

Aspectos agudos y crónicos de la infección por virus chikungunya: aun aprendiendo

Recibido: 16-12-2016 Aceptado: 21-12-2016

Alfonso J. Rodriguez-Morales¹.

Resumen

La infección por virus chikungunya ha impactado considerablemente en el mundo, especialmente en los últimos 3 años (2014-2016), debido a las epidemias en las Américas. Durante este período han emergido además diversos reportes de un espectro clínico mucho mayor, que el que previamente se había reportado. En esta revisión, se aborda la situación epidemiológica actualizada a diciembre 2016 y se discuten las principales implicaciones que tiene chikungunya en el ámbito clínico durante sus diferentes fases, especialmente aguda y crónica.

Palabras claves: chikungunya, arbovirus, fase aguda, fase crónica, América Latina.

Introducción

Como consecuencia de la amplia distribución de insectos vectores en los países tropicales (1), en regiones como las Américas (2-6), múltiples enfermedades metaxénicas, especialmente virales, como dengue, chikungunya, Zika, entre muchas otras, encuentran condiciones socioeconómicas, ecológicas y epidemiológicas propicias para su transmisión.

En muchos países de la región de las Américas, por ejemplo, antes de diciembre 2013, se presentaban epidemias recurrentes de dengue, especialmente en aquellos donde el control vectorial ha sido escaso o nulo, como por ejemplo Venezuela (3). En diciembre 2013, llega a las Américas el virus chikungunya. Lo hace con un caso en la Isla de Pascua, Chile, desde donde se

¹Grupo de Investigación Salud Pública e Infección (GISPEI), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia.

Dirección para correspondencia:

E-mail: arodriguez@utp.edu.co

Conflicto de intereses: Alfonso J. Rodriguez-Morales es Miembro del Comité Internacional de Expertos para el Desarrollo de una Vacuna de Zika, Sanofi Pasteur, EUA y del Panel Latinoamericano de Expertos en Arbovirus de Significancia Humana (Johnson & Johnson, Brasil).

contuvo, pero el origen real estuvo en las islas del Caribe, desde donde se expandió rápidamente al resto del continente, alcanzando para febrero 2014, más de 1.000 casos confirmados por laboratorio (7,8). A partir de los casos importados, la epidemia se expandió rápidamente con transmisión autóctona por las condiciones propias de cada país, especialmente tropicales, pero también subtropicales con casos importados (7).

Epidemiología

Durante estos tres años se han reportado casi 2 millones de casos oficialmente de chikungunya en las Américas y la transmisión continua (Figura 1) (4). Para el 16 de diciembre de 2016, de acuerdo a la Organización Panamericana de la Salud (OPS), se han reportado 441.900 casos solo durante este año, 258 casos importados, 441.642 autóctonos (121.801 confirmados por laboratorio). En países como Colombia, se reportan más de 20.000 casos durante 2016. En adición a las implicaciones epidemiológicas, de transmisión y clínicas de la fase aguda, existe la persistencia de enfermedad, en las fases subagudas y crónicas de la misma (9-17).

El virus chikungunya, es un alfavirus, de la familia *Togaviridae*, de una sola cadena de ARN, clasificado genética en 3 grandes genotipos: el Africano Occidental (West African), el Africano Este Central Sur (East Central South African, ECSA) y el Asiático (Asian). Dentro del ECSA existe además el linaje del océano Índico (Indian Ocean Lineage, IOL) (7,15).

Su principal forma de transmisión es vectorial, por *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, pero también existen otros mecanismos de transmisión, como es el caso de vía sanguínea, accidentalmente en laboratorio, y también vía vertical, transmisión materno-infantil (4,7,15,18,19). Debido a su alta eficiencia como vector, en muchos países, la transmisión ha permitido altas tasas de ataque, incluso por encima de 20 % (12, 14, 20-24). Esto ha impactado en morbilidad, pero también en mortalidad, dado que especialmente a partir de 2015 se empezaron a reconocer muertes asociadas a la infección por virus chikungunya, especialmente en Colombia y en Venezuela (18,25-28).

Aspectos clínicos

La infección por virus chikungunya puede cursar desde un espectro que va de una infección asintomática (5-30 %), a cuadros clínicos floridos que pueden terminar en la muerte del paciente. En los ca-

sos sintomáticos la enfermedad tiene un período de incubación típicamente de 3-7 días (rango de 1-12 días), y se caracteriza principalmente por presentar un inicio súbito de la fiebre (la temperatura típicamente superior a 39 °C (102 °F) y puede ser bifásica (>90 % de los pacientes), acompañado de dolor articular o artralgia (>95 % de los pacientes), que es a menudo severa, debilitante, en múltiples sitios (poliartralgia), bilateral, simétrica, migrante y especialmente afectando articulaciones de manos y pies. A nivel articular ello se acompaña de edema periarticular (Figura 2), exantema, rigidez, entre otros síntomas articulares. En adición a la fiebre y la poliartralgia, los pacientes pueden presentar mialgia (90 %) y *rash* (40-50 %) (Figura 3). Ello coincide con el período de viremia, es decir la primera semana, 5-7 días, cuando el virus puede ser detectado en sangre por técnicas moleculares, como la RT-PCR.

Por definición, establecida en 2015 (29), la fase aguda dura hasta la semana 3, pudiendo presentarse casos atípicos, definidos como aquellos en los cuales hay manifestaciones neurológicas, cardiovasculares, dermatológicas, oftalmológicas, hepáticas, renales, respiratorias o hematológicas, entre otras (19,30-32). También los llamados casos severos, donde se presenta disfunción de al menos un órgano o sistema, que amenaza la vida y que amerita hospitalización (18,26,28,29).

Por ejemplo, a nivel cardiovascular, cada vez más se reportan casos de miocarditis, así como de alteraciones electro y ecocardiográficas asociadas a la fase aguda de la infección (32-34). Por ejemplo a nivel cutáneo, manifestaciones como la necrosis nasal, no se habían descrito antes de la actual epidemia (35). Incluso, recientemente se ha despertado la inquietud si chikungunya podría transmitirse o no por vía sexual, dada su presencia demostrada en semen (36).

Se ha definido que de la semana 3 a la 12, posinfección, se denomina infección subaguda, y que a partir de la semana 12 es la fase crónica. Donde se define como Sospechoso crónico, aquel que presenta manifestaciones clínicas en dicho período sin confirmación de laboratorio previa o presente; y como casos crónicos confirmados aquellos que en adición a la clínica en el período tienen el diagnóstico hecho laboratorialmente en forma previa, durante la fase aguda (por RT-PCR o serología, IgM y/o IgG) o posteriormente por serología (IgG). En cuanto al componente clínico que presenten 1 o más de las siguientes manifestaciones articulares (continua o recurrente): dolor (artralgia o poliartralgia crónica, PAC-pCHIK/pCHIK-CPA), rigidez y/o edema (29).



Figura 2. Paciente con chikungunya, de zona endémica, enfermera, municipio La Virginia, Risaralda, Colombia, que cursó con poliartralgias y edema, entre otros hallazgos durante su fase aguda (2015). Foto autorizada por la paciente.



Figura 3. Paciente con chikungunya, de zona endémica, enfermera, municipio La Virginia, Risaralda, Colombia, que cursó con *rash*, entre otros hallazgos durante su fase aguda (2015). Foto autorizada por la paciente

Es de notar, que el diagnóstico serológico se puede realizar desde el día 7 hasta 36 meses posterior a la infección, cuando puede la IgG aún estar positiva (37). Ello es posible debido a que se presenta una respuesta inflamatoria humoral y celular compleja. Donde a nivel articular el virus es capaz de infectar macrófagos y persistir induciendo inflamación, a través de la activación de macrófagos no infectados, células T, células NK, así como induciendo un escenario donde múltiples citoquinas están involucradas (MCP-1, IL-8, IL-6, IFN- α , entre otras).

En todo caso, en la fase subaguda y crónica, se observan no solo manifestaciones articulares y periarticulares, sino también compromiso locorregional de

otro tipo, como es el caso síndrome del túnel carpiano, neuropatías periféricas (30) e incluso desórdenes vasculares tipo síndrome de Raynaud (38-42).

En adición a ello manifestaciones sistémicas, como fatiga crónica, discromía de la piel, pérdida del cabello, descompensación de enfermedades metabólicas como la diabetes (43), descompensación de enfermedades crónicas preexistentes, ansiedad, síndrome depresivo, problemas de memoria, entre otros (41).

Un capítulo aparte, objeto de revisiones detalladas al respecto, es el de la transmisión vertical y los casos congénitos, que en América Latina recientemente ha cobrado también gran importancia, por las consecuencias de morbilidad asociada a los casos congénitos y las posibles consecuencias crónicas en el niño (18,44,45).

Complicaciones crónicas

Con el pasar del tiempo se han ido reconociendo múltiples complicaciones crónicas asociadas a la infección por virus chikungunya. Sin embargo, la principal es el compromiso osteoarticular crónico (9), el cual se constituye entonces como una de las más grandes preocupaciones, dada la alta frecuencia en que se presenta de acuerdo a muchas cohortes estudiadas de la India y La Reunión, Francia, así como a estudios recientes en Colombia (15,20,40,42,46).

En lo que respecta a la frecuencia, el estudio que ha encontrado la mayor proporción de pacientes con poliartralgia crónica posCHIKV (PAC-pCHIK) se reportó recientemente en Colombia (Sucre, costa Caribe, norte del país) (89,7 %, IC95 % 75,8-97,1) (46), sin embargo ésta, la primera cohorte publicada en América Latina, tiene como limitaciones e implicaciones el que es una muestra pequeña ($n = 39$) y en la cual el 77 % correspondió al género femenino con una mediana de edad de 61 años. Dicha cohorte tuvo una mediana de seguimiento de 37 semanas (>9 meses) (IC95 % 17-88).

En lo que concierne al tiempo de seguimiento, es preocupante que un estudio de La Reunión, Francia, encontró que luego de 6 años de seguimiento, aún el 59 % de los pacientes presentaba PAC-pCHIK (42).

Una estimación basada en estudios previos a la epidemia en América Latina, encontró que la prevalencia de PAC-pCHIK luego de un máximo de seguimiento de 72 meses, estaba en 47,57 % (IC95 % 45,08-50,13) con una mediana de 20,12 meses (16). Basado en di-

cha estimación y tomando en cuenta tan solo los pacientes que fueron reportados en 2014 (855.890), se estima que en América Latina podrían estar presentándose entre 385.835 a 429.058 (IC95 %) pacientes con PAC-pCHIK durante 2015-2016.

En virtud de dichas estimaciones es fundamental seguir a los pacientes y hacer más estudios locales que permitan conocer la realidad propia de estas consecuencias reumatológicas crónicas. En tal sentido, el segundo estudio en América Latina, también de Colombia (Tolima, región andina central del país), de mayor tamaño muestral ($n = 131$) (13) encontró que 44,3 % (IC95 % 35,39-53,16) de los pacientes presentó PAC-pCHIK luego de una mediana de seguimiento de 24 semanas (6 meses) (IC95 % 23,9-24,9), siendo mayor en las personas de más de 40 años (48,6 %) y en aquellas del género femenino (46,7 %) (en las mujeres de >40 años fue 52,3 %).

En Risaralda, Colombia, el estudio de mayor cantidad de pacientes, publicado de América Latina a la fecha, con 283 pacientes (17), encontró que 53,7 % de los pacientes (IC95 % 47,7-59,7) presentaban pCHIK-CIR. Si se consideran las tres cohortes colombianas se podría arrojar una prevalencia combinada de 56,6 % (IC95 % 40,5-72,6; $n = 453$; $I^2 = 75,3$; $Q = 8,1$) (10).

Un metaanálisis recientemente publicado arroja cifras consistentes que muestran que cerca de la mitad de los pacientes presentarán complicaciones crónicas reumatológicas.(15) Incluyendo 18 estudios, principalmente de La Reunión, Francia y la India, se encontró 40,22 % (IC95 % 31,11-49,34) de los pacientes presentaban pCHIK-CIR en el seguimiento más allá de las 12 semanas y hasta por 6 años. Por estas razones actualmente en muchos lugares (17), se llevan a cabo estudios de seguimientos prolongados, para evaluar la persistencia de dichos hallazgos, así como de sus implicaciones (47).

Todo esto parece indicar, que al menos 50 % de los pacientes presentarán PAC-pCHIK, lo cual es mucho (9,11). Esto representa entonces un inmenso reto para la reumatología latinoamericana (9,11). Ello debido a que en primera instancia es una enfermedad nueva, los especialistas no están aún preparados plenamente para ello, impondrá una gran cantidad de nuevas consultas y por otra parte el manejo terapéutico es complejo, sin drogas específicamente diseñadas para ello, sin medicamentos eficaces para el virus, ni para sus consecuencias, así como aún en la ausencia de guías de práctica clínica basadas en evidencias para su diagnóstico y tratamiento en los países de la región (9,11).

Debe haber una mayor consciencia del problema y por ende evaluarlo, intervenirlo y sobretodo evitar inicialmente la infección por CHIKV, por lo cual las medidas de salud pública para reducir al mínimo la exposición a mosquitos, se convierten en imperativas para prevenirla. Debe haber una mayor educación del paciente así como del personal de salud al respecto, acerca del riesgo de transmisión y las maneras de reducir al mínimo este al disminuir la población de vectores y el contacto con ellos (9,11). Por todas estas razones, se hace imperativo incrementar la investigación estos arbovirus artrítogénicos emergentes (5,21,48), como chikungunya, pero también de otros que vendrán como Mayaro (48-50), donde la reumatología tiene un asiento particularmente importante no solo en la investigación clínica, sino también epidemiológica y básica, para entender mejor sus implicaciones no solo en la fase aguda, sino crónica, los factores de riesgo asociados a la cronicidad, los mecanismos inmunológicos involucrados y las posibles alternativas no solo de tratamiento paleativo sino también posiblemente de prevención y curación.

Conclusiones

Conforme ha pasado el tiempo, en medio de la epidemia y después de ella, la infección por virus chikungunya ha mostrado un espectro clínico variado, y que en muchos casos no estaba plenamente identificado en estudios previos a 2014. Incluso hoy en día 2016, seguimos aprendiendo de lo que significa no solo las complicaciones agudas, sino también el impacto que tiene en el ámbito crónico esta enfermedad (51).

Referencias

1. Rodríguez-Morales AJ, Paniz-Mondolfi AE: Venezuela's failure in malaria control. *Lancet* 2014, 384(9944):663-664.
2. Martínez-Vega RA, Rodríguez-Morales AJ, Bracho-Churio YT, Castro-Salas ME, Galvis-Ovallos F, Díaz-Quijano RG, Luna-Gonzalez ML, Castellanos JE, Ramos-Castaneda J, Díaz-Quijano FA: A prospective cohort study to assess seroprevalence, incidence, knowledge, attitudes and practices, willingness to pay for vaccine and related risk factors in dengue in a high incidence setting. *BMC Infect Dis* 2016, 16(1):705.
3. Rodríguez-Morales AJ, Paniz-Mondolfi AE: Venezuela: far from the path to dengue and chikungunya control. *J Clin Virol* 2015, 66:60-61.
4. Rodríguez-Morales AJ, Villamil-Gomez WE, Franco-Paredes C: The arboviral burden of disease caused by co-circulation and co-infection of dengue, chikungunya and Zika in the Americas. *Travel Med Infect Dis* 2016, 14(3):177-179.

5. Vera-Polania F, Perilla-Gonzalez Y, Martinez-Pulgarin DF, Baquero-Rodriguez JD, Munoz-Urbano M, Lagos-Gallego M, Lagos-Grisales GJ, Villegas S, Rodriguez-Morales AJ: Bibliometric assessment of the Latin-American contributions in dengue. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2014, 9(3):195-201.
6. Zamora A, Galan-Rodas E, Ramirez E, Rodriguez-Morales AJ, Mayta-Tristan P: Videogame "Pitanga Town" in the fight against dengue in Costa Rica. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2015, 32(2):397-398.
7. Alfaro-Tolosa P, Clouet-Huerta DE, Rodriguez-Morales AJ: Chikungunya, the emerging migratory rheumatism. *Lancet Infect Dis* 2015, 15(5):510-512.
8. Clouet-Huerta D, Alfaro-Tolosa P, Rodriguez-Morales AJ: Chikungunya in the Americas: preparedness, surveillance and alert in Chile. *Rev Chilena Infectol* 2014, 31(6):761-762.
9. Rodriguez-Morales AJ: Chikungunya y la patología articular crónica: ¿un reto para la reumatología latinoamericana? *Rev Exp Med* 2015, 1(2):38-39.
10. Rodriguez-Morales AJ: Chikungunya Virus Infection: An Update on Chronic Rheumatism in Latin America. *Rambam Maimonides Med J* 2017, 8(in press).
11. Rodríguez-Morales AJ, Anaya J-M: Impacto de las arbovirosis artríticas emergentes en Colombia y América Latina. *Revista Colombiana de Reumatología* 2016, 23(3):145-147.
12. Rodriguez-Morales AJ, Bedoya-Arias JE, Ramirez-Jaramillo V, Montoya-Arias CP, Guerrero-Matituy EA, Cardenas-Giraldo EV: Using geographic information system (GIS) to mapping and assess changes in transmission patterns of chikungunya fever in municipalities of the Coffee-Triangle region of Colombia during 2014-2015 outbreak: Implications for travel advice. *Travel Med Infect Dis* 2016, 14(1):62-65.
13. Rodriguez-Morales AJ, Calvache-Benavides CE, Giraldo-Gomez J, Hurtado-Hurtado N, Yepes-Echeverri MC, Garcia-Loaiza CJ, Patino-Barbosa AM, Sabogal-Roman JA, Patino-Valencia S, Hidalgo-Zambrano DM et al: Post-chikungunya chronic arthralgia: Results from a retrospective follow-up study of 131 cases in Tolima, Colombia. *Travel Med Infect Dis* 2016, 14(1):58-59.
14. Rodriguez-Morales AJ, Cardenas-Giraldo EV, Montoya-Arias CP, Guerrero-Matituy EA, Bedoya-Arias JE, Ramirez-Jaramillo V, Villamil-Gomez WE: Mapping chikungunya fever in municipalities of one coastal department of Colombia (Sucre) using geographic information system (GIS) during 2014 outbreak: Implications for travel advice. *Travel Med Infect Dis* 2015, 13(3):256-258.
15. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Fernanda Urbano-Garzon S, Sebastian Hurtado-Zapata J: Prevalence of Post-Chikungunya Infection Chronic Inflammatory Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016, 68(12):1849-1858.
16. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Villamil-Gomez W, Paniz-Mondolfi AE: How many patients with post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism can we expect in the new endemic areas of Latin America? *Rheumatol Int* 2015, 35(12):2091-2094.
17. Rodriguez-Morales AJ, Gil-Restrepo AF, Ramirez-Jaramillo V, Montoya-Arias CP, Acevedo-Mendoza WF, Bedoya-Arias JE, Chica-Quintero LA, Murillo-Garcia DR, Garcia-Robledo JE, Castrillon-Spitia JD et al: Post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism: results from a retrospective follow-up study of 283 adult and child cases in La Virginia, Risaralda, Colombia. *F1000Res* 2016, 5:360.
18. Villamil-Gomez W, Alba-Silvera L, Menco-Ramos A, Gonzalez-Vergara A, Molinares-Palacios T, Barrios-Corrales M, Rodriguez-Morales AJ: Congenital Chikungunya Virus Infection in Sincelejo, Colombia: A Case Series. *J Trop Pediatr* 2015, 61(5):386-392.
19. Martinez-Pulgarin DF, Chowdhury FR, Villamil-Gomez WE, Rodriguez-Morales AJ, Blohm GM, Paniz-Mondolfi AE: Ophthalmologic aspects of chikungunya infection. *Travel Med Infect Dis* 2016, 14(5):451-457.
20. Cardona-Ospina JA, Rodriguez-Morales AJ, Villamil-Gomez WE: The burden of Chikungunya in one coastal department of Colombia (Sucre): Estimates of the disability adjusted life years (DALY) lost in the 2014 epidemic. *J Infect Public Health* 2015, 8(6):644-646.
21. Vera-Polania F, Munoz-Urbano M, Banol-Giraldo AM, Jimenez-Rincon M, Granados-Alvarez S, Rodriguez-Morales AJ: Bibliometric assessment of scientific production of literature on chikungunya. *J Infect Public Health* 2015, 8(4):386-388.
22. Villamil-Gomez WE, Gonzalez-Camargo O, Rodriguez-Ayubi J, Zapata-Serpa D, Rodriguez-Morales AJ: Dengue, chikungunya and Zika co-infection in a patient from Colombia. *J Infect Public Health* 2016, 9(5):684-686.
23. Villamil-Gomez WE, Rodriguez-Morales AJ: Reply: Dengue RT-PCR-positive, Chikungunya IgM-positive and Zika RT-PCR-positive co-infection in a patient from Colombia. *J Infect Public Health* 2016.
24. Zambrano LI, Sierra M, Lara B, Rodriguez-Nunez I, Medina MT, Lozada-Riascos CO, Rodriguez-Morales AJ: Estimating and mapping the incidence of dengue and chikungunya in Honduras during 2015 using Geographic Information Systems (GIS). *J Infect Public Health* 2016.
25. Cardona-Ospina JA, Henao-SanMartin V, Paniz-Mondolfi AE, Rodriguez-Morales AJ: Mortality and fatality due to Chikungunya virus infection in Colombia. *J Clin Virol* 2015, 70:14-15.
26. Mercado M, Acosta-Reyes J, Parra E, Pardo L, Rico A, Campo A, Navarro E, Viasus D: Clinical and histopathological features of fatal cases with dengue and chikungunya virus co-infection in Colombia, 2014 to 2015. *Euro Surveill* 2016, 21(22).
27. Hoz JM, Bayona B, Viloria S, Accini JL, Juan-Vergara HS, Viasus D: Fatal cases of Chikungunya virus infection in Colombia: Diagnostic and treatment challenges. *J Clin Virol* 2015, 69:27-29.
28. Torres JR, Leopoldo Codova G, Castro JS, Rodriguez L, Saravia V, Arvelaez J, Rios-Fabra A, Longhi MA, Marcano M: Chikungunya fever: Atypical and lethal cases in the Western hemisphere: A Venezuelan experience. *IDCases* 2015, 2(1):6-10.
29. Chikungunya: case definitions for acute, atypical and chronic cases. Conclusions of an expert consultation, Managua, Nicaragua, 20-21 May 2015. *Wkly Epidemiol Rec* 2015, 90(33):410-414.
30. Villamil-Gomez W, Silvera LA, Paez-Castellanos J, Rodriguez-Morales AJ: Guillain-Barre syndrome after Chikungunya infection: A case in Colombia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016, 34(2):140-141.
31. Patino-Barbosa AM, Sanchez-Duque JA, Rodriguez-Morales AJ, Escalera-Antezana JP: Chikungunya: another urological disease? *Infez Med* 2016, 24(2):174.
32. Villamil-Gomez WE, Ramirez-Vallejo E, Cardona-Ospina JA, Silvera LA, Rodriguez-Morales AJ: Electrocardiographic alterations in patients with chikungunya fever from Sucre, Colombia: A 42-case series. *Travel Med Infect Dis* 2016, 14(5):510-512.
33. Simon F, Paule P, Oliver M: Chikungunya virus-induced myopericarditis: toward an increase of dilated cardiomyopathy in countries with epidemics? *Am J Trop Med Hyg* 2008, 78(2):212-213.

34. Totadri S, Radhakrishnan V, Raja A, Sagar TG: Chikungunya Fever With Seizures, Myocarditis, and Severe Thrombocytopenia in a Child With Osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2016, 63(9):1687.
35. Torres JR, Cordova LG, Saravia V, Arvelaez J, Castro JS: Nasal Skin Necrosis: An Unexpected New Finding in Severe Chikungunya Fever. *Clin Infect Dis* 2016, 62(1):78-81.
36. Bandeira AC, Campos GS, Rocha VF, Souza BS, Soares MB, Oliveira AA, Abreu YC, Menezes GS, Sardi SI: Prolonged shedding of Chikungunya virus in semen and urine: A new perspective for diagnosis and implications for transmission. *IDCases* 2016, 6:100-103.
37. Schilte C, Staikowsky F, Couderc T, Madec Y, Carpentier F, Kasab S, Albert ML, Lecuit M, Michault A: Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. *PLoS Negl Trop Dis* 2013, 7(3):e2137.
38. Marimoutou C, Ferraro J, Javelle E, Deparis X, Simon F: Chikungunya infection: self-reported rheumatic morbidity and impaired quality of life persist 6 years later. *Clin Microbiol Infect* 2015, 21(7):688-693.
39. Foissac M, Javelle E, Ray S, Guerin B, Simon F: Post-Chikungunya rheumatoid arthritis, Saint Martin. *Emerg Infect Dis* 2015, 21(3):530-532.
40. Javelle E, Gautret P, Simon F: Chikungunya, the emerging migratory rheumatism. *Lancet Infect Dis* 2015, 15(5):509-510.
41. Simon F, Javelle E, Cabie A, Bouquillard E, Troisgros O, Gentile G, Leparac-Goffart I, Hoen B, Gandjbakhch F, Rene-Corail P et al: French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). November 2014. *Med Mal Infect* 2015, 45(7):243-263.
42. Javelle E, Ribera A, Degasne I, Gauzere BA, Marimoutou C, Simon F: Specific management of post-chikungunya rheumatic disorders: a retrospective study of 159 cases in Reunion Island from 2006-2012. *PLoS Negl Trop Dis* 2015, 9(3):e0003603.
43. Jean-Baptiste E, von Oettingen J, Larco P, Raphael F, Larco NC, Cauvin MM, Charles R: Chikungunya Virus Infection and Diabetes Mellitus: A Double Negative Impact. *Am J Trop Med Hyg* 2016, 95(6):1345-1350.
44. Alvarado-Socarras JL, Ocampo-Gonzalez M, Vargas-Soler JA, Rodríguez-Morales AJ, Franco-Paredes C: Congenital and Neonatal Chikungunya in Colombia. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016, 5(3):e17-20.
45. Torres JR, Falleiros-Arlant LH, Duenas L, Pleitez-Navarrete J, Salgado DM, Castillo JB: Congenital and perinatal complications of chikungunya fever: a Latin American experience. *Int J Infect Dis* 2016, 51:85-88.
46. Rodríguez-Morales AJ, Villamil-Gomez W, Merlano-Espinosa M, Simone-Kleber L: Post-chikungunya chronic arthralgia: a first retrospective follow-up study of 39 cases in Colombia. *Clin Rheumatol* 2016, 35(3):831-832.
47. Rodríguez-Morales AJ, Restrepo-Posada VM, Acevedo-Escalante N, Rodríguez-Muñoz ED, Valencia-Marín M, Castrillón-Spítia JD, Londoño JJ, Bedoya-Rendón HD, Jd C-P, Cardona-Ospina JA et al: PIN78 - Impaired Quality Of Life After Chikungunya Virus Infection: A 12-Months Follow-Up Study Of Its Chronic Inflammatory Rheumatism In La Virginia, Risaralda, Colombia. *Value in Health* 2016, 19(7):A420-A421.
48. Patino-Barbosa AM, Bedoya-Arias JE, Cardona-Ospina JA, Rodríguez-Morales AJ: Bibliometric assessment of the scientific production of literature regarding Mayaro. *J Infect Public Health* 2016, 9(4):532-534.
49. Rodríguez-Morales AJ, Paniz-Mondolfi AE, Villamil-Gomez WE, Navarro JC: Mayaro, Oropouche and Venezuelan Equine Encephalitis viruses: Following in the footsteps of Zika? *Travel Med Infect Dis* 2016.
50. Paniz-Mondolfi AE, Rodríguez-Morales AJ, Blohm G, Marquez M, Villamil-Gomez WE: ChikDenMaZika Syndrome: the challenge of diagnosing arboviral infections in the midst of concurrent epidemics. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016, 15(1):42.
51. Rodríguez-Morales AJ: Current Topics in Chikungunya, vol. 1. Croatia: InTech; 2016.

Clinical aspects of the acute and chronic phases of chikungunya virus infection: still learning

Summary

Chikungunya virus infection has considerably impacted in the World, especially during the last 3 years (2014-2016), due the epidemics in the Americas. During this period, multiple reports, describing a wider clinical spectrum, have emerged. In this review article, the epidemiological situation updated up to December 2016, as well the main implications of chikungunya in the clinical aspects during its acute and chronic phases, are discussed.

Keywords: *Chikungunya; arbovirus; acute phase; chronic phase; Latin America.*