet*, 384(9959), 2046-2052.
- Chopra, A., Saluja, M. & Venugopalan, A. (2014). Effectiveness of chloroquine and inflammatory cytokine response in patients with early persistent musculoskeletal pain and arthritis following chikungunya virus infection. *Arthritis Rheumatol*, 66(2), 319-326.
- Conde, A. (2003). *Estudio de la longevidad y el ciclo gonotrófico del Aedes (Stegomyia) aegypti (Linnaeus, 1762), cepa Girardot (Cundinamarca) en condiciones de laboratorio*. (Tesis de pregrado). Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Corrales, E., Troyo, A. y Calderón, O. (2015). Chikungunya: un virus que nos acecha. *Acta Médica Costarricense*, 57(1), 7-15.
- Couderc, T. & Lecuit, M. (2015). Chikungunya virus pathogenesis: From bedside to bench. *Elsevier Masson*, 121, 120-131.
- Dávila, M. (2018). *Distribución de Aedes aegypti y Aedes albopictus en Guatemala, 2016*. (Tesis de Licenciatura). Guatemala, USAC.
- Despaigne, C., Martínez, M., López, M., Montoya, S. y Torres, O. (2016). Fiebre Chikungunya: virus que está afectando a las Américas. *Rev Inf Cient*, 95(5), 862-872
- Dirección General de Epidemiología. (2014). *Lineamientos para la Vigilancia Epidemiológica y Diagnóstico por Laboratorio de Fiebre Chikungunya*. México: Secretaría de Salud.

- Elizondo, A. (2002). *Taxonomía y distribución de los mosquitos (Diptera: Culicidae) de las regiones fisiográficas llanura costera del golfo y sierra madre oriental, del estado de nuevo león, México*. (Tesis de maestría). Universidad Autónoma de Nuevo León, México.
- Erin, J. & Fischer, M. (2014). Chikungunya virus in the Americas-What a vectorborne pathogen can do. *N Engl J Med*, 10(1), 887-9.
- Euroimmun. (s.f.). Los primeros ensayos serológicos específicos en el mundo: Diagnóstico serológico de infecciones por Zika virus. Recuperado de: <http://www.zika-diagnostics.com/fileadmin/zika/es/>
- Farfán, A., Calbo, F. y Pérez, I. (2008). Fiebre importada por el virus de chikungunya. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 26(6), 343-4.
- Figueiredo, M. & Figueiredo, L. (2014). Emerging Alphaviruses in the Americas: Chikungunya and Mayaro. *Rev Soc Bras Med Trop*, 47(6), 677-683.
- Frias, A. (2014). Artículos de revisión aspectos clínicos epidemiológicos de la infección por virus Chikungunya. *Enf inf Microbiol*, 34(4), 149-154.
- Ganu, M. & Ganu, A. (2011). Post-chikungunya chronic arthritis-our experience with DMARDs over two years follows up. *Assoc Physicians India*, 59(1):83-86.
- Gaujoux, C., Gossec, L., Cantagrel, A., Dougados, M., Fautrel, B., Mariette, X.,... & Combe, B. (2014). Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 81(4), 287-97.
- García, A. y Barandika, J. (2016). *El mosquito tigre (Aedes albopictus)*. Conferencia llevada a cabo en Jornada técnica Encuentro administración país Vasco, Bilbao, España.
- García, C. y García, M. (2004). *Manual Del Técnico Superior de Laboratorio de Análisis Clínicos*. España: MAD.
- García, S., García, J., Castillo, L., Ania, J. y Gómez, D. (2006). *Técnicos especialistas de Laboratorio Del Servicio Vasco de Salud-Osakidetza*. España: Editorial MAD.
- García, F., Heredia, A., Neri, D., Rivera, J., Dávila, F. (2012). Utilidad de la biometría hemática en la práctica clínica. Leucocitos (Segunda Parte). *Revista de Sanidad Militar México*, 66(1), 38-46.

- García, B., Rubio, F. y Crespo, M. (2015). *Técnicas de Análisis Hematológicos*. España: Paraninfo S.A.
- Garza, J. (2010). *Determinación molecular del impacto de infecciones mixtas con el virus el dengue y Metarhizium anisopliae sobre la capacidad reproductiva y vectorial de Aedes aegypti*. (Tesis de Maestría). Instituto Politécnico Nacional Centro de Biotecnología Genómica, Reynosa.
- Gómez, V. & Rodríguez, H. (2015). Guidelines for the clinical management of the disease produced by the chikungunya virus. *Revista de Salud Pública Paraguay*, 5(1), 40-61.
- Halstead, S. (2015). Reappearance of Chikungunya, Formerly Called Dengue, in the Americas. *Emerging Infectious Diseases*, 21(4), 557-561.
- Harper, J. & Paulson, S. (1994). Reproductive isolation between Florida strains of *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 10(1), 88-89.
- Horcada, L., Días, C. y Garrido, L. (2015). Fiebre Chikungunya. Manifestaciones reumáticas de una infección emergente en Europa. *Reumatología Clínica*, 11(3), 161-4.
- Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. (2013). *Técnicas de Laboratorio para el diagnóstico y la caracterización de los virus del Dengue*. Cuba.
- Institut de recherche pour le développement. (2010). *Chikungunya: El rol clave de la <<inmunidad innata>>* (No. 363). Recuperado de: <https://es.ird.fr/la-mediateca/fichas-cientificas/363-chikungunya-el-rol-clave-de-la-inmunidad-innata>
- Instituto Nacional de Estadística. (s.f). Caracterización estadística: República de Guatemala. Recuperado de <https://www.ine.gob.gt/sistema/uploads/2014/02/26/L5pNHMXzxy5FFWmk9NHCrK9x7E5Qqvvy.pdf>
- Instituto de Salud Pública de Chile. (2014). *Boletín: Virus Chikungunya. No. 17*. Recuperado de: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/documento/2014/10/VirusChikungunya-26092014A.pdf>

- Instituto de salud pública Ministerio de salud. (2014). *Boletín de laboratorio y vigilancia al día: Virus Chikungunya* (17). Recuperado de: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/documento/2014/10/VirusChikungunya-26092014A.pdf>
- Jayakeerthi, R., Potula, R., Srinivasan, S. & Badrinath, S. (2006). Shell Vial Culture assay for the rapid diagnosis of Japanese encephalitis, West Nile and Dengue-2 viral encephalitis. *Virology Journal*, 3(2).
- Jerez, I. y Thompson, V. (2015). *Comportamiento clínico de los casos Chikungunya confirmados por serología en todas las fases de la enfermedad en el área urbana del Municipio de Juigalpa en el período Enero a junio 2015*. Tesis. Universidad Autónoma de Nicaragua. Nicaragua.
- Kamienski, M. (2003). Actualización en Síndrome de Reye. *American Journal of Nursing*, 103(7), 54-7.
- Kantor, I. (2016). Dengue, Zika, Chikungunya. *Medicina Buenos Aires*, 76(2), 93-97
- Khoury, V. y Camilo, P. (2016). La enfermedad producida por el virus Chikungunya ¿Qué esperar luego del estadio agudo? *Reumatología Clínica*, 12(1), 1-3.
- LaBeaud, A., Bashir, F. & King, C. (2011). Measuring the burden of arboviral diseases: The spectrum of morbidity and mortality from four prevalent infections. *Population Health Metrics*, 9(1), 1-11. doi: 10.1186/1478-7954-9-1
- Lamballerie, X., Boisson, V., Reynier, J., Enault, S., Charrel, R., Flahault, A.,... & Le Grand, R. (2008). On chikungunya acute infection and chloroquine treatment. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 8(6), 837-839.
- Lepe, M., Dávila, M., Canet, M., López, Y., Flores, E., Dávila, A. y Escobar, L. (2017). Distribución de *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* en Guatemala 2016. *Ciencia, Tecnología y Salud*, 4(1), 1-11.
- López, E., Joutteaux, S., Vásquez, D., Litardo, R. y Molina, E. (2015). Dengue y Chikungunya: Características Clínicas y de Laboratorio en un Área Rural de la Provincia del Guayas, Ecuador. *Anuario de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública del Ecuador*, 1, 2-7.
- Loreto, M., Díaz, C. y Garrido, L. (2015). Fiebre chikungunya. Manifestaciones reumáticas de una infección emergente en Europa. *Reumatología Clínica*, 11(3), 161-164.

- Lucas, R., Velilla, D., Mares, F., Plaza, M. y Navarro, D. (2012). Mononucleosis infecciosa y trombopenia grave. *Hospital Clínico Universitario de Valencia*, 77(3), 200-202.
- Madariaga, M., Ticona, E. y Resurrección, C. (2016). Chikungunya: Patogenia, clínica, epidemiología y tratamiento de la infección viral. *Brazilian Society of Infectious Diseases*, 20(1), 91-98.
- Maguiña, C. (2015). Fiebre de Chikungunya: Una nueva enfermedad emergente de gran impacto en la salud pública. *Revista Médica Hered*, 26(1).
- Maron, D. (23 de junio de 2016). Tras picar, la saliva de los insectos secuestra las células inmunes para propagar los virus. *Scientific American*. Recuperado de: <https://www.scientificamerican.com/espanol/noticias/tras-picar-la-saliva-de-los-insectos-secuestra-las-celulas-inmunes-para-propagar-los-virus/>
- Marquetti, M. y Bisset, J. (2008). *Aspectos bioecológicos de importancia para el control de Aedes aegypti y otros culícidos en el ecosistema urbano*. (Tesis grado Doctorado). Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri, Ciudad de La Habana, Cuba.
- Martínez, E. (2008). Dengue. *Estudios Avanzados*, 22(64), 33-52.
- Martínez, L. y Torrado, Y. (2015). Fiebre Chikungunya. *Revista Cubana Medica*, 54(1).
- Martínez, V. (2012). *Manual de Biometría Hemática*. México. Centro de Bachillerato Tecnológico industrial.
- Mattar, R., Souza, E. & Daher, S. (2006). Preterm delivery and cytokine gene polymorphisms. *Journal Reproductive Medicine*, 51(4), 317-20.
- Mejía, C. y López, R. (2017). Alfavirus tropicales artritogénicos. *Reumatología Clínica*, 1(1), 1-9.
- Ministerio de salud gobierno de El Salvador. (2014). *Lineamientos técnicos para la prevención y control de la fiebre Chikungunya*. El Salvador, Ministerio de Salud. Recuperado de: http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/lineamientos/lineamientos_tecnicos_prevenicion_y_control_fiebre_chikungunya.pdf
- Ministerio de Salud Pública. (2014). *Guía de manejo clínico para la infección por el virus chikungunya (CHIKV)*. Santo Domingo, República Dominicana.
- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (2017). *Vigilancia de Semanas epidemiológicas 2017*. Recuperado de:

<http://epidemiologia.mspas.gob.gt/index.php/dos/salas-situacionales/situacion-de-semanas-epidemiologicas-2017>

- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social y Centro Nacional de Epidemiología. (s.f). *Protocolo de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades de Chikungunya: Enfermedades transmitidas por Vectores*. Recuperado de: <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones/vr%20chikungunya/PROTOCOLO%20VIGEPI%20CHIKUNGUNYA%20CNE-2014.pdf>
- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud. (2015). *Guía Práctica para el manejo clínico de Dengue y Chikungunya: Guía para el primero, segundo y tercer nivel de atención*. Recuperado de: [http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones%202016/Manuales/GUIA%20MANEJO%20DENGUE%20GUATEMALA%20\(VIRTUAL\).pdf](http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones%202016/Manuales/GUIA%20MANEJO%20DENGUE%20GUATEMALA%20(VIRTUAL).pdf)
- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (2015). *Manual operativo de vigilancia y control entomológico de Aedes aegypti*. Recuperado de: [http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones%202016/Manuales/Manual%20operativo%20de%20Aedes%20aegypti%20\(VIRTUAL\).pdf](http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones%202016/Manuales/Manual%20operativo%20de%20Aedes%20aegypti%20(VIRTUAL).pdf)
- Ministerio de Salud y Protección Social. (2014). *Lineamientos para el manejo clínico de los pacientes con el virus Chikungunya*. Bogotá: MinSalud.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (2016). *Plan nacional de preparación y respuesta frente a enfermedades transmitidas por vectores: Parte I: Dengue, Chikungunya y Zika*. Recuperado de: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/DocsZika/Plan_Nac_enf_vectores_20160720.pdf
- Moneriz, C., Rojas, L. y Castro, C. (2016). Nuevos enfoques prometedores en el tratamiento frente al virus Chikungunya. *Salud Uninorte*, 32(2), 276-291.
- Montero, A. (2015). Fiebre Chikungunya - Una nueva amenaza global. *Medicina Clínica*. 145(3), 118-123.
- Montero, G. (2009). *Biología de Aedes aegypti*. Recuperado de: http://www.produccion-animal.com.ar/fauna/Fauna_insectos/79-Aedes_aegypti.pdf

- Moya, J., Pimentel, R. y Puello, J. (2014). Chikungunya: un reto para los servicios de salud de la Republica Dominicana. *Revista Panamericana de la Salud Pública*, 36(5), 331-335.
- Muñoz, S. y Morón, C. (2005). *Manual de procedimientos de laboratorio en técnicas básicas de Hematología*. Lima, Perú: Ministerio de salud e Instituto Nacional de Salud.
- Natal, D. (2002). Palestra: Bioecología do *Aedes Aegypti*. *Biológico*. 64(2), 205-207.
- Nkoghe, D., Kassa, R., Bisvigou, U., Caron, M., Grard, G. & Leroy, E. (2012). No clinical or biological difference between Chikungunya and Dengue fever during the 2010 Gabonese outbreak. *Infectious Disease Reports*, 4(1), 11-13.
- Ochoa, E., Hernández, A., Gordillo, M., y Palacios, A. (2017). Evaluación clínica y de laboratorio en pacientes sospechosos o confirmados de fiebre Chikungunya. *ATEN FAM*, 24(2), 51-55.
- Ochoa, M., De León, B., Rodríguez, G. & Gómez, D. (2014). Chikungunya virus: ¿What do we know about this Arbovirus infection? *Revista Ciencias Biomédicas*, 5(2), 317–328.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2016). *Chikungunya*. Recuperado de: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs327/es
- Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud. (s.f). *Vigilancia de CHIKV en las Américas: Detección y diagnóstico por laboratorio*. Recuperado de: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=23979&Itemid=270&lang=es
- Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud. (2014). *Información para proveedores de asistencia sanitaria: Fiebre Chikungunya*. Recuperado de: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:DWFbqfpGJzQJ:www.paho.org/hq/index.php%3Foption%3Dcom_docman%26task%3Ddoc_download%26gid%3D23977%26Itemid%3D%26lang%3Des+&cd=1&hl=es-419&ct=clnk&gl=gt
- Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud. (2015). *Más de 1.6 millones de casos de Chikungunya fueron reportados en las Américas desde*

su aparición en 2013. Recuperado de:
http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11329%3A2015-millones-casos-chikungunya-americas-desde-2013&catid=8209%3A54th-session-news&Itemid=41586&lang=es

Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud. (2016). *Guía de mensajes claves para dirigir a individuos y familias sobre la vigilancia y control de Aedes aegypti transmisor del dengue, Chikungunya, Zika y otras arbovirosis en las Américas.* Recuperado de:

http://www2.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=readall&cid=5795&Itemid=40931&lang=es

Ortiz, D. y Paz, A. (2010). *Manual de procedimientos de laboratorio de hematología.* Guatemala: USAC.

Palacios, D., Díaz, R., Arce, L. y Díaz, E. (2015). Chikungunya, una enfermedad vírica emergente: Propuesta de un algoritmo de manejo clínico. *Semergen*, 41(4), 221-225.

Pavo, R. (2018). Hematología práctica: Interpretación del hemograma y de las pruebas de coagulación. *Actualización en pediatría*, 12(3), 507-526.

Parola, P., Lamballerie, X., Jourdan, J., Rovey, C., Vaillant, V. & Minodier, P. (2006). Novel Chikungunya virus variant in travelers returning from Indian Ocean islands. *Emerging Infectious Diseases*, 12, 1493-1499.

Pérez, L., Álvarez, Y. y Avellana, A. (2010). *Inmunofluorescencia directa e indirecta.* Colombia. Recuperado de:
http://exa.unne.edu.ar/bioquimica/inmunoclinica/documentos/Laboratorio_TPN8.pdf

Pérez, G., Ramírez, G., Pérez, Y. y Lluch, C. (2014). Fiebre de Chikungunya: enfermedad infrecuente como emergencia médica en Cuba. *MEDISAN*, 18(6), 859-867.

Pialoux, G., Gauzère, A., Jauréguiberry, S. & Strobel, M. (2007). Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. *Lancet Infect Dis*, 7, 319-327.

Placeres, J., Martínez, J., Chávez, L., Rodríguez, E. y De León, L. (2014). Fiebre causada por el Virus Chikungunya, enfermedad emergente que demanda prevención y control. *Revista Médica Electrón*, 36(5), 596-609.

- Pocasangre, H. (2015, 7 de agosto). Repunta brote de Chikungunya en todo el país. Prensa Libre.
- Ponce, G., Flores, A., Badii, M., Fernández, I. y Rodríguez, M. (2004). Bionomía de *Aedes albopictus* (Skuse). *Revista Salud Pública y Nutrición*, 5(2), 1-17.
- Porta, L. (2012). Fiebre Chikungunya Amenaza para la Región de América. *Salud Militar*, 31(1), 25-32.
- Ramírez, R., Estrada, Y. y Guzmán, H. (2012). Primer registro para el estado Aragua de *Aedes* (*Stegomyia*) *albopictus* Skuse, 1894 (Diptera: Culicidae). *Boletín de Malariología y Salud ambiental*, 52(2), 307-309.
- Restrepo, B. (2014). Infección por el virus del Chikungunya. *Revista CES Medicina*, 28(3), 313-323.
- Rey, J. y Lounibos, P. (2015). Ecología de *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* en América y transmisión enfermedades. *Biomédica*, 35(2), 177-185. doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v35i2.2514>
- Ritacco, M. (s.f). Chikungunya y sus vectores. *IntraMed Journal*, 4(2), 1-7.
- Ritz, N., Hufnagel, M. y Gerardin, P. (2015). Chikungunya en niños. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 34(7), 789-791.
- Rodak B. (2004). *Hematología: fundamentos y aplicaciones clínicas*. Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Rodríguez, A.J. (2015). No era suficiente con dengue y chikungunya: llegó también Zika. *iMedpub Journals*, 11(2:3), 1-4.
- Rodríguez. A., Álvarez. N. y Plazas, C. (2018). Manifestaciones Hemorrágicas en Pacientes con Dengue grupo 3. Convención Internacional de Salud: Cuba.
- Rossi, G. y Almirón, W. (2004). *Clave ilustrada para la identificación de larvas de mosquitos de interés sanitario encontradas en criaderos artificiales en la Argentina*. Buenos Aires: Fundación Mundo Sano.
- Rubio, F., García, B. y Carrasco, M. (2012). *Fundamentos y técnicas de análisis hematológicos y citológicos*. España: Paraninfo.
- Saceda, D. (2017). Chikungunya. *Revista de Salud y Bienestar*, 1.

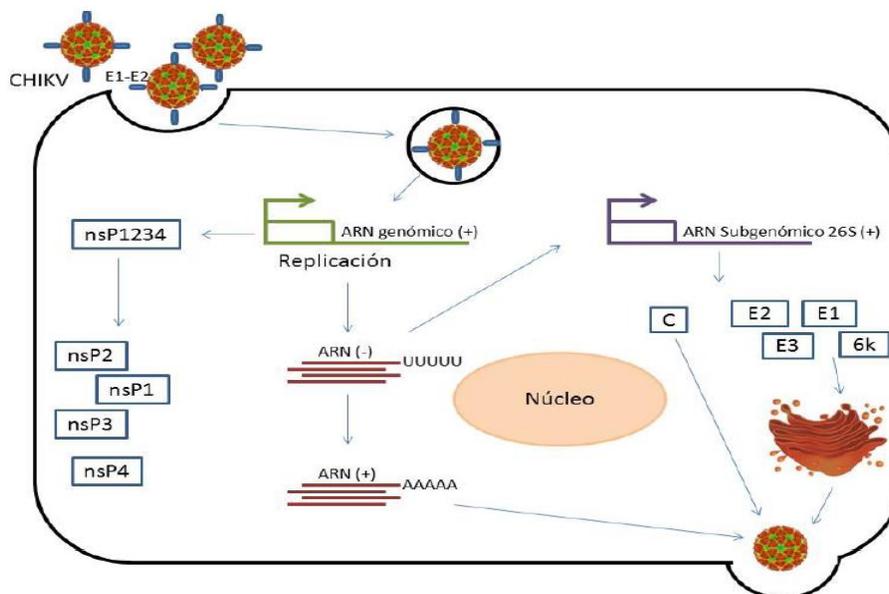
- Salud escolar y Carnegie Endowment for international place (CEIP). (2016). *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*: Transmisores de dengue, zika, Chikungunya y fiebre amarilla. *Consejo de Educación inicial y Primaria*.
- Salvatella, R. (1996). *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* (Diptera, Culicidae) y su papel como vectores en las Américas. La situación de Uruguay. *Revista Médica Uruguay*, 12, 28-36.
- Sam, I. & AbuBakar, S. (2006). Chikungunya virus infection. *Med. J Malaysia*, 61(2), 264-9.
- Santana, E. y Figueiredo, S. (2017). Chikungunya: Lo que hay que saber sobre el virus y sobre el tratamiento de la enfermedad. *Messcape*, 1.
- Scarpetta, D. (2003). *Infección humana por Arbovirus*. Cali, Colombia: Universidad de Cali.
- Schmittgen, T., Zakrajsek, B., Molinos, A., Gorn, V., Cantante, M. y Reed, M. (2000). Reacción en cadena reversa de polimerasa de transcripción cuantitativa para el estudio de decaimiento del mRNA: comparación de métodos en tiempo real y punto final. *Analytical Biochemistry*, 285(2), 194 – 204.
- Seco, R., Delgado, O. y Álvarez, L. (2013). Incidencia de Trombocitopenia inducida por fármacos en pacientes hospitalizados. *Farm Hosp*, 37(1), 27-34.
- Secretaría de Salud y Centro Nacional de la Transfusión sanguínea. (s.f). Diagnóstico Diferencial: Dengue/Chikungunya/Virus Zika. Recuperado de: http://cnts.salud.gob.mx/interior/DIAGNOSTICO_DIFERENCIAL_DENGUE_CHIKUNGUNYA_ZIKA.pdf
- Seijo, A., Luppo, V., Morales, A., Gancedo, E., Romer, Y., Correa, J., Poustis, G., Giamperetti, S.,...y Enría, D. (2014). Tenosinovitis por virus Chikungunya. *Medicina*, 74(6).
- Simon, F., Javelle, E., Cabie, A., Bouquillard, E., Troisgros, O., Gentile, G.,... & Wendling, D. (2015). French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). *Elsevier*, 45(7), 243-263.
- Sissoko, D., Malvy, D., Ezzedine, K., Renault, P., Mocsetti, F., Ledrans, M. & Pierre, V. (2009). Post-epidemic Chikungunya disease on Réunion Island: course of rheumatic

- manifestations and associated factors over a 15-month period. *PLoS Negl Trop Dis*, 3(3), 389.
- Staikowsky, F., Talarmin, F., Grivard, P., Souab, A., Schuffenecker, I., Le Roux, K. ... & Michault, A. (2009). Prospective study of Chikungunya virus acute infection in the island of La Reunión during the 2005-2006 Outbreak. *PLoS ONE*, 4(7), 60-70.
- Staples, J., Breiman, R. & Powers, M. (2009). Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. *Clinical Infectology Disease*, 49(6), 942-948.
- Strauss, J. & Strauss, E. (1994). The Alphaviruses: Gene Expression, Replication, and Evolution. *Microbiological reviews*, 58(3), 491-562.
- Thiberville, S., Moyen, N., Maguiraga, L., Naugairede, A., Gouls, E., Roques, P. & Lamballerie, X. (2013). Chikungunya fever: Epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Research*, 99, 345–370.
- Thiboutot, M., Kannan, S., Kawalekar, O., Shedlock, D., Khan, A., Sarangan, G.,... & Muthumani, K. (2010). Chikungunya: A potentially Emerging Epidemic?, *Plos Neglected Tropical Diseases*, 4(4), 1-7. doi:10.1371/journal.pntd.0000623
- Thiri6n, J. (2003). *El mosquito Aedes aegypti y el dengue en M6xico*. M6xico: Bayer Environmental Science.
- Tsetsarkin, K., Chen, R., Sherman, M. & Weaver, S. (2011). Chikungunya virus: evolution and genetic determinants of emergence. *Current Opinion Virology*, 1(4), 310-317. doi: 10.1016/j.coviro.2011.07.004
- Unicef y Ministerio de Salud de la provincia de Buenos Aires. (2016). Participaci6n social en la prevenci6n del Dengue, Zika y Chikungunya. Recuperado de: https://www.unicef.org/argentina/spanish/salud_MANUAL_DENGUE_A5-Version2016_web.pdf
- Valero, N. (2014). Virus Chikungunya y Dengue: Dos virus para un mismo vector. *Revista KAMERA*, 42(2), 87 - 88.
- Vazeille, M., Moutaillier, S., Coudrier, D., Rousseaux, C., Khun, H., Huerre, M.,... & Failloux, A. (2007). Two Chikungunya isolates from the outbreak of La Reunion (Indian Ocean) exhibit different patterns of infection in the mosquitos, *Aedes albopictus*. *Plos One*, 2(11), 1-9.

- Vélez, I., Quiñones, M., Suárez, M., Olano, V., Murcia, L., Correa, E.,... & Morales, A. (1998). Presencia de *Aedes albopictus* en Leticia, Amazonas, Colombia. *Revista Biomédica*, 18(3), 192-98.
- Vergara, M. (2017). *La fiebre Chikungunya una enfermedad emergente en los países desarrollados*. Sevilla, España: Universidad de Sevilla.
- Visentin, G. & Liu, C. (2007). Drug-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am*;21,685-696.
- Weaver, S. y Lecuit, M. (2015). Chikungunya Virus and the Global Spread of a Mosquito-Borne Disease. *New England Journal of Medicine*; 37, 1231-1239.
- Ziegler, S., Lu, L., Travassos, A., Xiao, S., & Tesh, R. (2008). An animal model for studying the pathogenesis of Chikungunya virus infection. *American Journal Tropical Medicine an Hygiene*, 79(1), 133-139.
- Zuluaga, M. y Venegas, D. (2016). El virus Chikungunya en Colombia: aspectos clínicos y epidemiológicos y revisión literaria. *Latreia*, 29(1), 65-74.

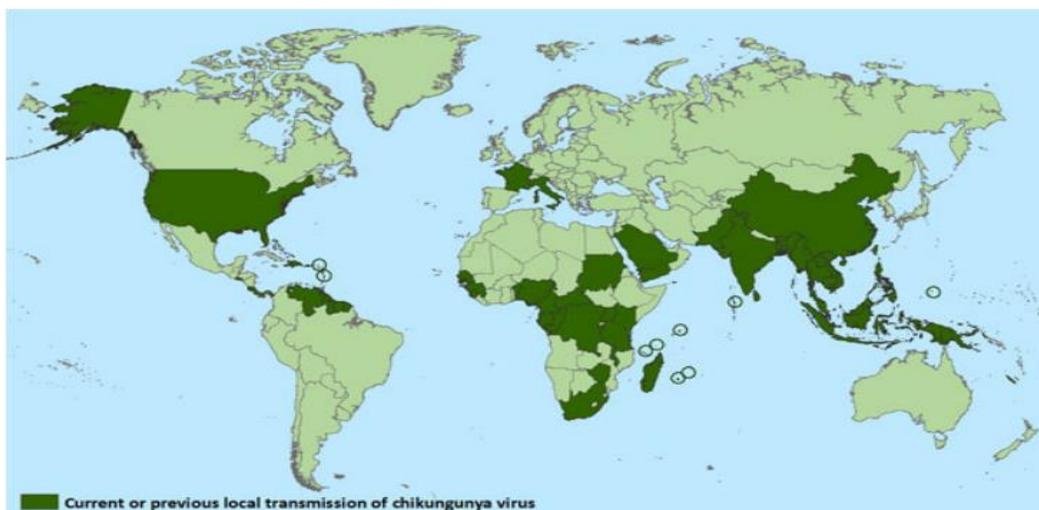
XIII. ANEXOS

Anexo 1. Ciclo de replicación de los *Alphavirus*



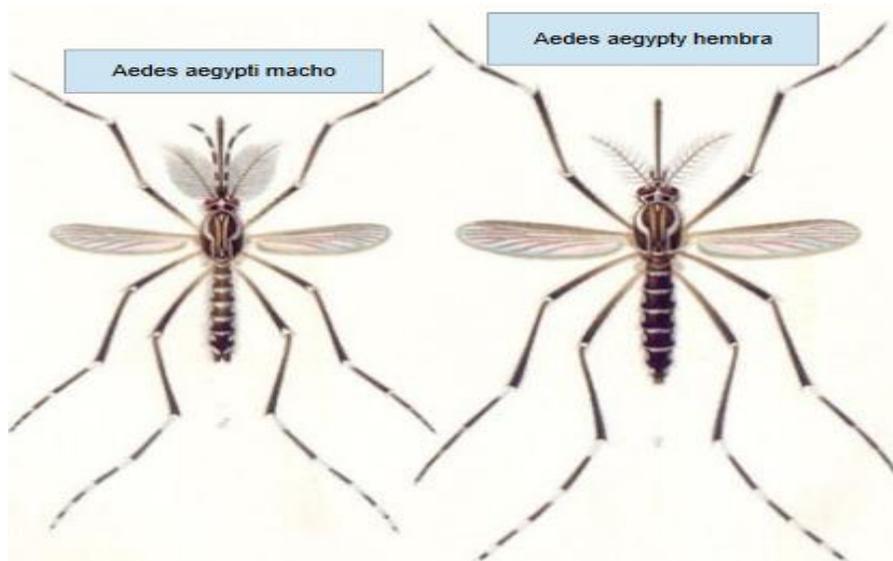
Fuente: Ochoa, M., De León, B., Rodríguez, G. y Gómez, D. (2014). Chikungunya virus: ¿What do we know about this Arbovirus infection? *Revista Ciencias Biomédicas*, 5(2), 317–328.

Anexo 2. Reporte de casos de fiebre Chikungunya a nivel mundial



Fuente: Instituto de salud pública Ministerio de salud. (2014). *Boletín de laboratorio y vigilancia al día: Virus Chikungunya* (17). Recuperado de: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/documento/2014/10/VirusChikungunya-26092014A.pdf>

Anexo 3. Morfología adulta macho y hembra de *Aedes aegypti*



Fuente: Salud escolar y Consejo de Educación Inicial Primaria. (2016). *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*: Transmisores de dengue, zika, Chikungunya y fiebre amarilla. *Consejo de Educación inicial y Primaria*, 6pp-62pp.

Anexo 4. Diferencias morfológicas de los mosquitos *A. albopictus* y *A. aegypti* en su etapa adulta

Figura A

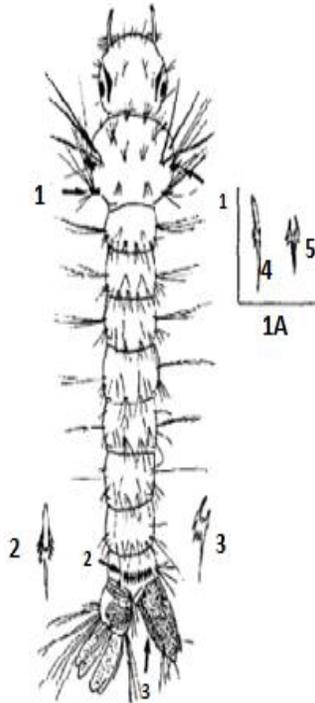


Figura B

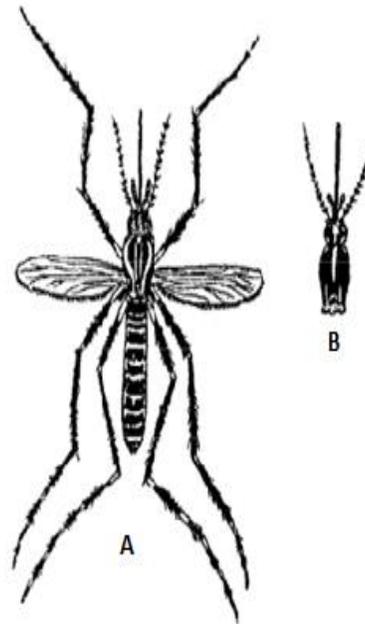


Figura A.

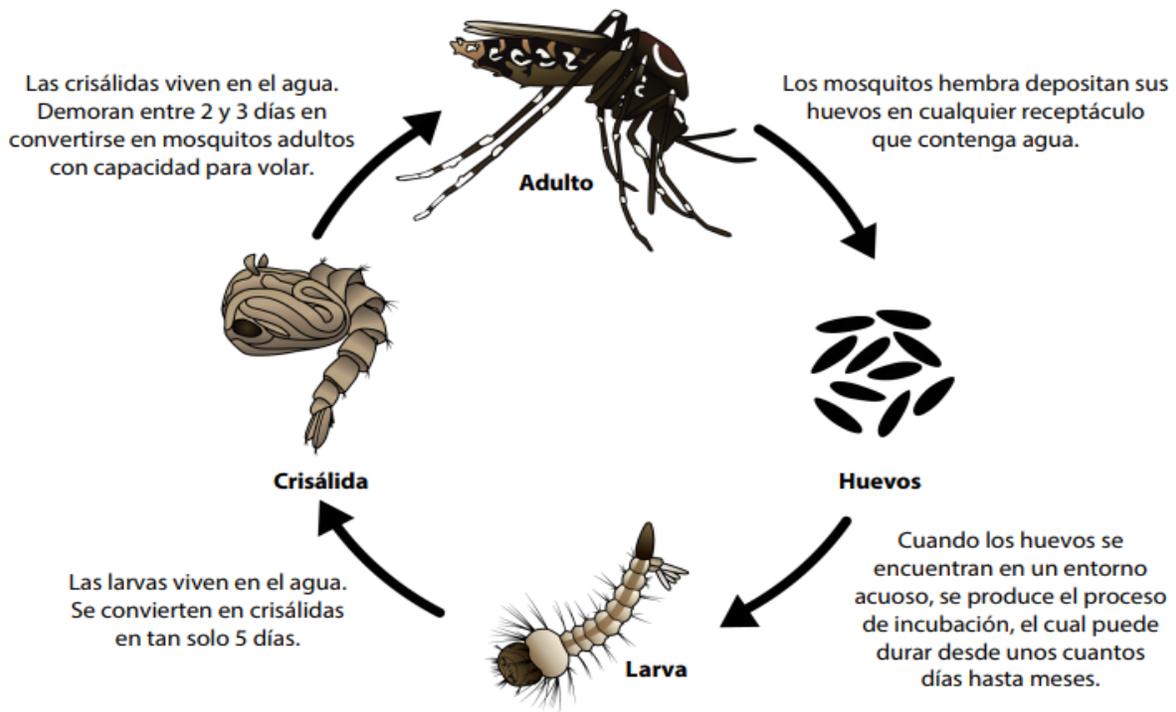
Aedes aegypti, 1. Espículas latero-torácicas fuertes y quitinizadas, 2. Posición, distribución y estructura de las escamas del octavo segmento abdominal. 3. Posición, distribución y estructuras de escamas del pectén. 1.A. 4, escama del octavo segmento y 5 escama del pecten de *Aedes albopictus*.

Figura B.

A) *Aedes aegypti*, adulto hembra (detalle de escamas blancas en lira en el dorso torácico), B) detalle de cabeza y tórax de *A. albopictus* (detalle de escamas blancas en línea media del dorso torácico).

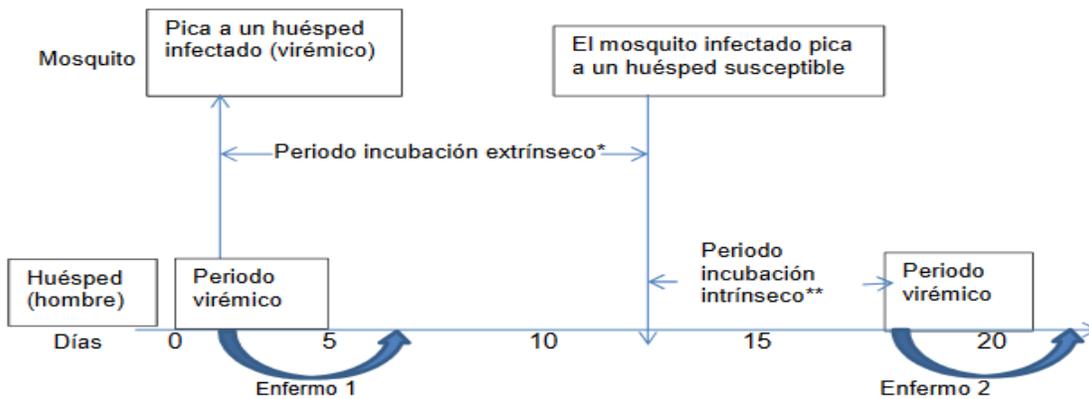
Fuente: Salvatella, R. (1996). *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* (Diptera, Culicidae) y su papel como vectores en las Américas. La situación de Uruguay. *Revista Médica Uruguay*, 12, 28-36

Anexo 5. Ciclo vital de mosquitos *Aedes*.



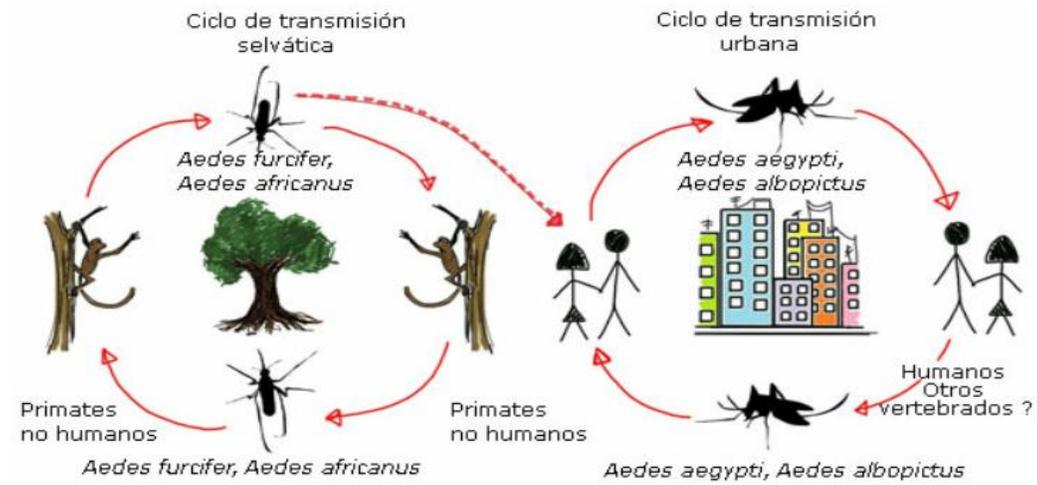
Fuente: Center for Disease Control and Prevention. (2014). *Mosquito life cycle: Aedes aegypti*. Atlanta: Department of Health & Human Services.

Anexo 6. Períodos de incubación extrínseco e intrínseco del Virus Chikungunya.



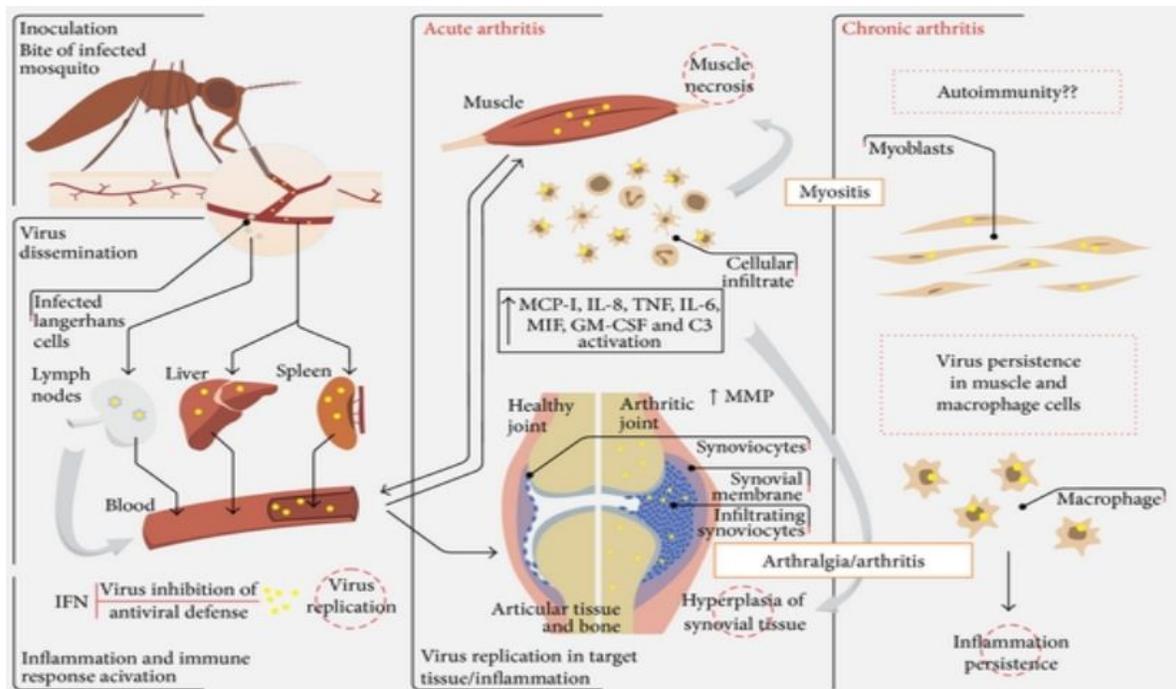
Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (2016). *Plan nacional de preparación y respuesta frente a enfermedades transmitidas por vectores: Parte I: Dengue, Chikungunya y Zika*. Recuperado de: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/DocsZika/Plan_Nac_enf_vectores_20160720.pdf

Anexo 7. Ciclos de transmisión y agentes vectoriales



Fuente: Martínez, L. & Torrado, Y. (2015). Fiebre Chikungunya. *Revista Cubana Medica*, 54(1). Recuperado de: bvs.sld.cu/revistas/med/vol_54_1_15/med08115.htm

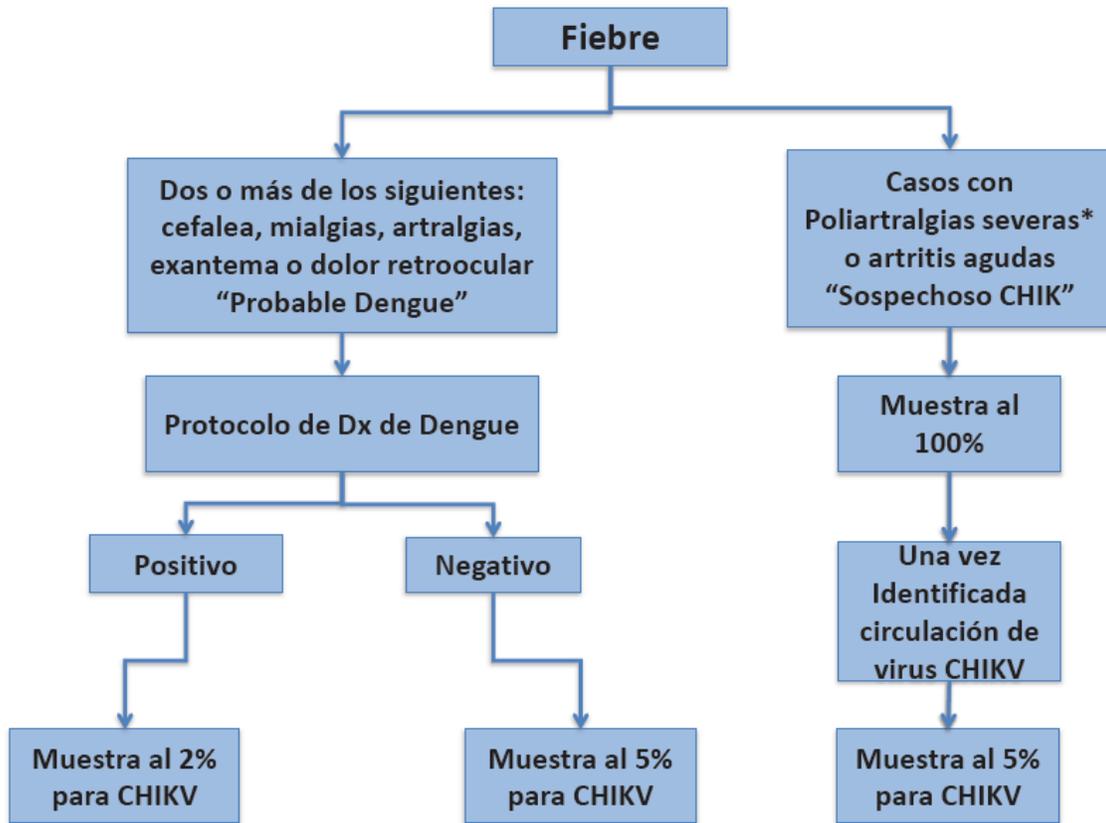
Anexo 8. Patogenia del virus Chikungunya.



Fuente: Assunção, I., Cruz, C. y Da Poian, A. (2013). Molecular mechanisms involved in the pathogenesis of Alphavirus-induced arthritis. *BioMed Research International*, 2013, 1-11. doi:10.1155/2013/973516

CHIKV: virus chikungunya. **Dx:** diagnóstico

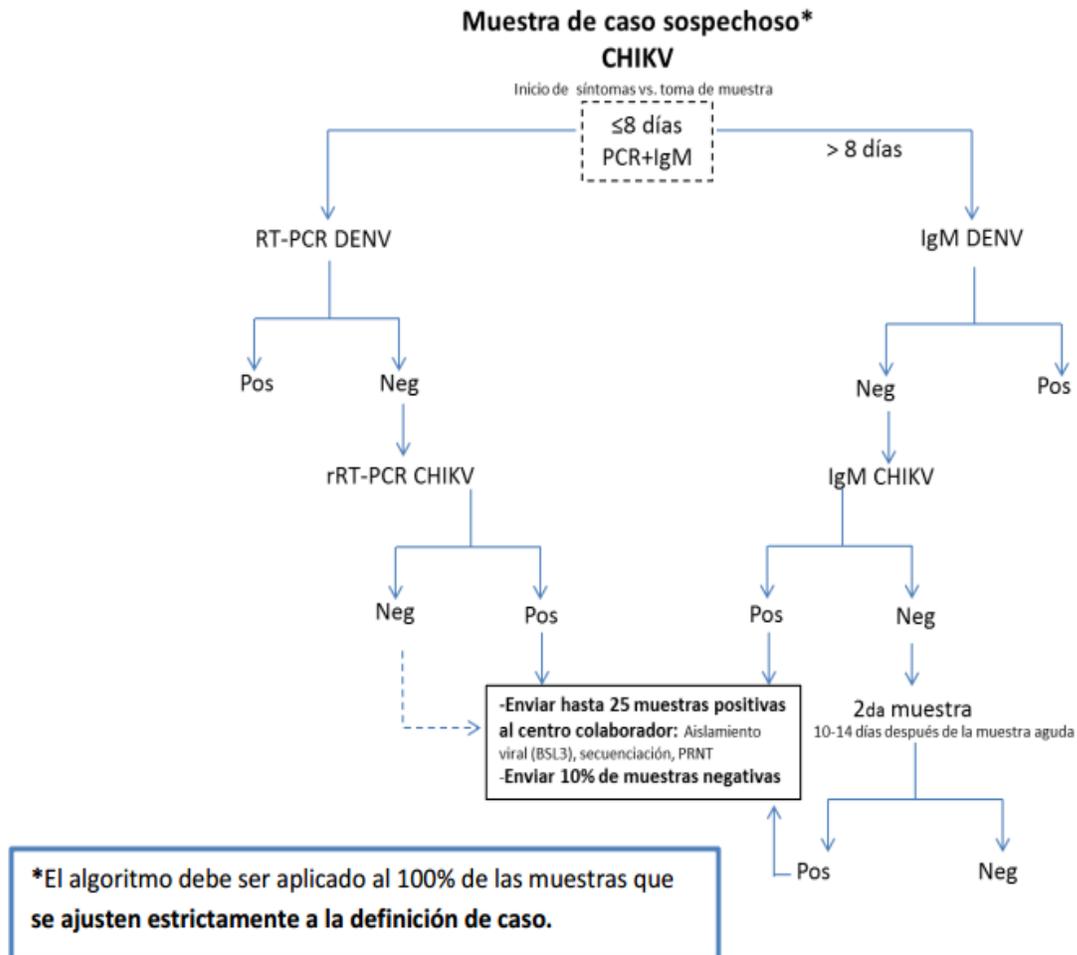
Anexo 9. Algoritmo para la vigilancia epidemiológica



* Incapacitantes

Fuente: Dirección General de Epidemiología. (2014). *Lineamientos para la Vigilancia Epidemiológica y Diagnóstico por Laboratorio de Fiebre Chikungunya*. México: Secretaría de Salud.

Anexo 10. Algoritmo para detección de Chikungunya

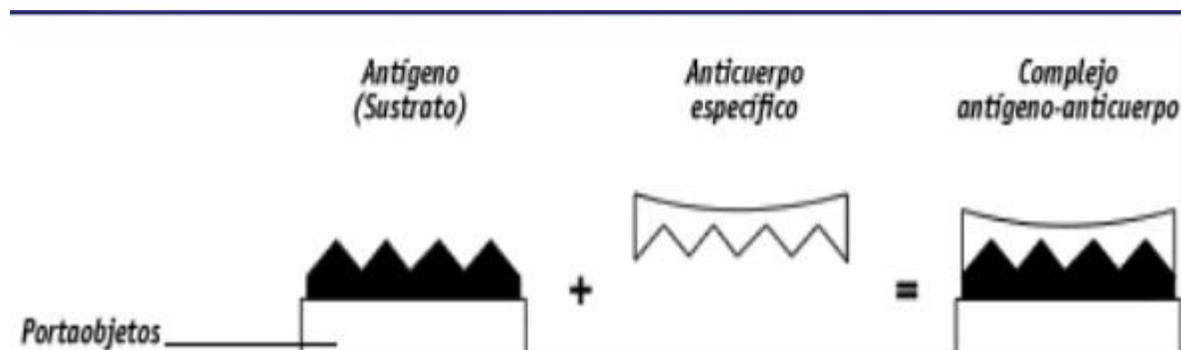


Nota: **CHIKV:** virus chikungunya; **RT-PCR:** reacción en cadena de polimerasa de transcriptasa reversa del virus del dengue; **Pos:** positivo; **Neg:** negativo; **IgM DENV:** inmunoglobulina M para el virus del dengue; **IgM CHIKV:** inmunoglobulina M para el virus de chikungunya.

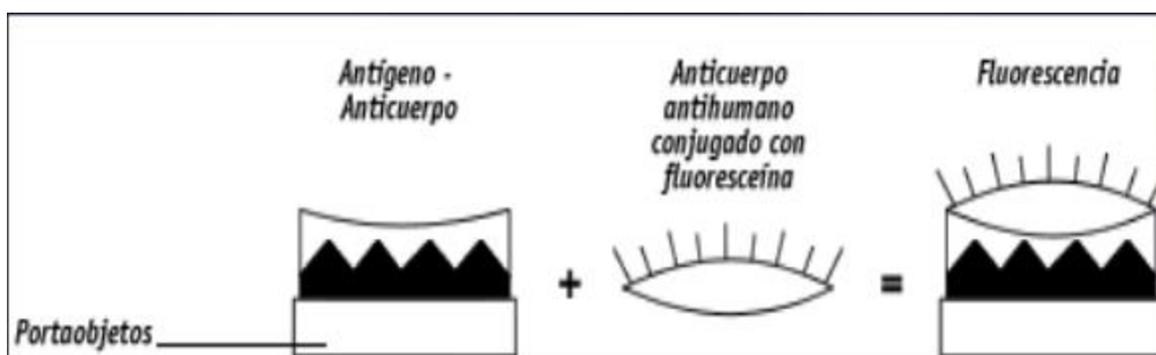
Fuente: Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud. (s.f). *Vigilancia de CHIKV en las Américas: Detección y diagnóstico por laboratorio.* Recuperado de: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=23979&Itemid=270&lang=es

Anexo 11. Proceso de Inmunofluorescencia indirecta

Primera etapa



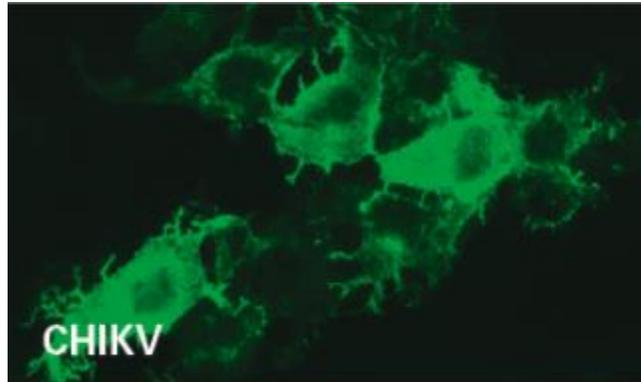
Segunda etapa



Fuente: Pérez, L., Álvarez, Y. y Avellana, A. (2010). Inmunofluorescencia directa e indirecta. Colombia. Recuperado de: http://exa.unne.edu.ar/bioquimica/inmunoclinica/documentos/Laboratorio_TPN8.pdf

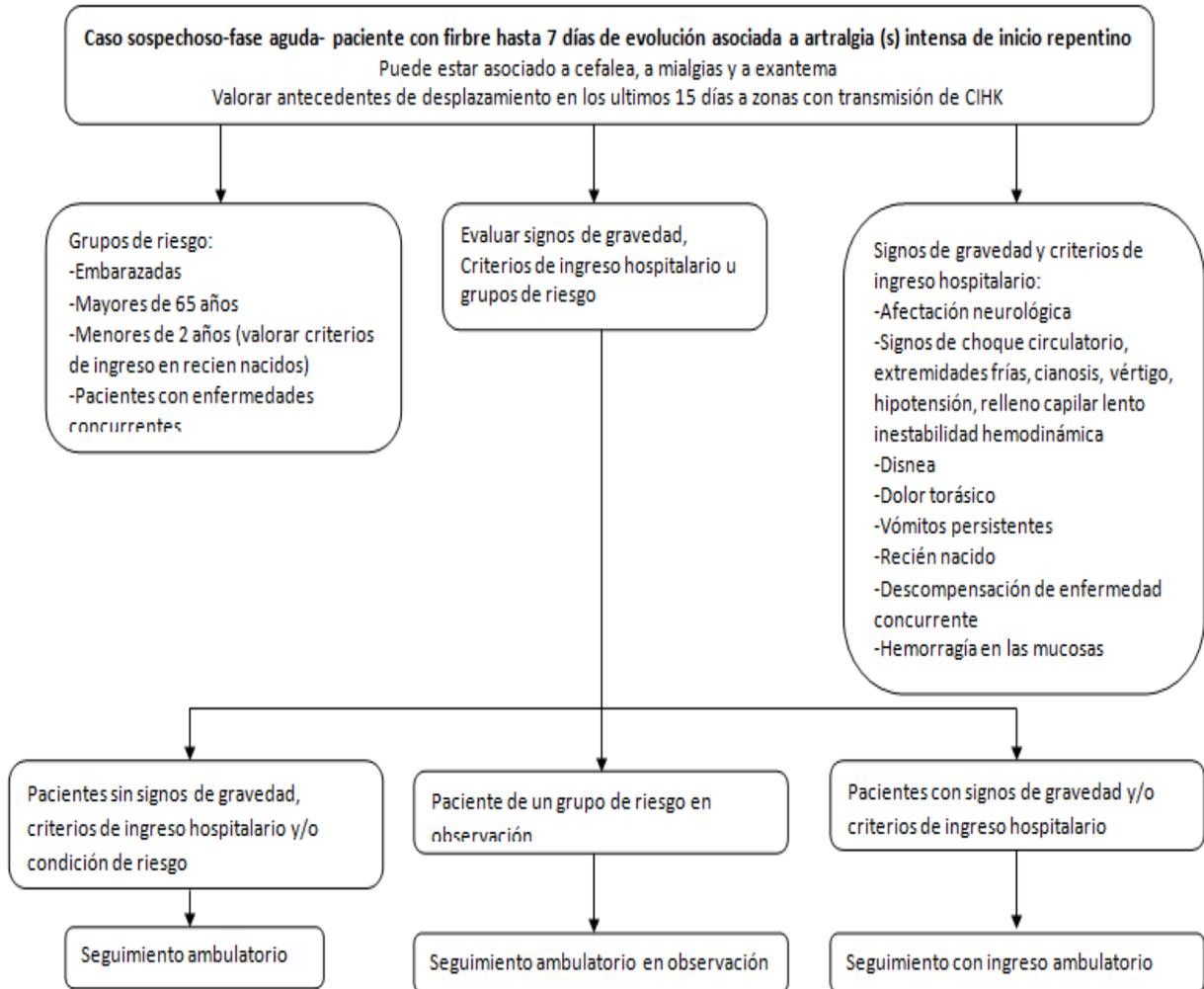
Se muestra cómo se lleva a cabo la formación del complejo antígeno-anticuerpo (sustrato con la muestra del paciente), para luego agregar la molécula marcada con el fluorocromo.

Anexo 12. Perfil de células infectadas por virus Chikungunya



Fuente: Euroimmun. (s.f.). Los primeros ensayos serológicos específicos en el mundo: Diagnostico serologico de infecciones por Zika virus. Recuperado de: <http://www.zika-diagnostics.com/fileadmin/zika/es/>
Resultado positivo a la infección por el virus Chikungunya.

Anexo 13. Clasificación del riesgo y tratamiento del paciente con chikungunya



Fuente: Santana, E. y Figueiredo, S. (2017). Chikungunya: Lo que hay que saber sobre el virus y sobre el tratamiento de la enfermedad. *Messcape*.

Anexo 14. Ficha epidemiológica

Código: _____



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia
Escuela de Química Biológica
FICHA EPIDEMIOLÓGICA



CARACTERIZACIÓN HEMATOLOGICA DE PACIENTES CON
CHIKUNGUNYA

1. DATOS DE IDENTIFICACIÓN

Nombre completo: _____

Etnia: _____ Sexo: _____ Edad: _____ Ocupación: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____

3. DATOS CLÍNICOS

Fecha de inicio síntomas: _____

Días con síntomas: _____

Fecha de primera consulta: _____

Fecha Hospitalización: _____

Medicamento:

Sí No

Cuál (es): _____

Está embarazada:

Si No

Tiempo gestación: _____

2. FACTORES DE RIESGO

Viajó en los últimos 15 días: Si No

¿A dónde?: _____

Hay personas con los mismos síntomas
en su casa: Si No

Almacena agua en pilas, toneles u otro
recipiente: Si No

Recibió transfusión sanguínea en los
últimos 15 días: Si No

Ubicación de vivienda (urbana, rural,
ambas): _____

Vivienda cerca de cementerio, ríos,
llanteras, chatarrera: Si No

¿Cuál?: _____

4. SINTOMATOLOGÍA

Fiebre:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Manifestación neurológica:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
			Especifique:		
Dolor de cabeza:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Heces negras:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Cansancio general:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Conjuntivitis:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Dolor detrás de los ojos:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Manchas rojas en la piel sin razón aparente:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Falta de apetito:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Dolor muscular:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Vómitos:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Piel fría:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Sudoración:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Sangrado nasal:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Dolor abdominal:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Inflamación dolor articular:		
Exantema maculopapular (Rash):				Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
Hemorragia	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Otra:		
Especifique:					

5. PRUEBA PREVIA

Si

No

Resultado: _____

Anexo 15. Ficha de Resultado Hematológico

Código: _____



Universidad de San Carlos de Guatemala
 Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia
 Escuela de Química Biológica
FICHA DE RESULTADO HEMÁTICO



**CARACTERIZACIÓN HEMATOLÓGICA DE PACIENTES CON
 CHIKUNGUNYA**

1. DATOS DE IDENTIFICACIÓN			
Nombre completo: _____			
Sexo: _____ Fecha: _____ Hora: _____			

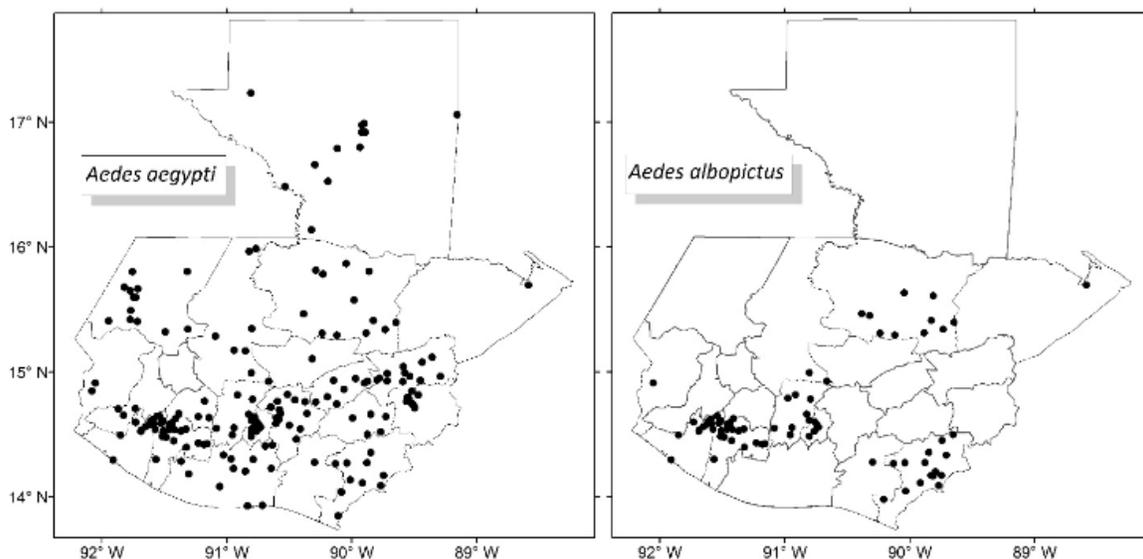
11. Serie Eritrocitaria			
	Unidad	Valor	Valores normales
Hemoglobina	g/dL		Mujeres: 12 - 16 Hombres: 14 - 18
Eritrocitos	x10⁶ células/mm³		Mujeres: 4.0 - 5.0 Hombres: 4.5 - 5.5
Velocidad de sedimentación:	mm/H		Mujeres: 0 - 10 Hombres: 0 - 5
Hematocrito	%		Mujeres: 42 ± 5 Hombres: 47 ± 5
Índices Eritrocitarios			
Índice	Unidad	Valor	Valores normales
VCM	fL		80-100
HCM	Pg		27-33
CHCM	g/dL		33-36
12. Serie Leucocitaria			
	Unidad	Valor	Valores normales
Leucocitos	x10³ células/mm³		5.0 - 10.0

Neutrófilos	%		55 - 65
Linfocitos	%		25 - 35
Eosinófilos	%		0.5 - 4
Monocitos	%		4 - 8
Basófilos	%		0 - 0.5
13. Serie Plaquetaria			
	Unidad	Valor	Valores normales
Plaquetas	x10³células/mm³		150 - 500
14. Recuento Especial			
	Unidad	Valor	Valores normales
Eosinófilos	Células/mm		0 - 500
Reticulocitos	%		0.50 - 2.20

15. Cambio hematológico observado:

16. Descripción de resultado:

Anexo 16. Localización demográfica de *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* en Guatemala



Fuente: Dávila, M. (2018). *Distribución de Aedes aegypti y Aedes albopictus en Guatemala, 2016*. (Tesis de Licenciatura). Guatemala, USAC.

Anexo 17. Rango de tolerancia a condiciones de temperatura y precipitación y elevación para *A. aegypti* y *A. albopictus* según localización de los reportes de cada especie

Vector	Precipitación mensual (mm)	Temperatura Máxima (°C)	Temperatura Mínima (°C)	Elevación (msnm)
<i>A. aegypti</i>	1 – 695	32.3 – 34.8	5.7 – 10.7	7 – 2054
<i>A. albopictus</i>	0 – 695	27.3 – 29.8	8.1 – 24.7	10 – 2301

Fuente: Lepe, M., Dávila, M., Canet, M., López, Y., Flores, E., Dávila, A. y Escobar, L. (2017). Distribución de *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* en Guatemala 2016. *Ciencia, Tecnología y Salud*, 4(1), 1-11.

Anexo 18. Comparación de las características clínicas de la fiebre Chikungunya y la fiebre del dengue

Características clínicas	Virus Chikungunya	Virus Dengue
Fiebre (temperatura >38.9°C)	+++	++
Mialgia	+	++
Artralgia	+++	+/-
Cefalea	++	++ ^a
Exantema	++	+
Hemorragia	+/-	++
Shock	-	+/-
Leucopenia	++	+++
Neutropenia	+	+++
Linfopenia	+++	++
Trombocitopenia	+	+++

Nota: Las frecuencias medias de los síntomas se determinaron a partir de estudios donde las 2 enfermedades se compararon directamente entre los pacientes que buscaban atención. Los símbolos indican el porcentaje de pacientes que exhiben en cada característica: +++, 70% - 100% de pacientes, ++ 40% -69%, +, 10% -39%; +/- , <10%, -, 0%. a: el dolor de cabeza era a menudo retroorbital.

Fuente: Staples, J., Breiman, R. & Powers A. (2009). Chikungunya Fever: An Epidemiological Review of a Re-Emerging Infectious Disease. *Clinical Infectious Diseases*. 49(6), 942–948.

MEP. Lourdes Andrea Pavón Morales

Autora

Br. Olga Judith Reyes Conde

Autora

M.A. Isabel Cristina Gaitán Fernández

Asesora

Lic. Eliseo Josué Albanés Gómez

Asesor

Licda. Carmen María Ozaeta Gordillo

Co-asesora

Licda. Claudia Mata Asifuina

Revisora

MSc. Osberth Morales Esquivel

Director

Escuela de Química Biológica

M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto

Decano

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia