



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA



SECRETARIA DE SALUD

SUBSECRETARIA DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN A LA SALUD

DIRECCIÓN GENERAL ADJUNTA DE EPIDEMIOLOGÍA

**“BUSQUEDA INTENCIONADA DE INFECCIÓN POR VIRUS CHIKUNGUNYA
EN MEXICO.”**

TESIS

Que para obtener el Grado como Especialista Médico en Epidemiología

PRESENTA

Dra. Ana Carolina Robles Bustamante

DIRECTOR

Dr. Hugo López- Gatell Ramírez

México D.F., Agosto 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

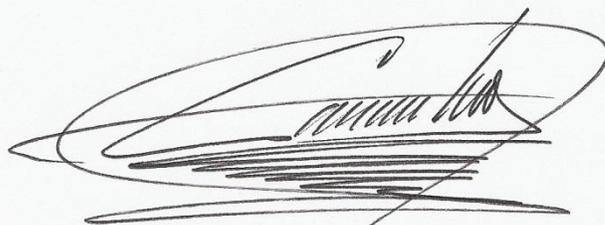
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

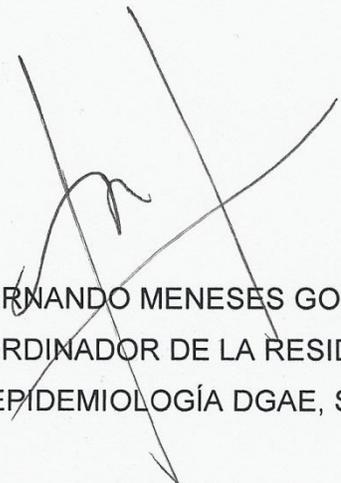
Título: "BÚSQUEDA INTENCIONADA DE INFECCIÓN POR VIRUS CHIKUNGUNYA
EN MÉXICO."

Alumna: DRA. ANA CAROLINA ROBLES BUSTAMANTE

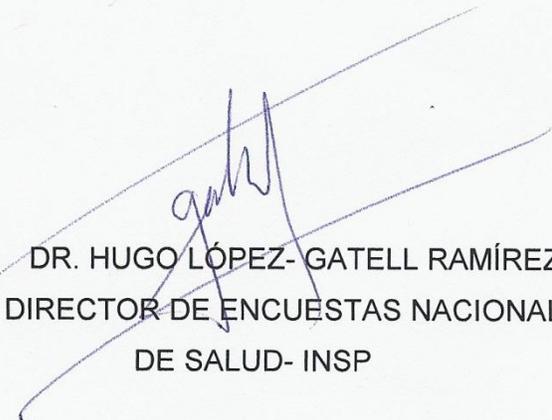
LA TESIS PRESENTADA ES LIBERADA



DR. CUITLÁHUAC RUIZ MATUS
DIRECTOR GENERAL ADJUNTO DE EPIDEMIOLOGÍA



DR. FERNANDO MENESES GONZALEZ
COORDINADOR DE LA RESIDENCIA
EN EPIDEMIOLOGÍA DGAE, SSA.



DR. HUGO LÓPEZ-GATELL RAMÍREZ
DIRECTOR DE ENCUESTAS NACIONALES
DE SALUD- INSP

México D.F., Agosto 2012

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Por permitirme alcanzar una meta más en la vida.

A MI FAMILIA:

Por todo su amor y por ser mi motor para seguir adelante.

A MI DIRECTOR DE TESIS:

Por brindarme su tiempo, conocimientos y apoyo tanto en esta tesis como en mi formación.

A MI ASESOR DE TESIS:

Quién junto con su equipo del laboratorio de arbovirus hizo posible esta tesis.

A MIS PROFESORES:

Quienes colaboraron con sus valiosos conocimientos en esta tesis y en mi formación.

RESUMEN

La fiebre chikungunya (CHIK) es una arbovirosis transmitida por mosquitos las mismas especies del genero *Aedes* involucradas en la transmisión del virus dengue. Desde el año 2004, ha expandido su distribución geográfica, provocando epidemias sostenidas de magnitud sin precedentes en Asia y África; la amplia distribución de vectores competentes, sumada a la falta de exposición de la población al virus chikungunya (CHIKV), representa un alto riesgo de introducción y diseminación de este virus en nuestro país.

El presente estudio tiene el objetivo de identificar la circulación del virus chikungunya, y a partir de ello seguir una línea de investigación con el fin de implementar mas y mejores conocimientos sobre esta amenaza y así llevar a cabo una vigilancia epidemiológica que permita brindar información oportuna para promover la prevención, detección y mitigación de la diseminación de la enfermedad en nuestro país.

Se analizaron 678 alícuotas de los laboratorios estatales de salud pública de Oaxaca, Colima, Nuevo León, Guerrero, Morelos, Yucatán y Quintana Roo, obtenidas de casos probables de fiebre por dengue y negativos a todas las técnicas del algoritmo por laboratorio. Estos estados fueron seleccionados con base en la incidencia de casos probables de dengue registrada en los últimos cinco años, el índice de positividad que registraron en base los registros electrónicos del sistema de vigilancia epidemiológica de dengue (plataforma dengue) en 2011 y la incidencia de casos probables de dengue que resultan negativos por laboratorio.

No se halló prevalencia de anticuerpos IgM ni presencia del virus, mediante la prueba de ELISA y RT-PCR respectivamente. Estos resultados demuestran que no existe prevalencia de infección por virus chikungunya; sin embargo, el riesgo de introducción es alto debido a importación por viajes, presencia de vectores competentes y población susceptible; y considerando el impacto que tendría su introducción y diseminación, se recomienda implementar nuevas estrategias de búsqueda y de un sistema de vigilancia que detecte de manera oportuna la introducción del virus a nuestro país.

INDICE

Introducción.....	1
Marco Teórico.....	2
Dinámica de Transmisión.....	5
Cuadro Clínico.....	5
Diagnóstico Diferencial.....	8
Laboratorio.....	8
Tratamiento.....	9
Medidas de Prevención.....	10
Planteamiento del problema.....	11
Justificación.....	12
Objetivos.....	13
Material y Métodos.....	14
Definición Operacional de las Variables.....	14
Conducción de la Investigación.....	15
Criterios de Inclusión y Exclusión.....	17
Análisis Estadístico.....	17
Recursos Materiales y Financieros.....	18
Consideraciones éticas.....	19
Resultados.....	20
Conclusiones.....	22
Discusión.....	23
Referencias.....	24

INTRODUCCIÓN

La fiebre chikungunya (CHIK) es una arbovirosis transmitida por mosquitos del género *Aedes* y causada por un alfavirus, el virus chikungunya (CHIKV). Esta enfermedad se transmite principalmente por mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, las mismas especies involucradas en la transmisión de virus dengue.

Desde el año 2004, CHIKV ha expandido su distribución geográfica mundial, provocando epidemias sostenidas de magnitud sin precedentes en Asia y África. Si bien algunas zonas de Asia y África se consideran endémicas para esta enfermedad, el virus produjo brotes en muchos territorios nuevos de las islas del Océano Índico y en Italia.^{1,2} Esta reciente reemergencia de CHIKV ha aumentado la preocupación y el interés respecto al impacto de este virus sobre la salud pública mundial.

Aunque en algunos países de Sudamérica a partir del año 2011 se comenzó a realizar búsqueda intencionada, hasta el momento no se ha demostrado transmisión autóctona del CHIKV en el continente americano, también debido a que la mayoría de los países no realizan búsqueda de este virus como diagnóstico diferencial de casos probables de fiebre por dengue. Sin embargo, debido a la amplia distribución de vectores competentes, sumada a la falta de exposición CHIKV de la población, el riesgo de introducción y diseminación del virus es muy alto en nuestro país.

Actualmente en México, el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE), cuenta con los insumos y las técnicas validadas para realizar el diagnóstico serológico y molecular. En 2010, el InDRE recibió una capacitación por parte de los "Centers for Disease Control and Prevention-Dengue Branch" de San Juan Puerto Rico, para la implementación inmediata de la metodología en sus instalaciones y llevar a cabo la vigilancia epidemiológica de esta enfermedad.

El presente estudio tiene el objetivo de identificar la circulación del virus chikungunya, y a partir de ello seguir una línea de investigación con el fin de implementar más y mejores conocimientos sobre esta amenaza y así llevar a cabo una vigilancia epidemiológica que permita brindar información oportuna para promover la prevención, detección y mitigación de la diseminación de la enfermedad en nuestro país.

MARCO TEÓRICO

El virus chikungunya (CHIKV) es un virus ARN que pertenece al género *Alfavirus* de la familia *Togaviridae*. El nombre chikungunya deriva de una palabra en Makonde, el idioma que habla el grupo étnico Makonde que vive en el sudeste de Tanzania y el norte de Mozambique. Significa a grandes rasgos “aquel que se encorva” y describe la apariencia inclinada de las personas que padecen la característica y dolorosa artralgia.³

Antecedentes

Alrededor de 1770 se reportaron epidemias de fiebre, exantema y artritis semejantes a fiebre chikungunya (CHIK). Sin embargo, el virus no se aisló de mosquitos ni de suero humano hasta que ocurrió una epidemia en Tanzania en 1952–1953.² Posteriormente ocurrieron brotes en África y Asia que afectaron principalmente a comunidades pequeñas o rurales. Sin embargo, en Asia se aislaron cepas de CHIKV durante grandes brotes urbanos en Bangkok, Tailandia en la década de 1960, y en Calcuta y Vellore, India durante las décadas de 1960 y 1970.^{4,5}

Luego de la identificación inicial del CHIKV, continuaron ocurriendo brotes esporádicos, pero se reportó poca actividad después de mediados de los años ochenta. No obstante, en 2004, un brote originado en la costa de Kenia se diseminó durante los dos años siguientes a Comoros, La Reunión y muchas otras islas del Océano Índico. Se estima que ocurrieron 500,000 casos desde la primavera de 2004 hasta el verano de 2006.⁶

La epidemia se propagó desde las islas del Océano Índico hasta la India, donde ocurrieron grandes brotes en 2006. Una vez introducido, el CHIKV se diseminó a 17 de los 28 estados de la India, infectando a más de 139 millones de personas antes de que terminara el año. El brote en la India continuó hasta 2010, con la aparición de nuevos casos en áreas no afectadas durante la fase inicial de la epidemia. Los brotes también se diseminaron desde la India hasta las islas Andamán y Nicobar, Sri Lanka, las Maldivas, Singapur, Malasia e Indonesia a través de viajeros que se encontraban en la fase virémica⁷.

La preocupación por la propagación del CHIKV alcanzó su punto máximo en el año 2007, cuando se detectó que el virus se estaba diseminando de forma autóctona en el norte de Italia, luego de ser introducido por un viajero virémico que regresaba de la India.^{11,12} Las tasas de ataque en las

comunidades afectadas por las recientes epidemias oscilan entre 38%–63% y en muchos de estos países se siguen reportando casos, aunque a niveles reducidos. Durante el año 2010, el virus continuó causando enfermedad en la India, Indonesia, Myanmar, Tailandia, las Maldivas y resurgió en la isla de La Reunión. En 2010 también se identificaron casos importados en Taiwán, Francia y los Estados Unidos. Estos casos se presentaron en viajeros virémicos que retornaban de Indonesia, La Reunión y la India, respectivamente.⁸

Durante los brotes recientes, se encontraron individuos virémicos con CHIKV en el Caribe (Martinica), los Estados Unidos y la Guayana Francesa.⁹ Todos estos casos habían regresado de áreas con transmisión endémica o epidémica de CHIKV, por tanto, no se produjeron por transmisión autóctona. Sin embargo, estas áreas tienen mosquitos que son vectores competentes, así como huéspedes susceptibles no expuestos previamente; por consiguiente, pudieron haber mantenido la transmisión endémica del CHIKV en las Américas.

Tanto el dengue como la fiebre Chikungunya son enfermedades virales que se transmiten a los seres humanos por picaduras de mosquitos y clínicamente con similar sintomatología. Aun cuando resultan rara vez mortales, estas dos enfermedades son actualmente consideradas como importantes problemas de salud pública en Asia, Sudamérica y África, y representan un riesgo mundial.⁷

Dengue, Fiebre Amarilla y Chikungunya son actualmente las tres arbovirosis con mayor impacto en la población humana. Este hecho no es casual, pues son de las pocas arbovirosis en que el humano es un huésped amplificador eficaz, es decir, capaz de infectar a vectores en su entorno y generar brotes urbanos.¹⁰

Sus principales vectores son mosquitos del género *Aedes*, habitualmente *Aedes aegypti*, pero desde hace poco, otra especie, *Aedes albopictus*, se asocia con las epidemias. El «mosquito tigre» conquista rápidamente nuevos territorios, por medio de los huevecillos que pone a orillas de pequeños recipientes de agua: botellas rotas, latas de conserva, macetas, llantas usadas abandonadas, etc. Estos huevecillos se propagan a través de las actividades humanas y de los intercambios comerciales, aunque es originario de Asia, está actualmente presente en todos los continentes.¹³

Se ha estudiado la función que como vector principal tuvo *Aedes albopictus* en la epidemia de Gabón en el 2007, se capturaron varios miles de mosquitos de los géneros *Aedes*, *Culex*, *Anopheles* y *Mansonia* en torno a las viviendas en donde habían sido detectados casos de chikungunya y/o de dengue. Constituyeron entonces 20 grupos homogéneos de mosquitos, según la especie y el lugar de recolección. Cabe señalar que 7 grupos de *Aedes albopictus* resultaron positivos al chikungunya y 3 al dengue. Las demás especies resultaron negativas para ambos virus. Estos resultados sugieren por vez primera que *Aedes albopictus* podría transmitir de manera simultánea el chikungunya y el dengue.^{13,14}

Durante la epidemia, se recolectaron asimismo cerca de 800 muestras de sangre de enfermos. El 35% de los pacientes resultó positivo al chikungunya, el 7% al dengue y 8 pacientes estaban doblemente infectados por estos dos virus. Estos estudios son los primeros en detectar virus de chikungunya y dengue en Gabón. Además, es la primera epidemia simultánea de las dos enfermedades que se registra en el continente africano. Los científicos descubrieron asimismo que ciertos enfermos habían contraído simultáneamente ambos virus: es la primera vez que se observan casos de coinfección. El examen clínico de estos enfermos no reveló la agravación de las dos enfermedades y no identificó síntomas específicos.¹⁵

Estas epidemias fueron principalmente transmitidas por *Aedes albopictus*, en tanto que las anteriores fueron propagadas por *Aedes aegypti*. La mutación A226V parece por lo tanto ser característica de las cepas virales transmitidas por el mosquito tigre. El surgimiento de una misma mutación en diferentes regiones del mundo sugiere una adaptación al nuevo vector. *Aedes albopictus* ejerce probablemente una presión selectiva positiva en el virus del chikungunya. Este fenómeno de convergencia evolutiva es sumamente raro en la naturaleza.

Cabe señalar otro hecho sorprendente: la cepa Gabón 2007 es desde el punto de vista genético muy diferente de las demás cepas aisladas en África, lo que excluye la hipótesis de un ancestro común cercano. Por el contrario, la cepa Gabón 2007 del virus del dengue serotipo 2 pertenece a un grupo genómico que no contiene cepas asiáticas y australianas. La importación, antigua o reciente, de una cepa asiática del virus del dengue serotipo 2 parece ser la hipótesis más probable hasta ahora.¹⁶

Estas investigaciones aportan nuevos conocimientos sobre las dinámicas de transmisión del dengue y del chikungunya. Ofrecen principalmente nuevas perspectivas para la lucha antivectorial,

por ahora único medio de prevención contra las dos enfermedades. Por otra parte, la adaptación del virus de chikungunya al nuevo vector *Aedes albopictus* (mutación A226V) revela que cuando el humano interfiere con el ecosistema, las consecuencias pueden ser inesperadas.

Dinámica de la transmisión

Vectores

Existen dos vectores principales para el CHIKV: *Aedes aegypti* y *Ae. albopictus*. Ambas especies de mosquitos están ampliamente distribuidas en los trópicos y *Ae. albopictus* también está presente en latitudes más templadas. Dada la amplia distribución de estos vectores en las Américas, toda la Región es susceptible a la invasión y la diseminación del virus.



Fig.1. El mosquito *Aedes aegypti*, transmisor de la enfermedad

Reservorios

Los humanos son el reservorio principal del CHIKV durante los períodos epidémicos. En los períodos interepidémicos, diversos vertebrados han sido implicados como reservorios potenciales, incluyendo primates no humanos, roedores, aves y algunos mamíferos pequeños.

Períodos de incubación

Los mosquitos adquieren el virus a partir de un hospedero virémico. Después de un periodo promedio de incubación extrínseca de 10 días, el mosquito es capaz de transmitir el virus a un hospedero susceptible, como a un ser humano. En los humanos picados por un mosquito infectado, los síntomas de enfermedad aparecen generalmente después de un período de incubación intrínseca de tres a siete días (intervalo: 1–12 días)

Susceptibilidad e inmunidad

Todos los individuos no infectados previamente con el CHIKV (individuos inmunológicamente vírgenes) están en riesgo de adquirir la infección y desarrollar la enfermedad. Se cree que una vez expuestos al CHIKV, los individuos desarrollan inmunidad prolongada que los protege contra la reinfección.¹⁷

Cuadro Clínico

Después de la picadura de un mosquito infectado con CHIKV, la mayoría de los individuos presentarán síntomas tras un período de incubación de tres a siete días (intervalo: 1–12 días). Sin embargo, no todos los individuos infectados desarrollarán síntomas. Estudios serológicos indican que entre el 3% y el 28% de las personas con anticuerpos para el CHIKV tienen infecciones asintomáticas.^{17,18}

Los individuos con infección aguda por CHIKV, asintomáticos o con manifestaciones clínicas, pueden contribuir a la diseminación de la enfermedad si los vectores que transmiten el virus están presentes y activos en la misma zona. El CHIKV puede causar enfermedad aguda, subaguda y crónica. La enfermedad aguda generalmente se caracteriza por inicio súbito de fiebre alta (típicamente superior a 39°C) y dolor articular intenso. Otros signos y síntomas pueden incluir cefalea, dolor de espalda difuso, mialgias, náuseas, vómitos, poliartritis, exantema y conjuntivitis.¹⁸ La fase aguda dura entre 3 y 10 días.

Enfermedad Aguda

La fiebre generalmente dura entre unos días y una semana. Puede ser continua o intermitente, pero una disminución de la temperatura no se asocia a empeoramiento de los síntomas. Ocasionalmente, la fiebre puede acompañarse de bradicardia relativa.¹⁷

Los síntomas articulares generalmente son simétricos y ocurren con más frecuencia en manos y pies, pero también pueden afectar articulaciones más proximales. También se puede observar tumefacción, asociada con frecuencia a tenosinovitis, a menudo los pacientes están gravemente incapacitados por el dolor, la sensibilidad, la inflamación y la rigidez. Muchos pacientes no pueden realizar sus actividades habituales ni ir a trabajar, y con frecuencia están confinados al lecho debido a estos síntomas.

El exantema aparece generalmente entre dos a cinco días después del inicio de la fiebre en aproximadamente la mitad de los pacientes. Es típicamente maculopapular e incluye tronco y extremidades, aunque también puede afectar palmas, plantas y rostro. El exantema también puede presentarse como un eritema difuso que palidece con la presión. En los niños pequeños, las lesiones vesiculobulosas son las manifestaciones cutáneas más comunes.

No se observan hallazgos hematológicos patognomónicos significativos en las infecciones por CHIKV. Los hallazgos de laboratorio anormales pueden incluir ligera trombocitopenia ($>100.000/\text{mm}^3$), leucopenia y pruebas de función hepática elevadas. La velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva están generalmente elevadas.¹⁹

En raras ocasiones, pueden ocurrir formas graves de la enfermedad con manifestaciones atípicas (neurológicas, oculares, cardiovasculares, dermatológicas, renales y otros). Se considera que las muertes relacionadas con infección por CHIKV son raras. Sin embargo, se reportó un aumento en las tasas brutas de mortalidad durante las epidemias de 2004–2008 en la India y Mauricio.²⁰

Los adultos mayores son más propensos a experimentar enfermedad atípica grave y muerte. Los individuos >65 años presentaron una tasa de mortalidad 50 veces mayor a la de los adultos más jóvenes (<45 años).²¹ Lo cual puede deberse a que presentan con mayor frecuencia enfermedades concomitantes subyacentes o respuesta inmunológica disminuida.

Enfermedad Subaguda y Crónica.

Después de los primeros 10 días, la mayoría de los pacientes sentirá una mejoría en su estado general de salud y del dolor articular. Sin embargo, posteriormente pueden reaparecer los síntomas y algunos pacientes pueden presentar síntomas reumáticos como poliartritis distal, exacerbación del dolor en articulaciones y huesos previamente lesionados, y tenosinovitis hipertrófica subaguda en muñecas y tobillos. Estos síntomas son más comunes dos o tres meses después del inicio de la enfermedad. Algunos pacientes también pueden desarrollar trastornos vasculares periféricos transitorios, tales como el síndrome de Raynaud. Además de los síntomas físicos, la mayoría de los pacientes sufrirá síntomas depresivos, fatiga general y debilidad.²¹

La enfermedad crónica se caracteriza por la persistencia de síntomas por más de tres meses. La frecuencia con que los pacientes reportan síntomas persistentes varía sustancialmente según el estudio y el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el seguimiento. Estudios hechos en Sudáfrica reportan que 12%–18% de los pacientes tendrán síntomas persistentes a los 18 meses y hasta 2 a 3 años después.²²

El síntoma persistente más frecuente es la artralgia inflamatoria en las mismas articulaciones que se vieron afectadas durante la etapa aguda. Generalmente no hay cambios significativos en las pruebas de laboratorio ni en las radiografías de las áreas afectadas. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan artropatía/artritis destructiva, semejante a la artritis reumatoidea o psoriásica.^{23,24} Otros síntomas o molestias durante la fase crónica pueden incluir fatiga y depresión. Los factores de riesgo para la persistencia de los síntomas son la edad avanzada (>65 años), los trastornos articulares preexistentes y la enfermedad aguda más grave.

Diagnóstico Diferencial

La CHIK puede presentarse de forma atípica o puede coexistir con otras enfermedades infecciosas como el dengue o la malaria. Las enfermedades a ser consideradas en el diagnóstico diferencial pueden variar en relación a algunas características epidemiológicas relevantes, tales como el lugar de residencia, antecedentes de viajes y exposición.

Se debe distinguir la CHIK del dengue, que puede tener una evolución más tórpida, ocasionando inclusive la muerte. Ambas enfermedades pueden ocurrir al mismo tiempo en un mismo paciente.¹⁵ Observaciones realizadas durante brotes previos en Tailandia y la India, revelan las características principales que distinguen la CHIK del dengue. En la CHIK rara vez se observan choque o hemorragia grave; el inicio es más agudo y la duración de la fiebre es mucho menor. En la CHIK el exantema maculopapular también es más frecuente que en el dengue. Si bien en ambas enfermedades los pacientes pueden padecer dolor corporal difuso, el dolor es mucho más intenso y localizado en las articulaciones y tendones en la CHIK que en el dengue.

Otros diagnósticos diferenciales a descartar son: malaria, leptospirosis, otras infecciones por alfavirus como virus Mayaro, Ross River, Barmah Forest, O'nyong nyong y Sindbis, artritis post-infección (incluyendo fiebre reumática) y artritis reumatoidea juvenil.^{1, 25}

Laboratorio

Durante la introducción inicial del CHIKV en una nueva región, se deben realizar pruebas exhaustivas para confirmar que el CHIKV es el agente etiológico. Una vez identificado el CHIKV se puede considerar limitar las pruebas dependiendo de la capacidad del laboratorio y de la situación epidemiológica.²⁵

Los siguientes resultados confirmarían una infección reciente por CHIKV:

- Aislamiento e identificación viral en línea celular, mediante inmunofluorescencia.
- Amplificación de material genético mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-qPCR).
- Análisis nucleótido mediante secuenciación.
- Detección de anticuerpos IgM específicos contra CHIKV mediante MAC-ELISA, seguido de la demostración de los anticuerpos específicos por neutralización por reducción en placa (PRNT) con virus del serogrupo SFV.
- Demostración de seroconversión (detección de IgG) o incremento de cuatro veces en los títulos mediante PRNT, inhibición de la hemaglutinación (HI) o ensayo inmunoenzimático (ELISA), entre las muestras obtenidas en fase aguda y convaleciente.^{27,28}

Cuando se trabaja con alícuotas, es necesario que las muestras por analizar hayan sido almacenadas en red fría (2-8°C) o en congelación. Las muestras en red fría mantienen lábil el material genético durante al menos 8 meses y las almacenadas a -70°C mantiene el RNA estable durante varios años. Para preservación del RNA y de anticuerpos presentes en las muestras deberán evitarse los ciclos de congelación y descongelación.

Tratamiento

No existe tratamiento farmacológico antiviral específico para la CHIK. Se recomienda el tratamiento sintomático luego de excluir enfermedades más graves tales como malaria, dengue e infecciones bacterianas.¹⁷

El tratamiento sintomático y de soporte incluye reposo y el uso de acetaminofén para el alivio de la fiebre, e ibuprofeno, naproxeno o algún otro agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) para aliviar el componente artrítico de la enfermedad. No se aconseja el uso de aspirina debido al riesgo de sangrado en un número reducido de pacientes y el riesgo de desarrollar síndrome de Reye en niños menores de 12 años de edad. En pacientes con dolor articular grave que no se alivia con AINEs se pueden utilizar analgésicos narcóticos (por ej., morfina) o corticoesteroides a corto plazo después de hacer una evaluación riesgo-beneficio de estos tratamientos. Se debe aconsejar a los

pacientes beber grandes cantidades de líquidos para reponer el líquido perdido por la sudoración, los vómitos y otras pérdidas insensibles.

En los casos de enfermedad subaguda o crónica, se puede requerir tratamiento analgésico, incluyendo terapia antiinflamatoria prolongada. La artritis periférica incapacitante que tiene tendencia a persistir por meses, si es refractaria a otros agentes, puede ocasionalmente responder a los corticoesteroides a corto plazo.²³ Para limitar el uso de corticoesteroides orales se pueden usar inyecciones locales (intra-articulares) de corticoesteroides o terapia tópica con AINEs. En pacientes con síntomas articulares refractarios se pueden evaluar terapias alternativas como el metotrexato.²⁴

Además de la farmacoterapia, los casos con artralgiyas prolongadas y rigidez articular pueden beneficiarse con un programa progresivo de fisioterapia. El movimiento y el ejercicio moderado tienden a mejorar la rigidez matinal y el dolor, pero el ejercicio intenso puede exacerbar los síntomas.²⁴

Medidas de Prevención.

Para evitar la infección de otras personas en la vivienda, la comunidad o el hospital, debe evitarse que el paciente con CHIK aguda sea picado por mosquitos *Ae. aegypti* o *Ae. albopictus* durante la fase virémica, que generalmente es la primera semana de la enfermedad. Como estos mosquitos pican durante el día, desde el amanecer hasta el crepúsculo, e incluso después del anochecer si hay luz artificial, es altamente recomendable protegerse con mosquiteros tratados con insecticida o permanecer en un lugar protegido con mallas. Además, los médicos o trabajadores sanitarios que visiten a pacientes infectados por CHIKV deben evitar las picaduras de mosquitos usando repelente contra insectos y usando mangas y pantalones largos.²⁹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta el momento no se ha demostrado transmisión autóctona del CHIKV en el continente americano, en parte debido a que no se lleva a cabo la búsqueda de este virus como diagnóstico diferencial en los casos probables de fiebre por dengue en la mayoría de los países; sin embargo, debido a la amplia distribución de vectores competentes, sumada a la falta de exposición al CHIKV de la población, el riesgo de introducción y diseminación del virus es muy alto en nuestro país.

Debido a que el análisis de la información generada por el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica ha demostrado un incremento de notificaciones de pacientes con diagnóstico clínico de fiebre por dengue que resultan negativos a las pruebas confirmatorias³⁰, quedando una alta proporción de estos sin diagnóstico confirmatorio, nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿EXISTE INFECCIÓN POR VIRUS CHIKUNGUNYA EN MÉXICO?

JUSTIFICACIÓN

La aparición de un brote autóctono de fiebre Chikungunya en Europa ha demostrado el acierto de las autoridades sanitarias internacionales en su preocupación ante la posibilidad de introducción y asentamiento de este arbovirus en países de clima templado en los que circulan los vectores apropiados.¹⁷

En nuestro país, el análisis de la información generada por el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica ha demostrado un incremento de notificaciones de pacientes con diagnóstico clínico de fiebre por dengue que resultan negativos a las pruebas confirmatorias³⁰, quedando sin diagnóstico confirmatorio por laboratorio un alta proporción de estos (durante el 2011 el índice de positividad osciló entre el 7% en Nuevo León al 53.6% en Yucatán³⁰) por lo tanto, es menester realizar el diagnóstico diferencial por laboratorio con otros arbovirus, incluyendo el virus chikungunya debido a la similitud con que se presentan ambas enfermedades en su fase inicial.

Su importancia radica en que la morbilidad es significativa, ya que ha causado grandes epidemias de fiebre chikungunya (CHIK), provocando considerable morbilidad y sufrimiento, repercutiendo en el ámbito económico a nivel nacional ya que su distribución es mayor en edades productivas, y cursa con cuadros clínicos incapacitantes durante días en la fase aguda, incluso se ha demostrado que hasta el 80 al 93% de los pacientes experimentará síntomas persistentes tres meses después del comienzo de la enfermedad y hasta el 47% a los dos años; y aunque en menor porcentaje se pueden presentar formas graves y letales, estas son más frecuentes en pacientes mayores de 65 años o con enfermedades crónicas subyacentes.

En México como en otras partes del mundo, la presencia de la fiebre chikungunya, así como del dengue está condicionada a la existencia del vector, quien habita en áreas bien determinadas, los mosquitos de la especie *Aedes* que diseminan el virus están en nuestro país y los turistas que visiten las zonas afectadas podrían importar el virus y, así, diseminar la enfermedad localmente. Por tanto, aumentar el conocimiento sobre la enfermedad, realizar el diagnóstico temprano y mejorar la notificación permitiría implementar acciones de control que mitiguen la diseminación del virus Chikungunya.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo General

Detectar infección por el virus Chikungunya en México.

Objetivos Específicos

1. Identificar anticuerpos IgM específicos a CHIKV
2. Identificar la presencia de CHIKV mediante la técnica RT-PCR
3. Describir las características demográficas, epidemiológicas y clínicas de los casos positivos a CHIKV
4. Comparar las características demográficas, epidemiológicas y clínicas de los casos de CHIKV y los de dengue
5. Estimar la seroprevalencia de infección por CHIKV en la población de estudio

MATERIAL Y MÉTODOS

DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

- **Búsqueda Intencionada:** Investigación dirigida de para detección de virus o anticuerpos contra virus Chikungunya en alícuotas de individuos con sintomatología compatible con esta enfermedad, identificados en la vigilancia epidemiológica de dengue, que resultaron negativos a virus de dengue (DENV) tipos 1, 2, 3 y 4.
- **Seroprevalencia:** Proporción de personas en un lugar y tiempo determinados que tienen anticuerpos contra algún agente infeccioso o antígenos de éste.
- **Caso Sospechoso de Fiebre por Dengue:** Toda persona de cualquier edad que resida o proceda de una región en la que haya transmisión de la enfermedad y que presente cuadro febril inespecífico o compatible con infección viral.
- **Caso Probable de Fiebre por Dengue:** Todo caso sospechoso que presente fiebre y dos o más de las siguientes características: cefalea, mialgias, artralgias, exantema o dolor retroocular. En menores de 5 años, el único signo a considerar puede ser la fiebre.
- **Muestras negativas a dengue:** Toda muestra de caso probable en el que no se confirme infección reciente por dengue virus mediante técnicas de laboratorio, según algoritmo vigente.

CONDUCCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

Se realizó un estudio transversal, para la detección de infección por el virus Chikungunya en México, a partir de muestras de suero criopreservadas obtenidas de casos probables de fiebre por dengue y negativos a todas las técnicas del algoritmo por laboratorio, existentes en los bancos de sueros de los laboratorios estatales de salud pública de Oaxaca, Colima, Nuevo León, Guerrero, Morelos, Yucatán y Quintana Roo. Estos estados fueron seleccionados con base en la incidencia de casos probables de dengue registrada en los últimos cinco años, el índice de positividad que registraron en base los registros electrónicos del sistema de vigilancia epidemiológica de dengue (plataforma dengue) en 2011 y la incidencia de casos probables de dengue que resultan negativos por laboratorio (Anexo 1).

A cada Laboratorio Estatal de Salud Pública (LESP) le fue solicitado el listado nominal de alícuotas negativas a dengue indicando el folio en plataforma dengue, fechas de inicio de síntomas y fecha de toma de muestra. Con base en los totales obtenidos se calculó el tamaño de muestra con un 95% de confianza, un error de 4%, y una prevalencia del 50% (ya que se desconoce la prevalencia de esta enfermedad). Posteriormente se realizó un muestreo estratificado por entidad para estimar proporciones, las muestras se seleccionaron con un esquema aleatorio simple en cada estado.

Se solicitó el envío de las alícuotas seleccionadas las cuales fueron analizadas en el laboratorio de arbovirus del InDRE mediante la técnica RT-PCR en tiempo real si fueron obtenidas con menos de 5 días de evolución o MAC- ELISA, si tenían 6 o más días de evolución.

El análisis serológico se llevó a cabo mediante las siguientes técnicas:

- **Extracción de material genético (RNA).**- El material genético se extraerá según indicaciones del inserto del estuche marca QUIAGEN. Estuche que nos permite extraer hasta el 90% del RNA presente en la muestra problema.
- **Amplificación de material genético mediante RT-qPCR.**- La reacción de retrotranscripción y de amplificación se realizara utilizando un estuche superscript III marca INVITROGEN. El equipo utilizado para llevar a cabo la amplificación es de la marca BIORAD, modelo CFX96. Las sondas están marcadas con fluoroforo FAM y la secuencia de iniciadores es altamente específica para CHIKV.

Para la **interpretación de resultados**, las graficas de amplificación obtenidas serán evaluadas según el siguiente criterio:

- Muestras con valor de CT menor a 35, son consideradas positivas a CHIKV.
 - Muestras con valor de CT mayor a 38, son consideradas negativas a CHIKV.
 - Muestras con valor de CT entre 36 y 37 deberán repetirse por duplicado y de ser confirmado el resultado deberán ser consideradas como positiva con carga viral baja a CHIKV.
- **Detección de anticuerpos IgM específicos, mediante MAC-ELISA.-** La detección de anticuerpos tipo IgM se realiza mediante una ELISA "IN HOUSE" la cual incorpora los siguientes pasos:
 - Sensibilización de la placa con anticuerpo anti-IgM humana, marca BIOSOURCE.
 - Bloqueo de la placa mediante incorporación de albumina bovina fracción V, marca SIGMA.
 - Dilución del suero problema 1:100
 - Incorporación del suero a la placa de ELISA.
 - Incorporación del conjugado a alfavirus (CDC).
 - Incorporación de sustrato cromógeno, marca KPL.
 - Incorporación de solución de paro y obtención de densidades ópticas.

El lector de ELISA que se utilizara es de la marca BIORAD, modelo 680.

Para la **interpretación de resultados**, el valor de corte de la MAC-ELISA es de dos veces el valor del negativo, todas las muestras por encima del valor de corte serán consideradas como positivas a CHIKV.

**A todas las densidades ópticas obtenidas, se les realizará sustracción de antígeno para eliminar falsos positivos*

Población: 24,058 muestras negativas a dengue clásico criopreservadas existentes en los bancos de sueros de los laboratorios estatales de Oaxaca, Colima, Nuevo León, Guerrero, Morelos, Yucatán y Quintana Roo entre 1 enero de 2011 al 15 de marzo de 2012.

Muestra: 689 alícuotas fueron requeridas para este estudio, considerando pérdidas potenciales de hasta 15%, provenientes de 7 estados: Oaxaca (82), Colima (21), Nuevo León (256), Guerrero (84), Morelos (58), Yucatán (130) y Quintana Roo (58).

Criterios de Inclusión:

- Muestras de suero de casos probables de dengue con resultado de laboratorio negativas (NS1, IgM e IgG negativas)

Criterios de Exclusión:

- Registros cuyos datos clínicos o epidemiológicos estén indisponibles
- Alícuotas con menos de 250 microlitros
- Alícuotas que presenten contaminación bacteriana o fúngica.

Análisis Estadístico

La medida principal de interés es la prevalencia transversal de infección por virus Chikungunya en la población de estudio que se estimará como la proporción de especímenes que resulten positivos en cualquiera de los métodos. El intervalo de confianza a 95% se utilizará como medida de incertidumbre.

El análisis estadístico se realizó con el programa STATA ver 12.1 (College Station, Texas).

RECURSOS MATERIALES Y FINANCIEROS

Los insumos necesarios para el análisis serológico de las muestras, serán proporcionados por el departamento de arbovirus del InDRE, siendo el costo de cada análisis por RT- PCR de \$2,300.00 y de \$93.00 por MAC- ELISA, el costo total aproximado será de \$938,600.00.

El equipo de cómputo, software e insumos materiales para la elaboración del análisis de los datos y elaboración del documento final serán proporcionados por la Dirección General de Epidemiología.

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES PARA EL DESARROLLO DEL ESTUDIO

En la conducción de este estudio se vigiló el cumplimiento de los reglamentos vigentes de investigación en humanos de la Universidad Nacional Autónoma de México y de la Secretaría de Salud.

El estudio se realizó con base en registros históricos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de dengue y el análisis serológico se llevó a cabo en alícuotas almacenadas por el InDRE y laboratorios estatales. Las muestras de suero fueron obtenidas para la vigilancia epidemiológica. A los individuos que las aportaron no se les entrevistó directamente, ni se les realizó procedimiento adicional alguno con motivo de este estudio.

Para garantizar la confidencialidad y privacidad de la información, los datos obtenidos de los registros de los pacientes se manejaron sin nombres u otro identificador nominal. Sólo la investigadora principal de este estudio tuvo acceso directo a la base de datos de trabajo que resguardará en archivo protegido con contraseña.

Los procedimientos de colección de información o especímenes biológicos de los sujetos de estudio derivan de las actividades rutinarias de vigilancia epidemiológica.

RESULTADOS

De las 689 alícuotas solicitadas, se excluyeron 7 alícuotas por contaminación y 4 cuyos datos no fueron encontrados en la plataforma (Gráfico 1). Se analizaron un total de 678 alícuotas, de las cuales 21 fueron de Colima, 83 de Guerrero, 58 de Morelos, 79 de Oaxaca, 58 de Quintana Roo, 252 de Nuevo León y 127 de Yucatán (Gráfico 2).

Gráfico 1. Alícuotas recibidas para detección de CHIKV extraídas entre enero 2011- marzo 2012

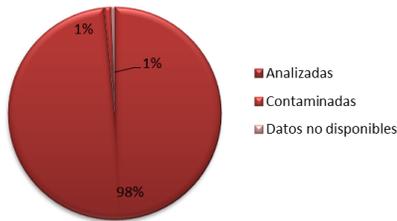
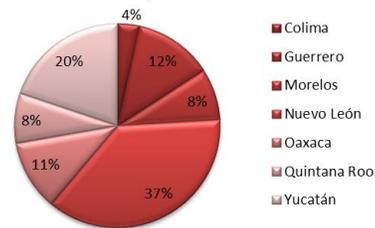


Gráfico 2. Porcentaje de alícuotas analizadas por estado



Con base en los datos de la plataforma de dengue, 381 muestras correspondían al sexo femenino (56%) y 297 al sexo masculino (44%), la mediana de edad fue de 26 años, con un rango intercuartil de 14-42 años. En cuanto a las manifestaciones clínicas, destaca que a pesar de que el 100% tiene señalado que sí presentó fiebre, en la variable temperatura solo el 93.6% realmente coincide con esto; en cuanto a las artralgias, característica patognomónica de la fiebre chikungunya, solo el 76.5% las presentaron, este porcentaje varía del 69% al 87% en los distintos estados (gráficos 3 y

Gráfico 3. Manifestaciones clínicas registradas en el total de las muestras

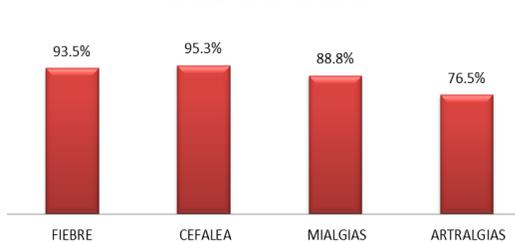
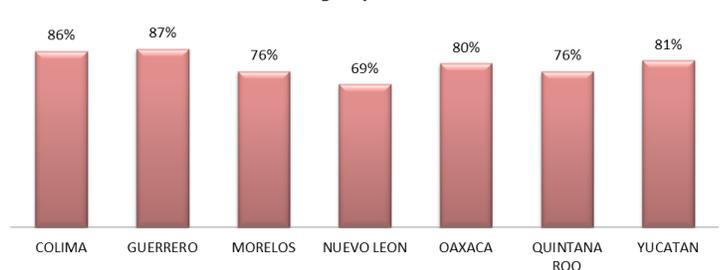


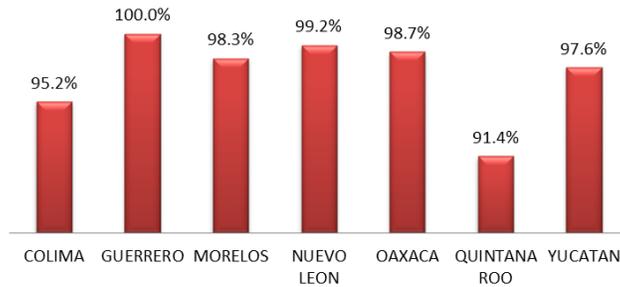
Gráfico 4. Porcentaje de muestras que presentaron fiebre y artralgias por estado



4).

Aunque no es motivo de este estudio, resalta que en aproximadamente el 2% de los registros no cumplen con la definición operacional de caso probable de dengue, este porcentaje varía desde el 8.6 % en Quintana Roo hasta el 0% en Guerrero, lo que nos corrobora que existen inconsistencias ya sea en la captura o en la detección de casos.

Gráfico 5. Cumplimiento de la definición operacional de dengue por estado.



La distribución del periodo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la toma de muestra se observa en el gráfico 6:

Gráfico 6. Días transcurridos entre el inicio de síntomas y la toma de muestra.

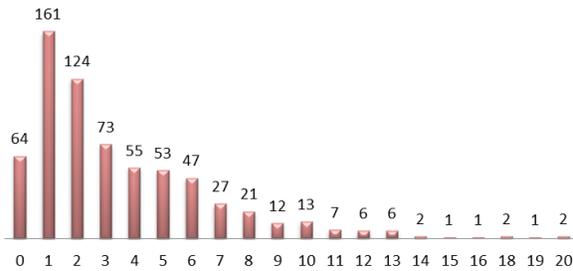
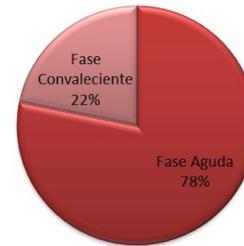


Gráfico 7. Porcentaje de alícuotas en fase aguda y convaleciente en base a días de evolución.



Mediante RT-PCR fueron analizadas 530 alícuotas que fueron extraídas durante la fase aguda (menos de 5 días de evolución) y mediante MAC-ELISA para determinación de IgM 148 alícuotas, durante la fase convaleciente (más de 6 días). El 100% de las alícuotas analizadas resultó negativo para virus Chikungunya.

Cuadro 1. Análisis de laboratorio realizados y resultados obtenidos por estado

ESTADO	RT-PCR	IgM	Total	Negativos
Colima	12	9	21	21
Guerrero	61	22	83	83
Morelos	41	17	58	58
Nuevo León	205	47	252	252
Oaxaca	70	9	79	79
Quintana Roo	45	13	58	58
Yucatán	96	31	127	127
Total	530	148	678	678

CONCLUSIONES

En el presente estudio no se encontró evidencia de infección por virus Chikungunya en México hasta marzo del 2012. Sin embargo, estos resultados pueden deberse a los siguientes factores: a) Una muy baja prevalencia de esta arbovirosis, por lo cual tendría que realizarse una búsqueda en un mayor número de muestras, o implementarse otro tipo de estrategia de búsqueda como una seroprevalencia en la población, b) A la calidad de la información y detección de casos, ya que como se observó un porcentaje variable en cada estado no cumple con la definición operacional según los datos en la plataforma, y c) La conservación de alícuotas, ya que es posible que haya degradación del RNA viral si no se almacenan a una temperatura menor de 4° hasta dos años o menor de -20°C si se conserva por más tiempo. Sin embargo este factor es poco probable que haya influido en nuestro estudio debido a que las alícuotas se almacenaron por menos de 2 años y con base a los estándares de calidad de los LESP tenemos la certeza de un correcto almacenaje.

A la par de este estudio el laboratorio de arbovirus del InDRE, realizó un estudio de vigilancia entomológica en mosquitos *Aedes aegypti* en Guerrero, Morelos, Jalisco y Quintana Roo, encontrándose los mismos resultados negativos a virus Chikungunya, lo cual corrobora los resultados de esta investigación.

A pesar de que estos resultados demuestran que la fiebre chikungunya no representa hasta ahora un diagnóstico etiológico de los síndromes febriles en México; es fundamental continuar con nuevas estrategias de búsqueda e implementación de un sistema de vigilancia que permita su detección oportuna debido al alto riesgo de introducción mediante importaciones por viajes, y factible diseminación debido a la presencia de vectores competentes y población susceptible en nuestro país.

DISCUSIÓN

Cabe resaltar la importancia para la salud pública que tiene el continuar con investigaciones que nos ayuden a dilucidar cual o cuales son las principales etiologías a las que nos enfrentamos y que hasta ahora continúan quedándose simplemente con el diagnóstico final de negativos a dengue (que para este periodo de estudio representa cerca del 80% de los casos a nivel nacional) dejando la incógnita de cuál es el diagnóstico etiológico final.

Este estudio marca el precedente de la vigilancia epidemiológica de esta arbovirosis en México, y el inicio de una línea de investigación para generar nuevas estrategias de búsqueda y sistemas de vigilancia que nos mantengan alerta ante la introducción de este padecimiento a nuestro país.

Para lograr lo anterior, se recomienda la implementación de una vigilancia focalizada en puntos de entrada de viajeros o importaciones provenientes de lugares endémicos, además de contar con un diagnóstico ampliado para descartar otras etiologías, así como evaluar la factibilidad de implementar un sistema de “pool” de sueros para llevar acabo esta vigilancia optimizando recursos.

Una limitante de este estudio fue que no se pudo realizar el análisis de anticuerpos IgG debido a que aún no se cuenta con el anticuerpo de captura para la sensibilización; sin embargo, se recomienda realizar en un futuro un estudio de seroprevalencia mediante el análisis de anticuerpos IgG como otra estrategia de búsqueda.

Las fortalezas de este estudio son que al haber sido aleatorio el muestreo, este no se vio influenciado por el sesgo de captura, y que debido a que el tamaño de muestra se calculó con una prevalencia al 50 %, un nivel de confianza de 95% y una precisión del 4%, este fue suficiente para que de haberse realizado una búsqueda focalizada en los sintomáticos sospechosos a fiebre chikungunya (fiebre y artralgias) a la muestra se disminuirían 159 muestras, aun así para la inferencia de resultados, sería suficiente para alcanzar el nivel de confianza de 95% con un error del 5 %, el cual continua siendo aceptable.

Referencias

1. Powers Ann M., Brault Aaron C. *Re-emergence of chikungunya and o'nyong-nyong viruses: evidence for distinct geographical lineages and distant evolutionary relationships*. Journal of General Virology (2000), 81, 471–479.
2. Staples J., *Chikungunya Fever: An Epidemiological Review of a Re-Emerging Infectious Disease*. Clinical Infections Disease. September 2009:49
3. Pialoux, G. *Chikungunya, an epidemic arbovirolosis*. The Lancet Infectious Diseases, Volume 7, Issue 5, Pages 319 - 327, May 2007.
4. Shah KV, Gibbs CJ, Jr., Banerjee G. *Virological investigation of the epidemic of haemorrhagic fever in Calcutta: isolation of three strains of chikungunya virus*. Indian J Med Res. Jul 1964;52:676-683.
5. Lumsden WHR. *An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53: II. General description and epidemiology*. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1955;49(1):33-57.
6. Padbidri VS, Gnaneswar TT. *Epidemiological investigations of chikungunya epidemic at Barsi, Maharashtra state, India*. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol. 1979;23(4):445-451.
7. Taubitz W, Jakob P, Cramer C. *Chikungunya Fever in Travelers: Clinical Presentation and Course*. Clinical Infections Disease s. 2007:45
8. James, C. *Chikungunya in a North American Traveler*. Journal of Travel Medicine, Vol 6, Number 2. 2000
9. CDC. *Chikungunya fever diagnosed among international travelers United States, 2005-2006*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Sep 29 2006;55(38):1040-1042.
10. Tenorio A. *Virus nuevos, viejos virus*. Enferm Infecc Microbiol Clin. Madrid España. 2007;25(9):559-60

11. Angelini P, Macini P, Finarelli AC, et al. *Chikungunya epidemic outbreak in Emilia-Romagna (Italy) during summer 2007*. *Parassitologia*. Jun 2008;50(1-2):97-98.
12. Moro ML, Gagliotti C, Silvi G, et al. *Chikungunya virus in North- Eastern Italy: a seroprevalence survey*. *Am J Trop Med Hyg*. Mar 2010;82(3):508-511
13. Reiskind H, Pesko K. *Susceptibility of Florida Mosquitoes to Infection with Chikungunya Virus*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 78(3), 2008, pp. 422–425
14. Vanlandingham D, Tsetsarkin K. *Determinants of vector specificity of o'nyong nyong and chikungunya viruses in anopheles and aedes mosquitoes*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 74(4), 2006, pp. 663–669
15. Chang, S. Chien-Ling S. *Concurrent Isolation of Chikungunya Virus and Dengue Virus from a Patient with Coinfection Resulting from a Trip to Singapore*. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, Dec. 2010, p. 4586–4589 Vol. 48, No. 12
16. Tsetsarkin KA, Vanlandingham DL, McGee CE. *A single mutation in Chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential*. *PLoS Pathog* 3(12): e201. doi:10.1371/journal.ppat.0030201
17. OPS/CDC. *Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus chikungunya en las Américas*. Washington, D.C.: OPS, 2011
18. Queyriaux B, Simon F, Grandadam M, Michel R, Tolou H, Boutin JP. *Clinical burden of chikungunya virus infection*. *Lancet Infect Dis*. Jan 2008;8(1):2-3.
19. Nkoghe D, Kassa RF, Caron M, Grard G, Mombo I, et al. (2012) *Clinical Forms of Chikungunya in Gabon, 2010*. *PLoS Negl Trop Dis* 6(2): e1517. doi:10.1371/journal.pntd.0001517
20. Mavalankar D, Shastri P, Bandyopadhyay T, Parmar J, Ramani KV. *Increased mortality rate associated with chikungunya epidemic, Ahmedabad, India*. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(3):412-415.

21. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, et al. *Atypical chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion*. *Epidemiol Infect.* 2009;137(4):534-541.
22. Fourie ED, Morrison JG. *Rheumatoid arthritic syndrome after chikungunya fever*. *S Afr Med J.* 1979;56(4):130-132.
23. Bouquillard E, Combe B. *Rheumatoid arthritis after Chikungunya fever: a prospective follow-up study of 21 cases*. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(9):1505-1506.
24. Richi A.P. *Patología reumatológica importada*. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2010;11(1):28–36
25. Sánchez Seco, MP. *Diagnostico microbiológico del virus chikungunya importado en España (2006–2007): detección de casos en viajeros*. *Enferm Infec Microbiol Clin.*2009;27(8):457–461.
26. Rajpal Singh Kashyap, Shweta H. Morey. *Diagnosis of Chikungunya Fever in an Indian Population by an Indirect Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Protocol Based on an Antigen Detection Assay: a Prospective Cohort Study*. *CLINICAL AND VACCINE IMMUNOLOGY*, Feb. 2010, p. 291–297 Vol. 17, No. 2
27. Laurent Philippe, Le Roux Karin. *Development of a Sensitive Real-Time Reverse Transcriptase PCR Assay with an Internal Control to Detect and Quantify Chikungunya Virus*. *Clinical Chemistry* 53, No. 8, 2007
28. Warter L, Lee CY. *Chikungunya Virus Envelope-Specific Human Monoclonal Antibodies with Broad Neutralization Potency*. *The Journal of Immunology* vol. 186 no. 5 , Pages 3258-3264, March 2011.
29. Morrison Amy C., Zielinski-Gutierrez E. *Defining Challenges and Proposing Solutions for Control of the Virus Vector Aedes aegypti*. March 2008. Vol 5, Pages 362-367.
30. Dirección General de Epidemiología (DGE). *Plataforma de Dengue 2011*[en línea]: Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE). [México]: Secretaría de Salud.

Anexo 1. Incidencia de Casos Probables de Dengue Negativos por Laboratorio, México 2011

ESTADO	TOTAL DE MUESTRAS CASOS PROBABLES FIEBRE POR DENGUE	POSITIVOS A DENGUE	NEGATIVOS A DENGUE	% NEGATIVOS	POBLACIÓN ESTATAL *	INCIDENCIA DE CASOS NEGATIVOS x 100,000 hab.
AGUASCALIENTES	14	3	11	79%	1184996	0.93
BAJA CALIFORNIA	20	8	12	60%	3155070	0.38
BAJA CALIFORNIA SUR	369	45	324	88%	637026	50.86
CAMPECHE	989	629	360	36%	822441	43.77
CHIAPAS	3323	614	2709	82%	4598638	58.91
CHIHUAHUA	4	0	4	100%	3451307	0.12
COAHUILA	104	5	99	95%	2680675	3.69
COLIMA	941	182	759	81%	616058	123.20
DISTRITO FEDERAL	4	1	3	75%	8851080	0.03
DURANGO	102	11	91	89%	1632934	5.57
GUANAJUATO	130	0	130	100%	5486372	2.37
GUERRERO	3465	549	2916	84%	3388768	86.05
HIDALGO	709	47	662	93%	2665018	24.84
JALISCO	2715	175	2540	94%	7350682	34.55
MEXICO	135	7	128	95%	15175862	0.84
MICHOACAN	3002	474	2528	84%	4351037	58.10
MORELOS	2588	575	2013	78%	1777227	113.27
NAYARIT	414	38	376	91%	1084979	34.66
NUEVO LEON	9605	662	8943	93%	4653458	192.18
OAXACA	3492	624	2868	82%	3801962	75.43
PUEBLA	1163	142	1021	88%	5779829	17.66
QUERETARO	228	76	152	67%	1827937	8.32
QUINTANA ROO	2766	724	2042	74%	1325578	154.05
SAN LUIS POTOSI	2111	81	2030	96%	2585518	78.51
SINALOA	550	73	477	87%	2767761	17.23
SONORA	982	73	909	93%	2662480	34.14
TABASCO	1600	273	1327	83%	2238603	59.28
TAMAULIPAS	1006	79	927	92%	3268554	28.36
TLAXCALA	4	0	4	100%	1169936	0.34
VERACRUZ	3130	1041	2089	67%	7643194	27.33
YUCATAN	8474	3926	4548	54%	1955577	232.57
ZACATECAS	10	0	10	100%	1490668	0.67
TOTAL	54150	11138	43012	79%	112081225	38.38

FUENTE: Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE)/Dirección General de Epidemiología (DGE)/Secretaría de Salud. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Dengue 2011. Acceso en línea, 02 junio 2012

*CONAPO, Proyecciones de población 2005 para el año 2011.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN
COMISIONES DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA

OFICIO NO. FMED/CI/JMO/040/2012

Asunto:	Dictamen	Proyecto
	No. 056-2012	

DRA. ANA CAROLINA ROBLES BUSTAMANTE
Residente de Epidemiología
Dirección General de Epidemiología
Presente.

Estimada Dra. Robles Bustamante:

Me complace informarle que su proyecto número 057-2012 intitulado "Búsqueda intencionada de virus chikungunya en México" ha sido **REVISADO** por las Comisiones de Investigación y Ética de esta Facultad de Medicina, en su sesión ordinaria de fecha 07 de agosto de 2012, considerando que cumple con los requisitos metodológicos para su realización.

Sin otro particular de momento, aprovecho la oportunidad para enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Ciudad Universitaria D.F., a 09 de agosto de 2012.

EL SECRETARIO TÉCNICO

DR. JAIME MAS OLIVA

