

**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA**

---

---

**ESCUELA DE SALUD PÚBLICA DE MÉXICO**

Dinámica de transmisión doméstica y comunitaria de chikungunya en el municipio de  
Puente Ixtla, Morelos

Proyecto Terminal Para obtener el grado de Maestro en Salud Pública en  
Enfermedades Infecciosas

Anais Cortes Escamilla

Generación 2014-2016

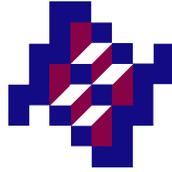
**Comité Asesor**

Directora de Proyecto Terminal:  
Dra. Celia Mercedes Alpuche Aranda

Asesor de Proyecto Terminal:  
Dr. Hugo López-Gatell Ramírez

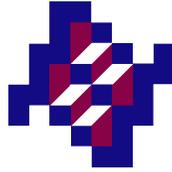
Cuernavaca, Morelos,

Octubre, 2016

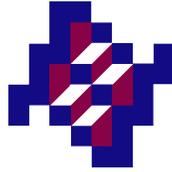


## Índice:

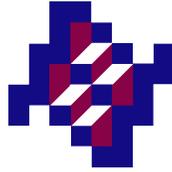
<b>INTRODUCCIÓN:</b> .....	<b>5</b>
<b>ANTECEDENTES</b> .....	<b>7</b>
<b>1. TAXONOMÍA Y CICLO BIOLÓGICO DEL VECTOR</b> .....	<b>7</b>
A. DISTRIBUCIÓN DE LOS VECTORES .....	7
B. MORFOLOGÍA .....	8
C. CICLO BIOLÓGICO .....	9
<b>2. CHIKUNGUNYA</b> .....	<b>9</b>
D. VIRUS .....	9
E. FILOGENIA .....	10
<b>3. LA ENFERMEDAD POR CHIKUNGUNYA</b> .....	<b>11</b>
F. TRANSMISIÓN DE CHIKV .....	13
G. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS .....	15
H. EL CHIKV EN EL MUNDO, AMÉRICA Y MÉXICO .....	19
A. MORELOS Y PUENTE IXTLA.....	22
<b>4. DINÁMICA DE TRANSMISIÓN DEL CHIKV A DIFERENTES ESCALAS: GLOBAL, NACIONAL, SUBNACIONAL, COMUNITARIA Y DOMÉSTICA.</b> <b>22</b>	
<b>5. ENCUESTAS DE SEROPREVALENCIA: HERRAMIENTA PARA DETERMINAR LA DINÁMICA DE TRANSMISIÓN DEL CHIKV Y OTRAS ETV</b> <b>24</b>	
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>25</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:</b> .....	<b>27</b>



<b>6.</b>	<b>PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>28</b>
	<b><u>JUSTIFICACIÓN.....</u></b>	<b><u>28</u></b>
	<b><u>OBJETIVOS:.....</u></b>	<b><u>29</u></b>
<b>7.</b>	<b>OBJETIVO GENERAL: .....</b>	<b>29</b>
A.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	29
	<b><u>MATERIAL Y MÉTODOS.....</u></b>	<b><u>29</u></b>
A.	DISEÑO DEL ESTUDIO .....	29
B.	ÁREA DE ESTUDIO .....	29
C.	POBLACIÓN EN ESTUDIO .....	30
D.	RECLUTAMIENTO .....	32
A.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO:.....	35
	CONTROL DE CALIDAD .....	39
	<b><u>CONSIDERACIONES ÉTICAS .....</u></b>	<b><u>41</u></b>
	<b><u>LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....</u></b>	<b><u>41</u></b>
	<b><u>ANÁLISIS DE FACTIBILIDAD .....</u></b>	<b><u>42</u></b>
	<b><u>RESULTADOS .....</u></b>	<b><u>43</u></b>
A.	SEROPREVALENCIA DE CHIKV EN PUENTE IXTLA, MORELOS .....	43
B.	DETERMINANTES SOCIALES ASOCIADOS A LA TRASMISIÓN Y PROPAGACIÓN DE LA INFECCIÓN POR CHIKV EN EL HOGAR Y LA COMUNIDAD EN PUENTE IXTLA, MORELOS .....	45
C.	EDAD DE LA INFECCIÓN.....	46



D.	OPORTUNIDADES PARA LOS SERVICIOS DE SALUD .....	47
	DISTRIBUCIÓN ESPACIAL DE SEROPOSITIVOS A CHIKV EN LA LOCALIDAD .....	47
	<b><u>DISCUSIÓN.....</u></b>	<b>52</b>
	<b><u>CONCLUSIONES .....</u></b>	<b>55</b>
	<b><u>RECOMENDACIONES.....</u></b>	<b>56</b>
	<b><u>BIBLIOGRAFÍA.....</u></b>	<b>57</b>
	<b><u>ANEXOS .....</u></b>	<b>69</b>



## Introducción:

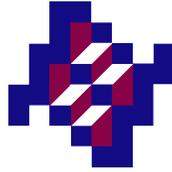
El virus Chikungunya (CHIKV), pertenece al género *Alfavirus* de la familia *Togaviridae* y es un ARN virus (1–3). La fiebre chikungunya (CHK), causada por CHIKV, es una enfermedad endémica en el sudeste asiático, África subsahariana y Oceanía CHIKV es emergente en América (4); fue identificada por primera vez en diciembre del 2013 en la isla de San Martín, en el Caribe (5). En México los primeros casos se notificaron en el 2014 en Chiapas y se ha extendido rápidamente por casi todos los estados del país (6).

Los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* son vectores de CHIKV. Estos mosquitos adquieren el virus a partir de humanos o animales infectados y, después de aproximadamente dos días, pueden transmitirlo a una persona susceptible, quien desarrollará los síntomas de CHK después de un período de incubación de 2 a 4 días (intervalo: 1 a 12 días) (1,7–10).

Diversas características del ambiente, el clima, la precipitación, la vivienda, la inmunidad del individuo, el hacinamiento y las densidades de poblaciones humanas y de los vectores determinan la dinámica de transmisión del CHIKV (11–13). Los comportamientos sociales, como las visitas entre vecinos facilitan la transmisión del virus a nivel comunitario (14).

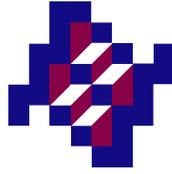
En una población donde se asume que la circulación vírica es baja, basta con que los vectores sean competentes para propagar la infección, aunque sus densidades poblacionales no sean elevadas (15), por lo que en áreas vírgenes a la infección se presentan elevadas tasas de ataque y epidemias recurrentes (16).

Hasta el momento se desconoce la magnitud plausible de la incidencia o la velocidad de transmisión de CHIKV en México. (17) Se requieren estudios de investigación que proporcionen información útil para conocer el agente causal de los



brotos, los parámetros, dinámica y magnitud de la transmisión de enfermedades, como las encuestas de seroprevalencia (12,18–21).

Este es un estudio a pequeña escala y micro escala en el que se estimó la seroprevalencia de anticuerpos contra CHIKV para describir el comportamiento epidemiológico del CHIKV a niveles domiciliario y comunitario e identificar los factores sociodemográficos asociados con la infección por CHIKV en el municipio de Puente Ixtla, Morelos.

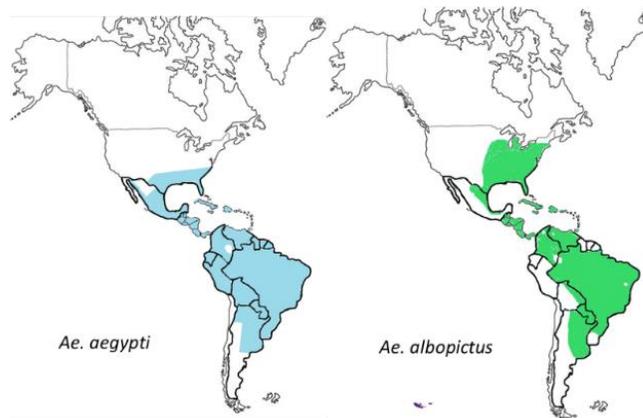


## Antecedentes

### 1. Taxonomía y ciclo biológico del vector

#### A. Distribución de los vectores

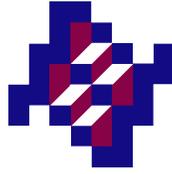
**Figura 1. Distribución aproximada de *A. aegypti* y *A. albopictus***



Adaptado con datos de referencia (22,23)

Tanto *A. aegypti* como *A. albopictus* son abundantes y están ampliamente extendidos en las regiones tropicales y subtropicales de América (Figura 1).

*A. aegypti* vive en lugares con una altitud por debajo de los 1,800 metros sobre el nivel medio del mar. Se estima que su intervalo de vuelo es aproximadamente de 100 metros. Consecuentemente, los criaderos cercanos a los asentamientos humanos son fuente de propagación del CHIKV. Los criaderos en zonas urbanas y suburbanas pueden ser contenedores con agua clara, limpia y con sombra. También se ha informado la presencia de estos vectores en áreas rurales.



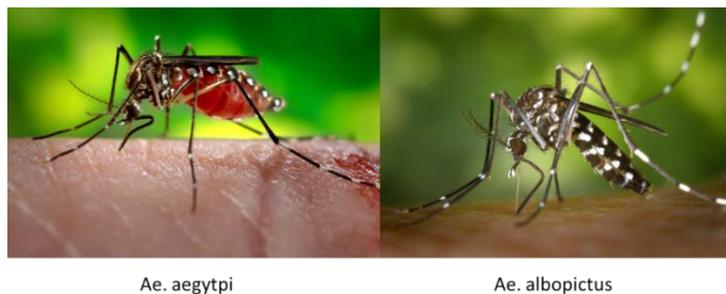
Los mosquitos *Aedes* se alimentan primariamente de néctar, pero las hembras son hematófagos facultativos que prefieren la sangre humana a la de otros animales, incluyendo mamíferos y reptiles. (24–26).

*A. albopictus* comparte el mismo subgénero que *A. aegypti*, así como algunos de sus hábitos. Tiene origen asiático y es propio de hábitats boscosos; sin embargo, se adaptó a los asentamientos humanos rurales y urbanos. Sus criaderos pueden localizarse desde las axilas de los arboles hasta aguas estancadas, su intervalo de vuelo es de 200 mts. Se pueden alimentar en espacios abiertos y en horario vespertino (25–27).

## B. Morfología

Los adultos de *A. aegypti*, son de color negro con escamas blanco-plateadas en la parte dorsal del tórax y el abdomen. Presenta una coloración clara anillada en los tarsos, fémures y tibias. *A. albopictus*, presenta escamas blancas sin la línea media en la parte dorsal del tórax (28). (Figura 2)

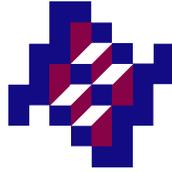
**Figura 2. Características morfológicas de *A. aegypti* y *A. albopictus***



Ae. aegypti

Ae. albopictus

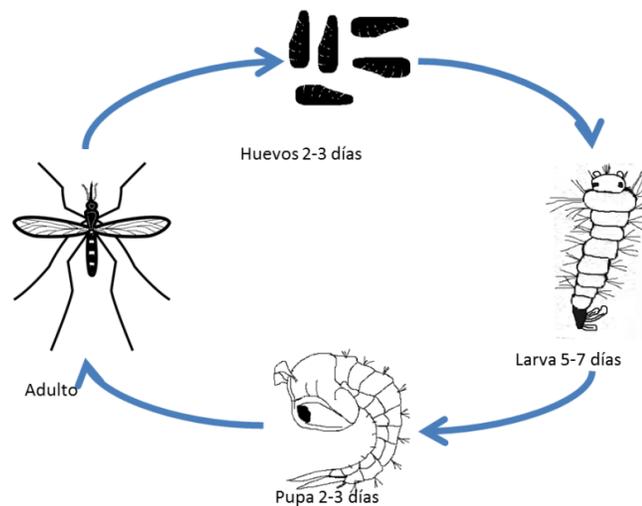
Tomado de referencias: (29,30)



### C. Ciclo biológico

Los mosquitos tienen cuatro fases de crecimiento: huevo, larva, pupa y adulto, con una diferencia entre ellos de aproximadamente 48 h por lo que su ciclo completo dura, en promedio, de 7 a 10 días (24,28). (Figura 3).

Figura 3. El ciclo biológico

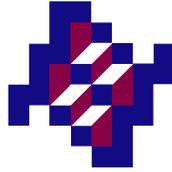


Elaboración propia con datos de referencia: (31)

## 2. Chikungunya

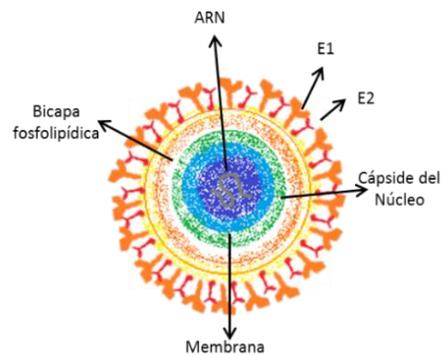
### D. Virus

CHIKV pertenece al género *Alfavirus* de la familia *Togaviridae* (1,2), es sensible a la deshidratación y a temperaturas mayores de 58°C (32). El material genético de CHIKV se conforma por ácido ribonucleico (ARN) monocatenario positivo que codifica tres proteínas estructurales: C, E1 (50 kDa) y E2 (45 kDa) y cuatro proteínas no estructurales



(NS P1-4) (32). CHIKV tiene morfología esférica con un diámetro de 60-70 nm y se encuentra recubierto por una capa fosfolipídica, donde se anclan las glicoproteínas E1 y E2. La proteína E2 fusiona la nucleocápside con el citoplasma de la célula hospedera a partir del endosoma una vez que el virión se ha replicado. El ciclo de replicación dura aproximadamente cuatro horas (32). (Figura 4)

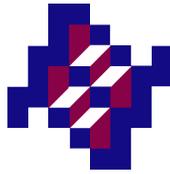
**Figura 4. Estructura virus CHIKV**



Elaboración propia con datos referencia: (20)

## **E. Filogenia**

Se conocen tres genotipos diferentes de CHIKV, el del Occidente (causante de brotes en Senegal, Nigeria y Guinea), el del este, centro y sur de África (ECSA) (causante de brotes de Tanzania, Uganda, Zimbabwue, Sudáfrica y las repúblicas Centroafricana y Democrática del Congo, Kenia, etc.) y el asiático (identificado en Tailandia, Vietnam, Malasia, Indonesia, etc.) ECSA es el genotipo más frecuentemente identificado en brotes (23,32,33). De acuerdo a Volk S. y colaboradores, los genotipos de CHIKV que circulan actualmente tienen un antepasado común que existió hace más de 500 años (34).



## Diversidad genética del CHIKV

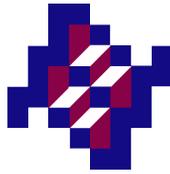
*A. albopictus* se ha expandido por el mundo, facilitado la aparición de brotes de CHIKV en regiones vírgenes al virus (35,36) Durante el brote de *La Réunion*, los investigadores identificaron una transposición de alanina por valina (A226V) en la posición 226 del gen e1 de CHIKV del genotipo ECSA en del virus, dicha mutación favorece la virulencia del CHIKV y la transmisión por parte del vector *A. albopictus* (36–39).

En América el genotipo que predomina es el asiático (38,40,41). Konstantin y Tsetsarkin, describen la adaptación del CHIKV al vector *A. albopictus* como el factor contribuyente más importante para la re-emergencia del virus en las múltiples epidemias de la enfermedad que se han presentado en el mundo (42).

### 3. La enfermedad por Chikungunya

El periodo de incubación medio de CHIKV es c (7); Burt y colaboradores señalan que éste puede variar entre 1 a 12 días, a diferencia de la incubación del virus dengue (DENV) cuyo intervalo es 3 a 10 días (1,7,10). Una vez que ha finalizado el periodo de incubación del CHIKV, el cuadro clínico de la CHK se presenta con inicio súbito de los síntomas (carece de fase prodrómica) (13).

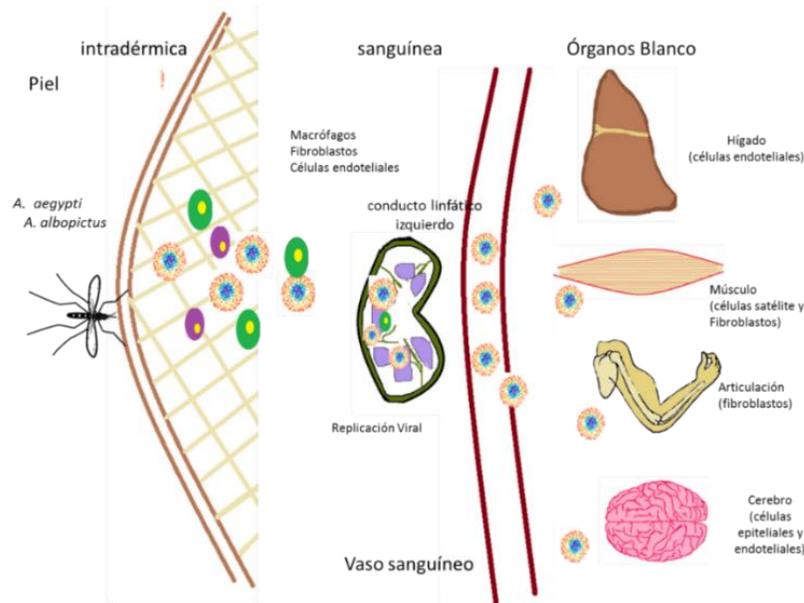
La CHK presenta altas tasa de ataque, un estudio realizado en la República dominicana en el 2014 reportó dentro de sus barrios tasas del 66 al 48%, en uno de ellos en el 97% de las casas se había presentado por lo menos un caso de CHK (44). Por otro lado el porcentaje de asintomáticos que se ha reportado varía desde un 5% hasta un 40,5 % (16,45,46). Yoon I-K y colaboradores señalan que las infecciones subclínicas representan la mayor parte del total de las infecciones por CHIKV (47).



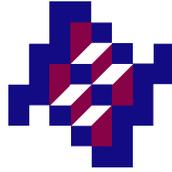
## I. Infección del vector por CHIKV

La infección en los vectores por CHIKV comienza durante la alimentación de la hembra la cual ingiere sangre de hospederos virémicos. Posteriormente, el virus se difunde al intestino medio del mosquito y continúa por la hemolinfa hasta llegar a las glándulas salivales (10,48). Una vez que el virus se secreta en la saliva del mosquito, éste será capaz de transmitir el CHIKV a un hospedero susceptible durante el proceso de alimentación del vector (9,10,48). De acuerdo con el estudio realizado por Dubrulle M. y colaboradores, el periodo de incubación extrínseco de CHIKV es de dos días con un máximo de seis días para *A. albopictus* y siete para *A. aegypti*.

**Figura 5. Diseminación del CHIKV en los tejidos y órganos blanco**



Elaboración propia con referencias (10,32,49)



## II. Infección en el individuo

La infección por CHIKV ocurre cuando la hembra del mosquito *Aedes* infectada por CHIKV pica a un hospedero susceptible (7,10,50). La infección por CHIKV tiene tres fases: intradérmica, sanguínea y la afección de los órganos blanco. En la fase intradérmica el virus penetra en la piel del hospedero. Los viriones entran a la dermis y penetran los vasos sanguíneos subcutáneos. Posteriormente el virus se replica en los fibroblastos de la dermis, en la segunda fase se extiende a través del torrente sanguíneo al hígado, bazo y, en los recién nacidos, a las meninges. En respuesta a ello, durante la tercera fase el organismo recluta células inflamatorias a los tejidos infectados y consecuentemente se presenta la artritis (rodillas, codos, tobillos, etc.) (10,35,50). (Figura 5) .

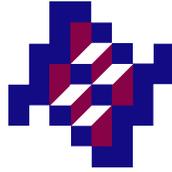
## III. Infecciones secundarias:

Además del mecanismo de transmisión por vectores, que es el más frecuente, CHIKV se transmite por vía hematológica mediante transfusión y por vía transplacentaria. La transmisión del CHIKV transfusional se ha informado en Puerto Rico , donde se observó una alta incidencia de donadores virémicos durante el brote de 2014 (52). El primer caso de transmisión de madre a hijo se identificó durante el brote en la isla *La Réunion* entre el 2005 y 2006 (51,53).

## F. Transmisión de CHIKV

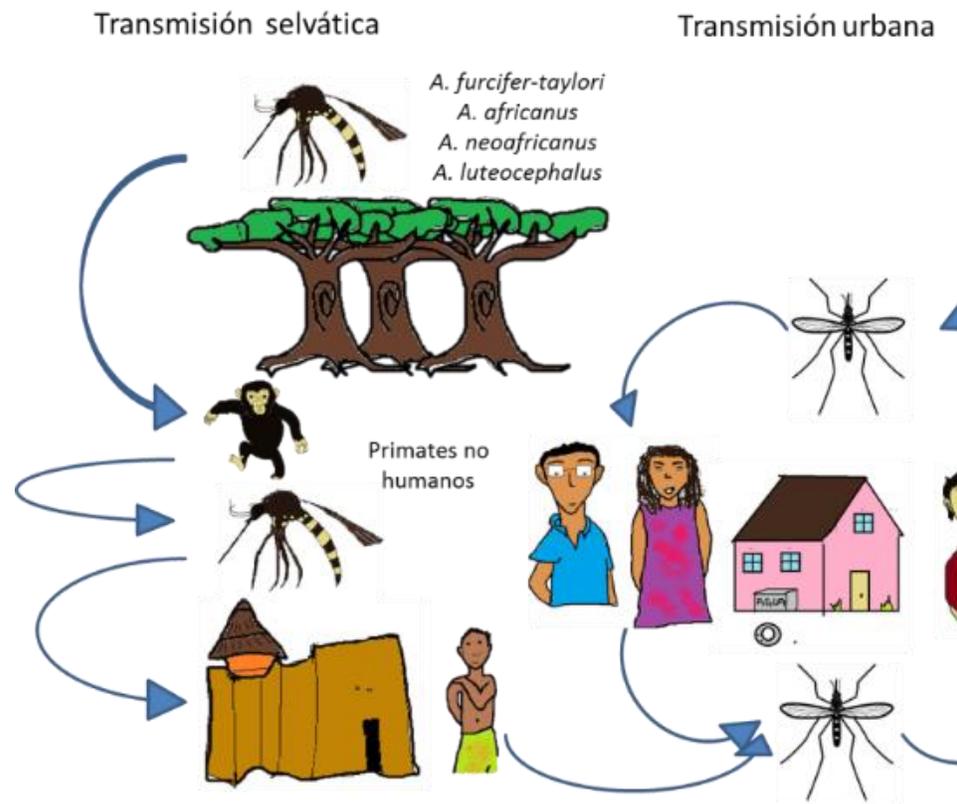
### IV. Ciclos de transmisión

Se han identificado dos ciclos de transmisión de CHIKV, el enzoótico o selvático, que se presenta principalmente en África en hábitats con vegetación espesa. En el ciclo selvático participan los vectores *Aedes furcifer-taylori* (oeste y sur de África), A.

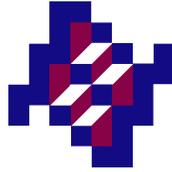


*africanus* (centro), *A. neoafricanus* y *A. luteocephalus*. Los principales reservorios de este ciclo son primates no humanos, siendo ocasional la transmisión a los humanos (2,33,40). Otros animales como los roedores, aves y bovinos pueden ser reservorio para CHIKV, aunque esto es menos frecuente. (32,35,55).

**Figura 6. Ciclos de transmisión de CHIKV**



Elaboración propia con referencias (20,21)



El segundo ciclo de transmisión es endémico-epidémico, antropocéntrico y predominantemente urbano. En éste los vectores principales son *A. aegypti* y *A. albopictus*, ambos capaces de sostener la transmisión en zonas densamente pobladas ya que pueden adaptarse a las condiciones de vida humanas (Figura 6) (35,36).

### **G. Características clínicas**

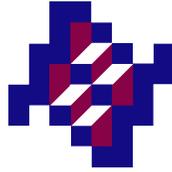
Los síntomas de CHK inician dos a seis días después de la inoculación (56). Se han descrito dos fases de la enfermedad, la aguda y la crónica:

La primera inicia abruptamente, dura 7 a 10 días y se manifiesta con fiebre (85% de los casos) – la cual puede durar desde días hasta dos semanas – y poliartralgias, que son el síntoma más característico de la enfermedad y se presentan en el 87-98% y mialgias en 93% de los casos sintomáticos. También se presenta exantema, principalmente purpúrico, en 40-50% de los enfermos y dura aproximadamente dos a cinco días (56–59).

La mayoría de las afecciones derivadas de la infección del hígado y los órganos linfoides cursan asintomáticas. En cambio, las que se presentan en los músculos y articulaciones, se asocian con dolor intenso y algunos pacientes presentan artritis (59). (Anexo I Sintomatología presente en la fase aguda del CHIKV).

La fase crónica de CHK perdura por meses o años y se caracteriza por artralgias persistentes que pueden derivar reumatismo inflamatorio crónico, particularmente en personas mayores de 60 años (32,57,58).

Esta complicación puede presentarse hasta en el 45 y 50% de los pacientes que han sufrido la infección, con un tiempo medio de resolución de 20 meses (32,57,58); (Sintomatología presente en la fase clínica de CHK Anexo II). Se pueden presentar algunas manifestaciones atípicas, éstas pueden ser de índole neurológico



(meningoencefalitis, convulsiones, dolor neuropático, trastornos neurosensoriales, síndrome cerebelos) o articulares (disestesias y/o parestesias en el carpo y/o tarso).

También se pueden presentar problemas cardíacos (miocarditis, pericarditis, insuficiencia cardíaca y arritmias). Otras manifestaciones incluyen, trastornos digestivos, dermatológicos (exantema, alopecia y prurito, musculares (síndrome de Guillain Barré ), vasculares (Enfermedad de Raynaud), hepáticos (hepatitis fulminante en personas con antecedentes de hepatopatías crónicas e insuficiencia renal aguda) y pancreáticos (35,56,60). La infección por CHIKV podría además desencadenar artritis reumatoide (35).

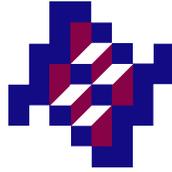
En general la letalidad del CHK es baja y se considera que las muertes asociadas con la enfermedad son extraordinarias y están asociadas a la existencia de comorbilidades (61).

### **La respuesta inmune**

La infección aguda por CHIKV induce una respuesta innata; la cual destruye tejidos y produce citosinas (IL-1b, IL-6, y TNF-a e interferón (IFN)), ocasionando intensos dolores articulares (61) (Anexo III).

Posterior a la infección por CHIKV, el sistema inmunológico del hospedero desarrolla inmunidad adaptativa y respuesta de memoria protectora contra CHIKV (54,62).

Por el contrario, aquellos que han sido infectados, la respuesta humoral (CD4+ y T CD8+), se activa fuertemente en los primeros días de la infección, mientras que su sistema inmunológico adaptativo les confiere protección contra una reinfección. Se han detectado anticuerpos contra CHIKV IgM e IgG durante la fase aguda de la infección



(61). Estudios previos reportan que los anticuerpos neutralizantes contra CHIKV pueden ser detectados hasta doce meses posterior a la infección aguda (63,64).

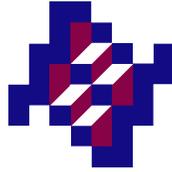
### **Diagnóstico**

En áreas endémicas de dengue, la diferenciación sindromática entre dengue, CHIK, Zika y otras enfermedades febriles agudas puede complicarse debido a la semejanza clínica de estas enfermedades. Por ello, se requieren pruebas diagnósticas de laboratorio con suficiente especificidad como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y los cultivos virales (24,65,66) (Anexo IV). El diagnóstico mediante la detección de la Proteína no estructural 1 (NS1) se reserva para el DENV (66); algunos indicadores serológicos de inflamación (ej. proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular) incrementan levemente en CHIK, pero su valor diagnóstico es aún incierto (32,35).

Las pruebas serológicas, como los ensayos de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), detectan y cuantifican títulos de anticuerpos IgM e IgG contra el CHIKV. Entre las tres y las cinco semanas posteriores a la infección se presentan las mayores concentraciones de IgM, que continúan detectables hasta dos meses después del inicio de los síntomas enfermedad (29).

### **Vigilancia epidemiológica**

En México, la vigilancia epidemiológica de CHK sigue el modelo convencional vigilancia pasiva basada en la detección, clasificación, diagnóstico y notificación de casos humanos atendidos en unidades de atención de la salud. Para la vigilancia epidemiológica se clasifican los casos sospechosos y confirmados de acuerdo con los siguientes criterios:



### **Caso sospechoso**

Toda persona que presente cuadro febril agudo, poliartralgias severas (incapacitantes) o artritis de inicio agudo y que se identifique alguno de los siguientes factores de riesgo:

- Presencia de *A. aegypti* y/o *A. albopictus*
- Antecedente de exposición a áreas donde se reporta transmisión del virus dos semanas previas al inicio de los síntomas.
- Identificación de casos confirmados en la región (65)

### **Caso confirmado**

Se considera confirmado a todos los casos sospechosos con resultados de seropositividad en las pruebas de laboratorio; RT-PCR (en los primeros cinco días o detección de anticuerpos IgM, a partir del sexto día del inicio del cuadro febril. (65).(Cuadro 1)

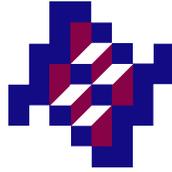
### **Caso descartado**

Todo aquel caso que compruebe mediante pruebas de laboratorio (avaladas por el InDRE) la ausencia de los marcadores serológico o virológico para CHIKV (65). Es importante realizar el diagnóstico diferencial.

La definición de caso sospechoso de CHK pretende ser más sensible mientras que los criterios de laboratorio hacen que la definición de caso confirmado sea más específica (65) (Ver cuadro 1).

## **V. Manejo clínico**

Hasta el momento no existen fármacos específicos para tratar CHIK (35) para prevenir o tratar la infección por CHIKV. Por ello, el tratamiento es sintomático con antipiréticos



y analgésicos no esteroideos (62,67,68). Está contraindicado el uso de aspirina por riesgo de hemorragias y síndrome de Reye (<12 años) (35,69).

Para los casos que presenten artralgias crónicas, la fisioterapia puede ayudar a su recuperación.

### **Control epidemiológico**

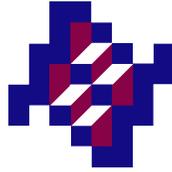
La vacunación podría ser un mecanismo potencialmente efectivo para el control de la transmisión (35) pero hasta el momento no existen vacunas; algunos candidatos están en diferentes fases de estudio preclínico y clínico (10,32,67).

La prevención y control de CHK y la propagación del CHIKV, tradicionalmente se enfoca al control de la proliferación de vectores y sus áreas de criadero (24), a través de diferentes mecanismos como el uso de mosquiteros individuales impregnados con repelentes y usar ropa que cubra posibles áreas a ser picadas (35). Una alternativa al control químico es el control biológico con microcrustáceos o peces (70,71)

Las enfermedades transmitidas por vector (ETV), obedecen a diversos determinantes sociales que se salen del alcance del sector salud, ante esto las estrategias integradas para el control vectorial apelan a la responsabilidad compartida entre las instituciones y la ciudadanía para una disminución de los factores de riesgo y cambio en el comportamiento a través del entendimiento y estudio del ecosistema específico de la población afectada y como este se relaciona con su salud (72,73).

## **H. El CHIKV en el mundo, América y México**

Los primeros casos de CHK se identificaron en África, India y sudeste asiático. Su descripción inicial fue en los años 1950 en África occidental, en la actual Tanzania. En

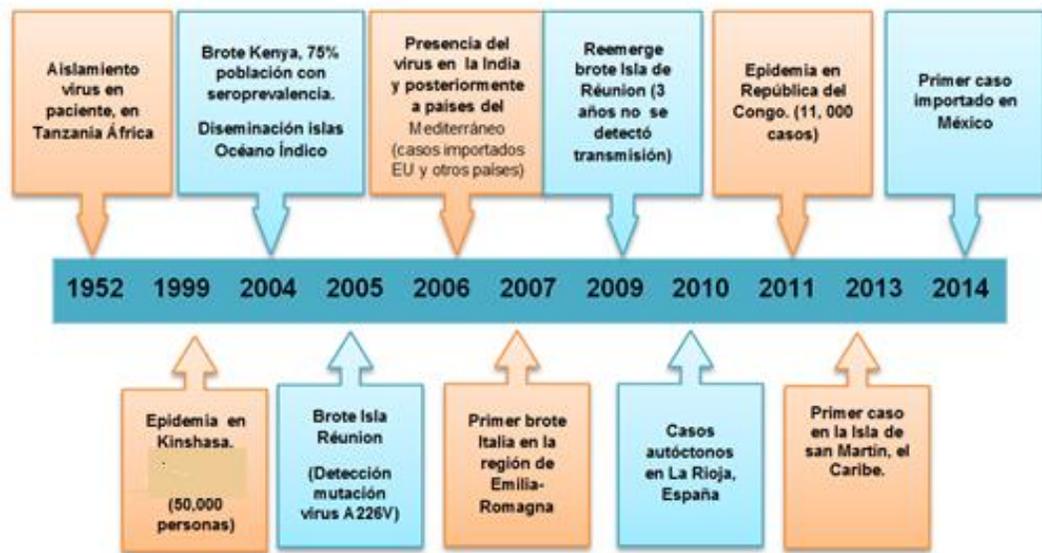


2004 se presentó una epidemia en algunas islas del Océano Índico y desde ahí, continuó extendiéndose durante el 2005.

La Réunion fue la isla en la que se presentó el mayor impacto. Los primeros casos que llegaron a esta isla provenían de las islas Comoras donde se expandió rápidamente con más de 50 a 100 casos por semana (32,35,40). Hasta llegar a partes donde nunca antes se había presentado como el brote del 2007 en el norte de Italia, el cual fue el primero reportado en una zona templada (18).

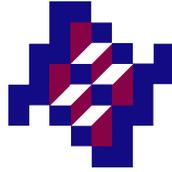
C

Figura 7. Cronología de CHIKV en el mundo



Elaboración propia con datos de las referencias (35,39)

En América, los primeros casos informados de transmisión autóctona se presentaron en la isla de San Martín, en la región Caribe, las mayores afecciones las



vivieron la República Dominicana, Martinique, Guadalupe, Haití y Puerto Rico. Estas infecciones responden al serotipo Asiático el cual se ha encontrado en casi todo el continente, el serotipo ECSA solo se ha identificado en Brasil (35) (Figura 7).

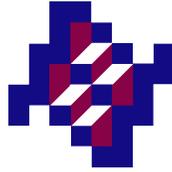
El comportamiento del avance de la enfermedad de un país a otro ha llamado la atención de los modeladores matemáticos, quienes han tratado de predecir dicho comportamiento basado en la información de vuelo del vector, la distancia de un país a otro y las condiciones climáticas (74)

### **CHIK en México**

En México, el primer caso importado de CHK fue una mujer que llegó a Jalisco proveniente de Barbados el 28 de mayo del 2014 (75). En el mes de octubre de ese mismo año varios médicos del estado de Chiapas notificaron un número significativo de pacientes que cumplía con la sintomatología sospechosa para CHK(76)

El Centro Regional de Investigación en Salud Pública (CRISP), Tapachula, México, en conjunto con otras instituciones, realizó un estudio con muestras de tres lugares del estado de Chiapas, y obtuvieron 119 muestras de pacientes que cumplían con la sintomatología de posibles casos de CHK Realizaron la secuenciación genética de 5 muestras de diferentes lugares y encontraron mayor relación entre las cepas de Chiapas y el linaje asiático hallado en el Caribe y buscaron evidencia de la presencia de las mutaciones descritas para la adaptación de CHIKV al vector *A. albopictus* sin encontrarla en las muestras analizadas (76)

El CRISP fue también el responsable del primer estudio que identifico a *Ae. aegypti* como el principal vector en la epidemia de CHK en Chiapas y descarto la transmisión de CHIKV por *Ae. albopictus* en México (15).



Sin embargo, los primeros casos informados oficialmente en el boletín de Epidemiología fueron en la semana epidemiológica 46 (9 al 15 de noviembre del 2014), registraron únicamente 14 casos en Chiapas (6).

#### **A. Morelos y Puente Ixtla**

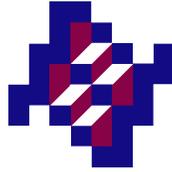
En Morelos, los casos de CHK comenzaron a informarse en la semana epidemiológica 21 de 2015 (24 al 30 de mayo) (77,78). El Sistema Nacional de Vigilancia no publica información sobre la distribución de los casos por municipio, por lo que se desconoce el intervalo de altitud en el que se han presentado dichos casos.

Puente Ixtla es uno de los 32 municipios de Morelos. Se localiza en el suroeste del estado entre la longitud 99°19' 15.88" Este y la latitud 18° 37' 20.89" Norte (79). (Figura 8) Este municipio tiene una extensión de 297.43 km<sup>2</sup> y una altitud media de 900 metros sobre el nivel medio del mar. El municipio es cruzado por los ríos Chalma, Tembembe, Amacuzac y Apatlaco, su clima es predominantemente semiseco y cálido con una temperatura media es de 25°C y una precipitación pluvial media anual de 930 milímetros cúbicos (80).

En el Censo Nacional de Población 2010, la población de Puente de Ixtla era de 61,585 habitantes, de los cuales 30,152 (49%) eran hombres y 31,433 (51%) mujeres. Su densidad de población media era de 206.3 habitantes/km<sup>2</sup> y tenía 1,623 viviendas habitadas. El promedio de habitantes por hogar era de 4.1 personas (81–83).

#### **4. Dinámica de transmisión del CHIKV a diferentes escalas: global, nacional, subnacional, comunitaria y doméstica.**

La velocidad con la que una infección se extiende en una población depende de la frecuencia en que se presente la transmisión, en la cual influyen diversos factores como

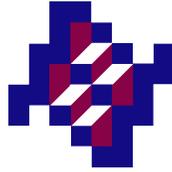


el nivel de inmunidad de la población y los patrones de contacto entre los hospederos (84). En la dinámica ente el hospedero y el agente infeccioso, el inicio de transmisión no siempre coincide con la aparición de la enfermedad; para el caso del CHIKV la transmisión se presenta antes de que comience la enfermedad (85).

En el caso de las poblaciones rurales de África donde hay una amplia variedad de reservorios selváticos y especies de mosquitos vectores, CHIKV se transmite continuamente, lo que determina que la mayoría de la población sea inmune y los brotes sean pequeños, a diferencia de las poblaciones urbanas con poca o nula inmunidad al CHIKV donde los brotes son extensos y presentan elevadas tasas de ataque. Ejemplo de ellos fue la epidemia de Asia en 1960 la cual 20 a 30 años después re-emergió, o en 1960 en Calcuta, India, donde la epidemia de CHIK resultó en una seroprevalencia del 60% al 74%. Mientras que el brote de la Isla La Réunion tuvo una prevalencia del 38%, el 85% de los casos fueron sintomáticos (11,86).

Manore CA y colaboradores, describieron diferencias entre las dinámicas de transmisión del DENV y del CHIKV, también en la sostenibilidad de la endemia a largo plazo. El CHIKV que se presentó en el brote de La Réunion mostró mayor número básico de reproducción ( $R_0$ ) y mayor velocidad de transmisión en la etapa inicial que el CHIKV asiático, el cual es más sensible a las intervenciones relacionadas con el control de las poblaciones de mosquitos (87).

Existen pocas publicaciones que describan resultados de estudios sobre la dinámica transmisión del CHIKV a nivel comunitario. Sin embargo, las inferencias sobre dengue pueden informar el comportamiento esperado para CHIKV. Para el DENV parece claro que el riesgo individual de infección es directamente proporcional al número de visitas a zonas donde existen mosquitos infectados (14). Otro factor de riesgo para infección por DENV es el desplazamiento entre diferentes hogares en zonas



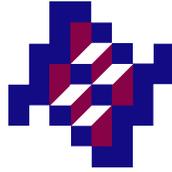
endémicas (14). A nivel comunitario, los comportamientos sociales como los desplazamientos rutinarios entre el hogar individual y el sitio de trabajo, las visitas a la familia y otros contactos y tienen una marcada importancia en la dinámica de transmisión de DENV (14).

## **5. Encuestas de seroprevalencia: herramienta para determinar la dinámica de transmisión del CHIKV y otras ETV**

Al inicio de un brote, se desconoce cuál es la fracción de inmunidad en la población, a menos que ésta sea completamente virgen al agente causal (88), por lo que las encuestas serológicas pueden ayudar a estimar la proporción de la población que ha sido expuesta a determinado agente infeccioso y permiten inferir el comportamiento espacial y temporal de la circulación de dichos agentes (88).

En 1988 en Yogyakarta, Indonesia, se realizó una encuesta serológica con la participación voluntaria de la población para un estudio de casos y controles, con el objetivo de identificar CHIKV como el agente causal del brote y estimar la magnitud de la transmisión en esa región, el 74% de los casos fue positivo para anticuerpos IgG contra CHIKV y el 3% para IgM (19).

En el 2007 en el noreste de Italia se realizó un estudio serológico con muestreo aleatorio para la detección de anticuerpos IgG e IgM contra CHIKV, presentando una prevalencia del 10.2% (18). Similarmente, una encuesta serológica retrospectiva en la ciudad de Chennai, India, estudio los factores de riesgo asociados a la transmisión de DENV y CHIKV en el periodo del 2006 al 2008, mostrando una heterogeneidad en la infección (20). Para describir la epidemiológica de otras ETV, como paludismo, también se han utilizado encuestas serológicas para inferir la dinámica de transmisión y la intensidad de exposición al vector y al parásito (12).



## Marco teórico

La dinámica de transmisión del CHIKV depende de diversos factores del contexto donde se presenta la infección, como:

- Las características del ambiente, vivienda, el estado inmune del individuo, el número de habitantes del hogar, la densidad de población y de los vectores en la localidad. además en zonas urbanas se facilita la aparición de brotes por las modificaciones que se hacen sobre el entorno ecológico (11,12).
- Por parte del vector, la densidad de población de los mosquitos es resultado de las condiciones de humedad y temperatura a la que están expuestos durante su ciclo biológico (13,18,28). (Figura 8)
- La sostenibilidad de la infección del CHIKV depende de que cada individuo infectado sea capaz de transmitir la enfermedad al menos a otra persona, cuando el virus llega a un territorio virgen, posiblemente la transmisión continuará durante tiempo indefinido (11,89,90).

Por otro lado, la información disponible en México no permite el estudio de la magnitud plausible de la incidencia o la velocidad de transmisión de CHIKV, debido a que los sistemas de vigilancia en México para las ETV basan la epidemiología del CHIKV en los casos confirmados por laboratorio los cuales representan el 5% del total de los que cumplan con la definición de caso una vez que se ha comprobado la circulación del virus (65) generando un subregistro en los datos y desconocimiento de la magnitud plausible de la incidencia o la velocidad de transmisión de CHIKV en México.

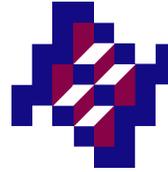
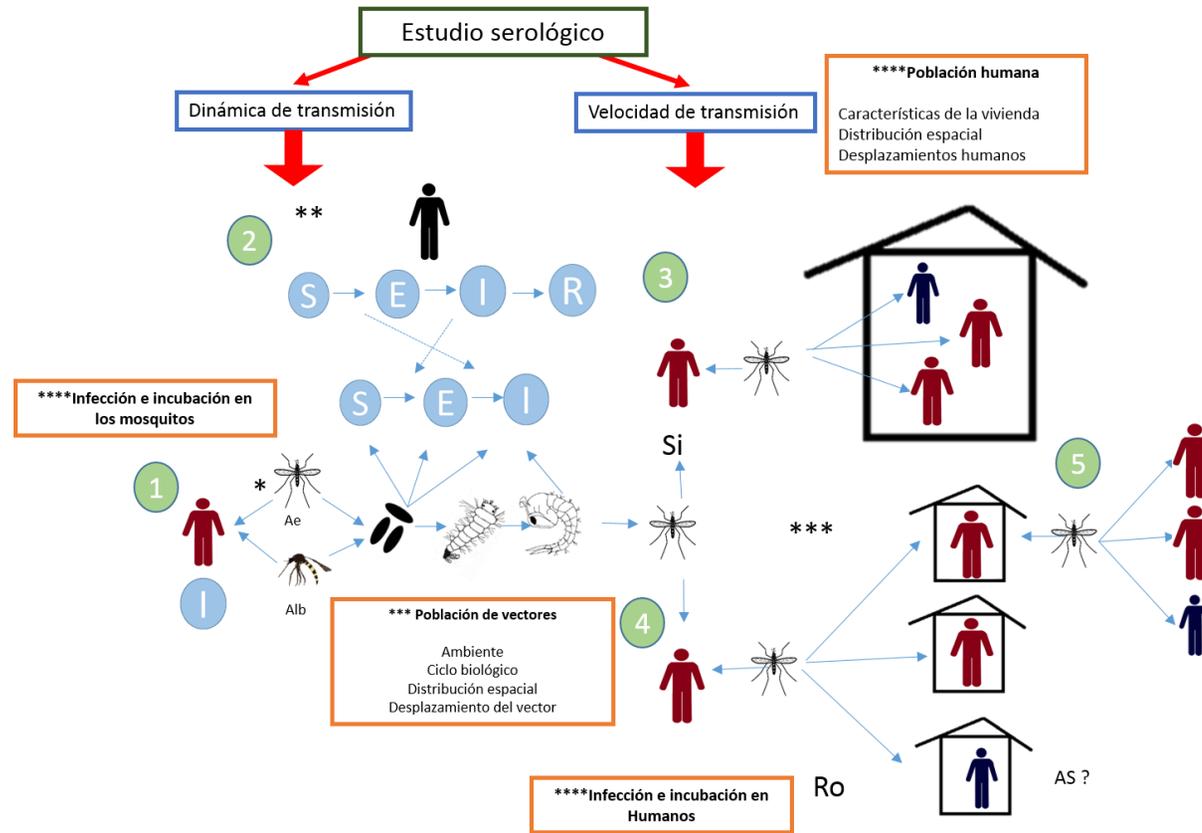
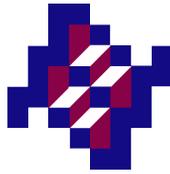


Figura 8. Esquema de dinámica de transmisión de CHIKV



Adaptado con datos de referencias (85,87,91)

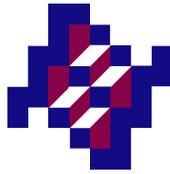


- 1) Un individuo infectado es reservorio de CHIKV al ser picado por un mosquito *A. aegypti* o *A. albopictus*, El mosquito puede infectarse, sus huevos ovopositados por estos mosquitos son susceptibles **(S)**, se encuentra expuestos **(E)** y por lo tanto los nuevos mosquitos pueden nacer infectados **(I)** (25,28,91).
- 2) Los mosquitos infectados a su vez transmitirán el virus a un individuo susceptible **(S)**, que quedará expuesto **(E)** y, tras el periodo de incubación intrínseco, estará infectado y será infectante **(I)** de CHIKV (10,35).
- 3) Un individuo infectado puede ser Sintomático **(Si)** o Asintomático **(As)**. Para CHIKV, aún se desconoce si las personas asintomáticas pueden transmitir al virus (9,15,73). El hospedero se convierte en reservorio durante el tiempo en que tiene viremia (5 a 7 días) y puede transmitir el CHIKV a las personas que viven en su domicilio a través del vector o, en el caso de las mujeres embarazadas, por vía transplacentaria (14,54,95).
- 4) Los individuos infectados también pueden transmitir el virus a sus vecinos o personas cercanas a su domicilio. Esta transmisión se favorece por los desplazamientos de las personas entre los diferentes domicilios (14).

### **Planteamiento del problema:**

El CHIKV es un agente infeccioso emergente en América, incluido México. Hasta 2014 la población mexicana se consideraba universalmente susceptible (96). Desde el inicio el brote en el país y hasta la fecha presente (octubre 2016) posiblemente el virus continúa en circulación.

El sistema de Vigilancia epidemiológico (SVE) de las enfermedades transmitidas por vector en México, se basa en la confirmación de casos, por lo que



existe un elevado subregistro de la infección por CHIKV y un desconocimiento de la magnitud plausible de su incidencia y comportamiento epidemiológico.

Sumado a esto, a nivel mundial la información sobre la dinámica de transmisión domiciliaria y comunitaria del CHIKV es limitada y existen pocos estudios nacionales sobre el comportamiento epidemiológico del CHIKV

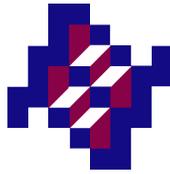
Por lo que se carecía de información sobre las características de la dinámica de transmisión de CHIKV a nivel comunitario y domiciliario; incluyendo su velocidad de propagación, la mediana de edad de la infección (87).

## **6. Preguntas de investigación**

- ¿Cuál es la seroprevalencia de anticuerpos contra CHIKV en la población de la localidad de Puente Ixtla, Morelos?
- ¿Cuál es la mediana de edad de infección?
- ¿Qué determinantes sociales de servicios básicos de vivienda favorecen o dificultan la transmisión de la CHIKV?

## **Justificación**

Previamente se han utilizado las encuestas serológicas de anticuerpos contra CHIKV como una herramienta para estudiar su dinámica de transmisión (12,15,16,93,96). Se espera que la información obtenida puede ser relevante para la salud pública y para los tomadores de decisiones, ya que con ella podrán identificar las zonas en riesgo, los factores estructurales de las viviendas y los comportamientos humanos que influyen en la propagación de este virus. Entender el comportamiento epidemiológico de la infección por CHIKV en la población de estudio ayudará a identificar áreas de oportunidad para implementar medidas de prevención y control.



## Objetivos:

### 7. Objetivo general:

Caracterizar la dinámica de transmisión del CHIKV, a nivel domiciliario y comunitario, entre los habitantes de la localidad Puente Ixtla, Morelos.

#### a. Objetivos específicos:

- Describir el comportamiento epidemiológico de la infección por CHIKV en la población susceptible del municipio de Puente Ixtla, Morelos.
- Identificar algunos determinantes sociales de la transmisión y propagación de la infección por CHIKV en el hogar y la comunidad.
- Estimar la edad mediana de la infección
- Identificar oportunidades para prevenir la propagación de CHIKV.

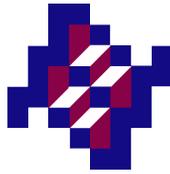
## Material y métodos

### a. Diseño del estudio

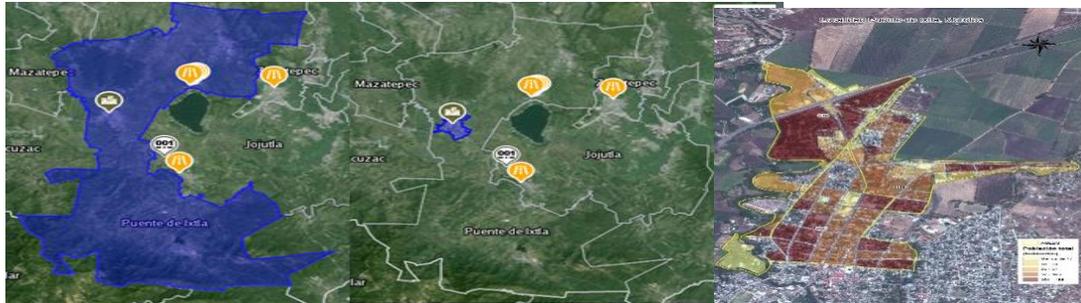
Es un estudio transversal descriptivo de seroprevalencia de anticuerpos contra CHIKV en la localidad de Puente Ixtla, Morelos en México; en el periodo de enero a julio del 2016.

### b. Área de estudio

El área de estudio está conformada por tres colonias, la colonia San Mateo Morelos en su mayoría, la colonia Norte y la colonia Miguel Hidalgo y por tres AGEB (0041, 0198 y la 0200) que se encuentran en la localidad de Puente Ixtla. El área consta de 68 manzanas y donde habitan 6,267 personas en 1,926 viviendas, 38.49 hectáreas (97). (Figura 9)



**Figura 9. Localización del municipio de Puente Ixtla**



La imagen de la izquierda se muestra el municipio de Puente Ixtla (color azul), la imagen del centro muestra la localidad de Puente Ixtla dentro del municipio, la imagen de la derecha muestra las AGEB seleccionadas para el muestreo.

Adaptado con datos de la referencia: INEGI (98,99)

### **c. Población en estudio**

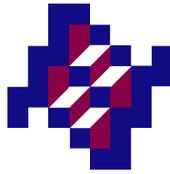
La población blanco son personas que residen habitualmente en las áreas geoestadísticas básicas (AGEB) seleccionadas de la localidad de Puente Ixtla del estado de Morelos.

#### **Tamaño de muestra:**

Mediante el software “Simple size determination in health studies” (100), calculó que se requiere estudiar al menos 327 personas para estimar una prevalencia menor o igual a 10%, con una precisión del 3% y un nivel de confianza del 95% (18,36). Considerando posibles pérdidas de 15% de la población candidato por su rechazo a participar o pérdida de información, el tamaño de la muestra planeado fueron 385 individuos.

Para calcularla se utilizó la siguiente formula:

$$n = \frac{z_{1-\alpha/2}^2 P(1-P)}{d^2}$$



En donde (n) es el tamaño de la muestra,  $1 - \alpha$  es el nivel de confianza, (P) es la prevalencia esperada y (d) es la precisión absoluta.

#### **VI. Criterios de inclusión:**

Se incluyeron en el estudio a los habitantes de las AGEB seleccionadas de la localidad de Puente Ixtla, Morelos, cuya edad fuera mayor o igual a dos años y que tuvieran mínimo un año de residencia habitual en el municipio.

#### **VII. Criterios de exclusión:**

Se excluyeron a niños menores que no aceptaron participar en el estudio o cuyos padres no aceptaron firmar el consentimiento informado.

Para los adultos, se excluyeron aquellos que no aceptaron participar en el estudio o cuyo su estado de salud no permitía la toma de muestra sanguínea, o se encontraban incapacitados para dar su consentimiento.

#### **Grupos de edad de interés:**

Niños de 2 a 9 años

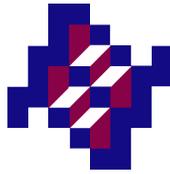
Adolescentes de 10 a 19 años

Adultos de 20 a 60 años

Adultos de 61 años y más

#### **Diseño muestral:**

Se seleccionaron individuos mediante muestreo aleatorio estratificado con representatividad local y una submuestra de 15 hogares completos seleccionada aleatoriamente del marco muestral. Estos 13 hogares se seleccionaron para estudiar la proporción media de seropositividad domiciliaria.



## **Marco de muestreo**

Para realizar este estudio se contó con el listado de las manzanas y viviendas que conforman la localidad de Puente Ixtla.

## **Unidades de análisis**

Los habitantes de las AGEB 0041, 0198 y 0200 de la localidad de Puente Ixtla, Morelos que viven habitualmente en la misma vivienda y que pueden estar relacionadas o no por algún parentesco, pero que si se benefician de un ingreso en común.

\*Ante la participación de la población de la localidad, se anexo un Asentamiento Irregular (AI) al área de muestreo, colindante con la AGEB 0041.

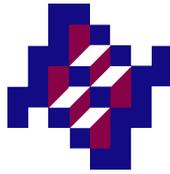
### **d. Reclutamiento**

Se eligieron los participantes en dos etapas en la primera se seleccionaron los hogares a muestrear de la localidad de Puente Ixtla, mediante muestreo con probabilidad proporcional al tamaño de las manzanas. En la segunda se seleccionó a los individuos por hogar mediante un muestreo aleatorio simple.

## **Etapas del muestreo**

### **Primera etapa**

Los hogares a muestrear se eligieron de acuerdo con el número de viviendas por manzana, entre el total de las viviendas multiplicado por el total de la muestra. Para ello se utilizaron los datos proporcionados por el Ing. René Santos Luna, Subdirector de Geografía Médica y Sistemas del Centro Nacional de Información y



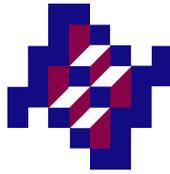
Documentación en Salud (CENIDS), los cuales incluyen el número de viviendas y población por manzana del 2010. Posteriormente, la proporción de viviendas con respecto a la manzana se multiplicó por el tamaño de la muestra asignado a esa manzana. El resultado obtenido está autoponderado porque el número de personas seleccionadas es proporcional al tamaño de la población de referencia.

### **Segunda etapa**

Del tamaño total de la muestra, se identificó una submuestra de 13 hogares, que fueron seleccionados para encuestar a todos sus miembros. Esto se realizó con el fin de estimar la fuerza de la infección que se presenta en el contexto intradomiciliario y su dinámica de transmisión entre los miembros del hogar, así como el porcentaje de infecciones asintomáticas. Por ello, como criterio de inclusión para esta submuestra se requirió que la familia contará al menos con cinco habitantes y que estuvieran presentes al menos cuatro de ellos.

No obstante, ante la poca respuesta de la población, durante la fase de colección de información se disminuyó este requerimiento a tres habitantes por hogar. Se muestreó a todos los integrantes de la familia cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión. Cuando la familia no aceptó participar, se eligió otro hogar dentro del marco muestral seleccionado (véase el apartado de logística del trabajo de campo).

En el resto de los hogares seleccionados, se asignó un número a cada integrante del hogar que cumpliera con los criterios de inclusión y exclusión; posteriormente con ayuda de una calculadora manual se obtuvo un número al azar para elegir al integrante que participaría. A cada participante se les entregó la carta consentimiento informado, para el caso de los adultos y la carta asentimiento para los menores. En los casos en que el individuo elegido declinó participar, se seleccionó el hogar contiguo a la derecha dentro del marco muestral seleccionado.



En la conducción de la encuesta, incluyendo la toma de muestras sanguíneas en todos los grupos de edad, participó personal de enfermería de los Servicios de Salud de Morelos, capacitado sobre los procedimientos del estudio.

**i. Recolección de información:**

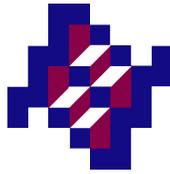
La información demográfica y clínica se obtuvo en una entrevista por persona, mediante un cuestionario estructurado, basado en el cuestionario propuesto por Rodríguez-Barraquer I y colaboradores (20). La entrevista incluyó variables sociodemográficas (edad, sexo, escolaridad), de estado de salud de los participantes, presencia de larvas o mosquitos dentro y fuera del hogar), viajes recientes, hábitos de desplazamiento dentro y fuera de la comunidad, y aspectos relacionados las características físicas de la vivienda.

Antes de la aplicar la encuesta se realizó una prueba piloto con 20 individuos seleccionados a conveniencia a partir de la población de estudio. La encuesta tuvo una duración máxima de 30 minutos.

Para realizar las entrevistas y tomar muestras sanguíneas, se integraron equipos con dos personas. La persona responsable de la toma de muestra fue una enfermera. Sólo se tomaron muestras a las personas que firmaron las cartas de consentimiento, asentimiento y autorización, según fuera el caso.

Para los participantes de 2 a 14 años de edad, se solicitó autorización de los padres o tutores y se les pidió a éstos que respondieran el cuestionario. Al menor se le solicitó su asentimiento para la toma de muestra sanguínea.

Para los participantes de 14 años a 17 años, se solicitó el consentimiento de los padres y el asentimiento de los menores. Éstos últimos respondieron la encuesta. Finalmente, a los participantes de 18 años de edad o mayores se les solicitó su consentimiento informado y ellos mismos respondieron la encuesta, en caso de que el participante estuviera incapacitado, se le solicitó al adulto



responsable de su cuidado que el respondiera la encuesta y autorizara la toma la muestra sanguínea de la persona a su cargo.

### **Logística del campo:**

El muestreo se efectuó durante tres semanas de cinco días cada una, y cada día se encuestaron 26 hogares aproximadamente. El muestreo involucró dos modalidades y cada una constó de dos pasos.

Para los hogares donde se seleccionó solo un participante:

- a) En cada manzana se encuestó un hogar sí y otro no, rodeando la manzana hasta alcanzar el número de hogares asignados por manzana
- b) Una vez seleccionado los hogares se eligió aleatoriamente al integrante que participó
- c) De no desear participar se continuó con la casa contigua a la derecha

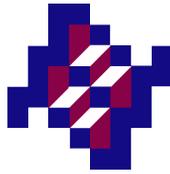
Para los integrantes donde se encuestó a varios miembros del hogar:

- a) Del número de hogares que se encuestó al día, los hogares que estuvieran formados por mínimo 5 integrantes y cuatro de ellos se encontraban presentes, se les pregunto si deseaban participar como familia.

Si alguno de los integrantes declinaba y no se muestreaban a los cuatro integrantes mínimo, de los integrantes ya muestreados se seleccionó aleatoriamente a uno para incluirlo en el estudio y no se consideró dentro de los hogares encuestados como familia.

### **a. Análisis estadístico:**

Se describió la distribución de las variables en la población de estudio mediante medidas de tendencia central y dispersión según el tipo de variable. Para las variables dicotómicas y categóricas se estimaron las proporciones medias y sus



respectivos intervalos de confianza (IC) al 95%. Éste último fue la medida de incertidumbre.

Se estimó la prevalencia de anticuerpos séricos contra CHIKV como la proporción de individuos seropositivos al menos a una clase de anticuerpos (IgG o IgM) respecto al total de la población de estudio.

Para inferir la asociación entre diversos factores y la seropositividad a CHIKV se usó la razón de momios (RM) y la prueba estadística de ji cuadrada ( $\chi^2$ )

Se calculó la mediana de edad de la infección para cada grupo de edad.

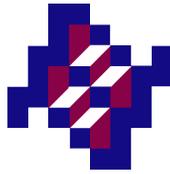
Se graficó en mapas la distribución espacial de los casos seropositivos en la localidad, los 13 hogares en los que se realizó la toma de sangre y la aplicación de la encuesta a mínimo tres integrantes por familia y el número de observaciones que los participantes auto reportan para el vector en su forma larvaria y adulta, sobre la distribución espacial de la seroprevalencia.

El análisis estadístico se realizó con programa Stata, versión 14 (Stata Corporation; College Station, Texas). Los mapas se hicieron con el programa ArcGIS, versión 10.3 (Environmental Systems Research Institute (ESRI); Redlands, California)

## **Procedimientos de laboratorio**

### **Toma y proceso inicial de las muestras**

De cada participante que aceptó, se obtuvo un muestras de 3 ml de sangre total mediante venipunción periférica con tubos de extracción anticoagulados con EDTA (Vacutariner ®, Beckton-Dickinson, Franklin Lakes NJ USA ). Las muestras se almacenaron inmediatamente y se conservaron a 4°C en una hielera portátil hasta su entrega en el Laboratorio de Diagnóstico Serológico del Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas (CISEI) en el Instituto Nacional de Salud Pública



(INSP). El tiempo de transporte fue aproximadamente de 1 hora y media a dos horas. En el laboratorio, la sangre total se centrifugó a 2000 rpm por 10 minutos de su desempaquetamiento para separar el suero. El suero se almacenó inmediatamente a  $-20^{\circ}\text{C}$  en crioviales de 2 ml (Axygen®, Inc. Union City California USA) hasta el momento de su análisis.

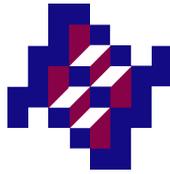
### **VIII. Análisis serológico**

El suero se analizó por duplicado, 45 días (intervalo: 45 a 60) después de la fecha de toma de la muestra. Las alícuotas se descongelaron a temperatura ambiente de 30 a 60 minutos antes de su análisis. Se titularon anticuerpos clase IgG en suero fresco congelado mediante ensayo inmunoenzimático Mac-ELISA (EUROIMMUN®, Alemania).

Además, se midieron anticuerpos clase IgM (EUROIMMUN®, Alemania) en las muestras de suero de 49 participantes que declararon haber sido diagnosticados con infección por CHIKV dentro de los 90 días previos a la encuesta o revelaron haber tenido síntomas compatibles con CHK como fiebre, artralgias, rash, cefalea en los 15 días previos a la encuesta.

#### **La técnica utilizada se describe a continuación:**

- Se diluyó el suero a 1:101 y se agregó 1.0 ml de solución salina amortiguada con fosfato más 10  $\mu\text{l}$  de muestra en el tubo.
- Se cargó la placa con 100  $\mu\text{l}$  del calibrador, de los controles positivo y negativo y la dilución de las muestras problema.
- Posteriormente, se cubrieron los pozos con el reactivo y se la placa se incubó durante 60 minutos a  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ .
- Enseguida, cada placa se lavó tres veces con 400  $\mu\text{l}$  solución salina amortiguada con fosfato de lavado, usando un lavador semiautomático de



placas para ELISA. Para cada pozo se dejó el amortiguador de lavado durante 30 a 60 segundos.

- Al terminar el lavado se eliminó el líquido residual.
- Al conjugado se añadió 100 µl de conjugado enzimático (IgG o IgM) anti-humana marcada con peroxidasa en cada pozo de reactivo y se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente (+18 °C a + 25 °C).
- Se repitió el proceso de lavado y nuevamente se retiró todo residuo del líquido.
- Para la incubación del sustrato, se añadió 100 µl de la solución de cromógeno/sustrato en cada pozo de la placa y se incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente (+18 °C a + 25 °C), las muestras se protegieron de la exposición directa a la luz solar.

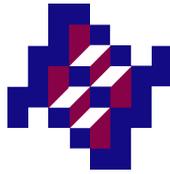
Para detener la reacción, en cada pozo se añadieron 100 µl de la solución de parada, en el mismo orden y a la misma velocidad con los que se agregó previamente la solución de cromógeno/sustrato. Se agitó ligeramente la placa para confirmar que el colorante se distribuyera homogéneamente.

- La medición fotométrica de la intensidad de color se realizó a una longitud de onda de medición de 450 nm y a una longitud de onda de referencia de 620 nm, dentro de los 30 primeros minutos después de añadir la solución de parada.

### **Interpretación de los resultados**

Este ensayo fue semicuantitativo. Para su evaluación se estandarizó la densidad óptica medida en los pozos problema respecto a medida en los pozos control positivo.

Para la validación del calibrador positivo del test para IgG e IgM el valor de la razón debe estar entre 1.5 a 4.1, para el calibrador negativo debe ser de 0 -0.7. La

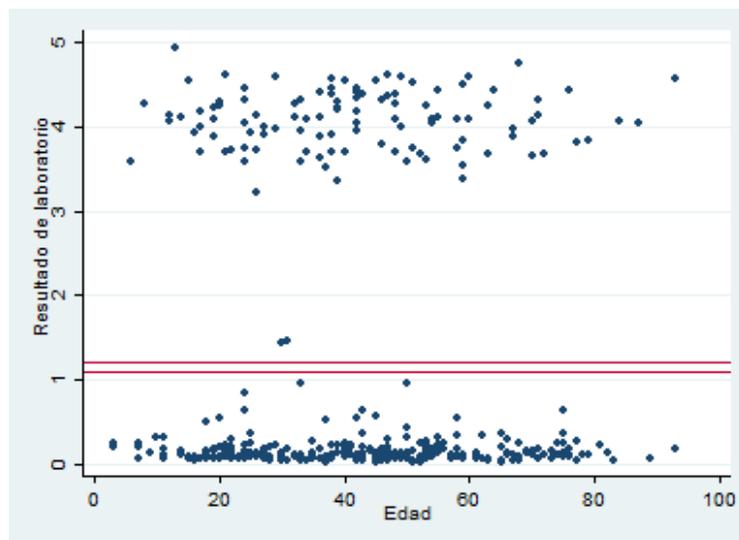


razón mínima para la detección de anticuerpos contra CHIKV (IgM e IgG) es de 0.05, la sensibilidad para este test es de 98.1% y su especificidad de 98.9 %, si la razón es  $\geq$  a 1.2 se considera un resultado positivo, si esta varía de .8 a 1.1 se considera indeterminado y si es menor a 0.8 se considera negativo.

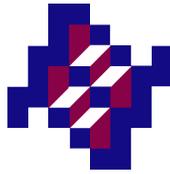
Con base en los resultados y las recomendaciones del laboratorio se fijaron estos puntos de corte para descartar los resultados que estuvieran en el punto limite.

### Control de calidad

**Figura 10. Dispersión de valores positivos y negativos de los anticuerpos IgG contra CHIKV**

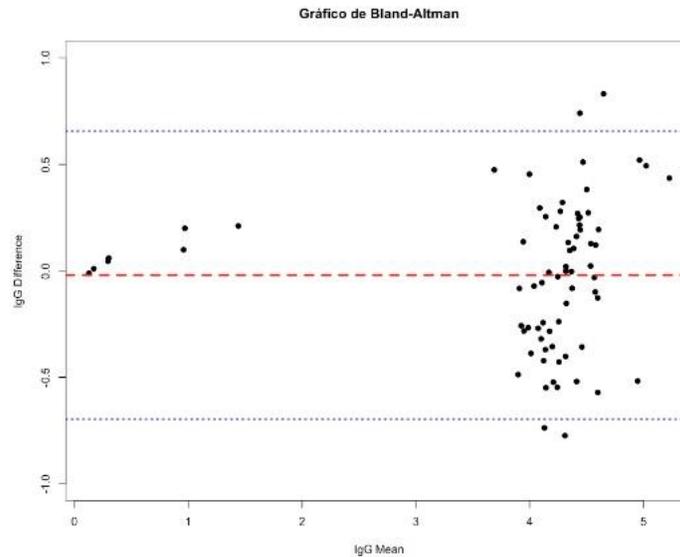


Para evaluar la calidad de los datos del laboratorio se estimó la dispersión de los resultados respecto a la edad de los participantes y al intervalo transcurrido entre la



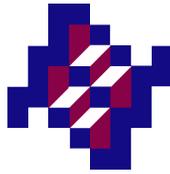
toma de muestra y su análisis (Figura 10). También se evaluó la concordancia entre los ensayos duplicados mediante un gráfico de Bland-Altman (Figura 11).

**Figura 11. Bland-Altman para dispersión de medias de los resultados duplicados**



### **Entrega de resultados a los participantes**

Para hacerles llegar los resultados de sus estudios, se les solicitó un número telefónico y un correo electrónico; los resultados fueron redactados para ser entregados, se les avisó a las personas y se les reunió para entregárselo personalmente en un sobre sellado.

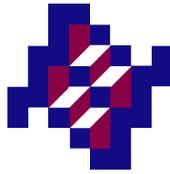


## **Consideraciones éticas**

- 1) El protocolo de investigación de este estudio estuvo sujeto al Reglamento interno del Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Salud Pública y al Comité de Ética de los Servicios de Salud del estado de Morelos. Antes de la aplicación de la encuesta y la toma de muestra, se obtuvo el consentimiento, de manera verbal y escrita, a los participantes el objetivo del estudio. Para los menores de edad se solicitó la firma del padre, madre o tutor; así como el asentimiento informado cuando los menores tenían siete años o más.
- 2) Toda la información obtenida se manejó de forma confidencial y se resguardó en forma segura la información privada confidencial de los participantes.
- 3) A los participantes se les compartió individualmente el resultado de sus pruebas de laboratorio.

## **Limitaciones del estudio**

- El estudio serológico nos permite conocer la presencia y ausencia de anticuerpos IgM o IgG específicos para CHIKV; sin embargo, esta prueba no es sensible para identificar en el momento en el que se presentó la infección.
- No existe otro estudio similar en el país, por lo que la discusión de los resultados, se realizará con estudios realizados en otros países.
- Los resultados del estudio solo podrán inferirse para poblaciones con características epidemiológicas, sociodemográficas y económicas similares.
- Este es un estudio a micro y pequeña escala, los datos no son representativos a nivel nacional.



- El tamaño de la muestra para el estudio a pequeña escala no permite hacer un análisis estadístico detallado, por lo que los datos se muestran descriptivamente.

## **Análisis de factibilidad**

### **Operativa:**

- Se contó con personal de enfermería capacitado para la aplicación de las encuestas.
- Se dispuso de personal de enfermería capacitado para la toma de muestra en los participantes
- Se tuvo el apoyo de personal especializado perteneciente al Laboratorio de Diagnostico Seromicrobiológico del CISEI para el procesamiento de las muestras en el laboratorio.

### **Política y Social:**

- Se estudió un tema de interés público, y de gran importancia para los servicios de salud, por lo que se contó con el apoyo de los directivos del CISEI y de los SSM.

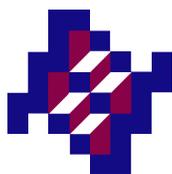
### **Tecnológica:**

El laboratorio del CISEI, dispuso de la tecnología necesaria para realizar las pruebas de laboratorio.

- Se contó con el equipo y el programa necesarios para realizar el análisis estadístico.

### **Financiera:**

- Se tuvo el financiamiento interno del CISEI, para la compra de los test para los ensayos serológicos, material para la toma de muestras sanguíneas,



transporte del personal al área de estudio y de las muestras al laboratorio y para la contratación del personal de enfermería para la aplicación de la encuesta y toma de muestras.

## Resultados

Del 25 de abril al 30 de mayo se seleccionaron 387 hogares, en los que se encuestó un total de 497 personas, para los resultados a pequeña escala se obtuvo una muestra de 387 individuos (localidad) y para los resultados a microescala (hogar) se seleccionaron inicialmente 15 hogares, pero se descartaron dos que no cumplían con el mínimo de participantes o se encontraban en la misma manzana, por lo que se seleccionaron 13 hogares con un intervalo de tres a cuatro habitantes por hogar.

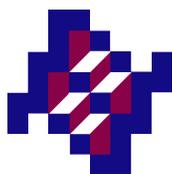
Con el fin de dar a conocer las características del área de estudio, en los Anexos V y VI se presentan describen las características sociales y demográficas de los individuos y sus viviendas, las tablas incluyen tanto los seropositivos como los seronegativos y las variables presentadas están categorizadas y muestra su distribución porcentual y su intervalo de confianza.

### a. Seroprevalencia de CHIKV en Puente Ixtla, Morelos

Para anticuerpos IgG contra CHIKV fueron procesadas 447 muestras de suero sanguíneo y 49 muestras para IgM, ninguna fue positiva a IgM. Un total de 131 participantes (29.4%) fueron seropositivos a anticuerpos IgG contra CHIKV.

De los 387 el 75% estuvo representado por el grupo femenino, si embargo no hubo diferencia estadística en la presencia de anticuerpos IgG entre ambos sexos, la mediana de edad fue de 42 años (rango de 3 a 93 años).

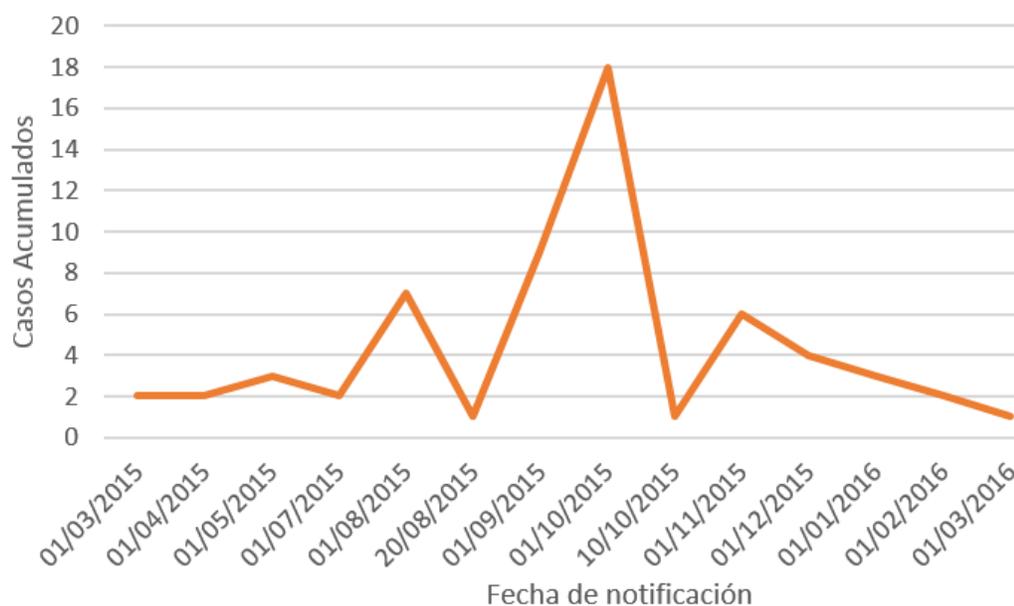
De la muestra para los resultados a pequeña escala 111 de 387 participantes, obtuvieron resultados de seropositividad a IgG contra CHIKV, por lo que la seroprevalencia estimada fue del 28.7.

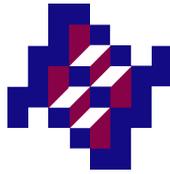


Del total de personas que presentaron anticuerpos contra CHIKV (111), 35 (31.5%) no declaró sintomatología compatible con dengue o CHK de marzo del 2015 al día en que fue tomada la muestra de sangre y se clasificó como asintomático y el 69 (62%) informó tener secuelas de CHK.

En lo que concierne a la aparición de los casos de CHK en la localidad de Puente Ixtla, los participantes señalan haber enfermado entre marzo de 2015 y marzo del 2016 (101). No obstante, los casos reportados de CHK por los participantes se presentaron en su mayoría en octubre de 2015 ( Figura 12).

Figura 12. Distribución de casos de CHK por fecha reportada por los participantes, Puente Ixtla, Morelos; 2016





**b. Determinantes sociales asociados a la transmisión y propagación de la infección por CHIKV en el hogar y la comunidad en Puente Ixtla, Morelos**

Para conocer las características sociales asociadas a la seropositividad contra CHIKV se realizaron análisis bivariados se analizó su distribución espacial en el área de estudio (Anexo V y V).

A continuación, se presenta las características de la muestra seropositiva.

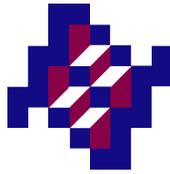
El 91% de los participantes habita en “viviendas de tipo Casa. En lo que respecta al tipo de materiales de la vivienda el 30% reporta tener techo de “lamina de asbesto, solo el 4% presenta paredes de un material diferente al ladrillo (madera, laminas, plásticos, etc.) piso de concreto (sin loseta) (Anexo VI).

El 98% de los hogares contaba con servicio eléctrico, el 68% tenía acceso al agua intermitentemente y el 90% almacena agua (Anexo VI). Por otra parte, la población reporta una percepción de ingresos que varía desde “\$ 0.0 mx a más de \$7,000 mx” El 54% de los infectados percibe un ingreso de “\$ 0-\$1,500”.

Para el nivel de escolaridad el 43% reporta grado secundaria, el 28% grado primario, el 9 % reporta no tener estudios y únicamente el 6% cuenta con grado de nivel superior (carrera profesional). En lo que respecta al tiempo que pasan los participantes fuera de su hogar el 44% pasa de 1 a 4 horas fuera de su hogar.

Los datos presentados anteriormente corresponden únicamente los resultados de los participantes con resultado de seropositividad a IgG contra CHIKV y ninguno presenta diferencias estadísticamente significativas.

Se realizaron modelos de regresión para conocer los factores asociados a la seropositividad contra CHIKV en la localidad de Puente Ixtla, los cuales incluyeron

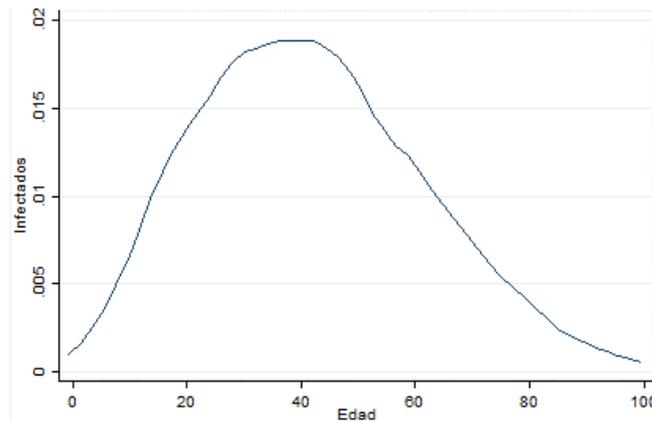


ocupación, escolaridad, rango de edad, servicios básicos, ingreso familiar, entre otros.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa para el grado de Escolaridad en aquellos que cursaron hasta nivel “Secundaria” (OR 2.71; IC 95% 1.1- 6.7), para el tipo de ocupación se encontró probabilidad de seropositividad en el grupo de “Trabajo informal” (OR 7.7; IC 95% 1.7- 33.2) y por último los hogares cuyo material del techo fue “Lamina de asbesto”, presentaron una asociación con la seropositividad a CHIKV (OR 2.2; IC 95% 1.24-3.79) (Anexo VII y VIII)

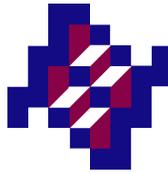
### c. Edad de la infección

**Figura 13. Distribución de la proporción de seropositivos con respecto a la edad, localidad de Puente Ixtla, Morelos; 2016**

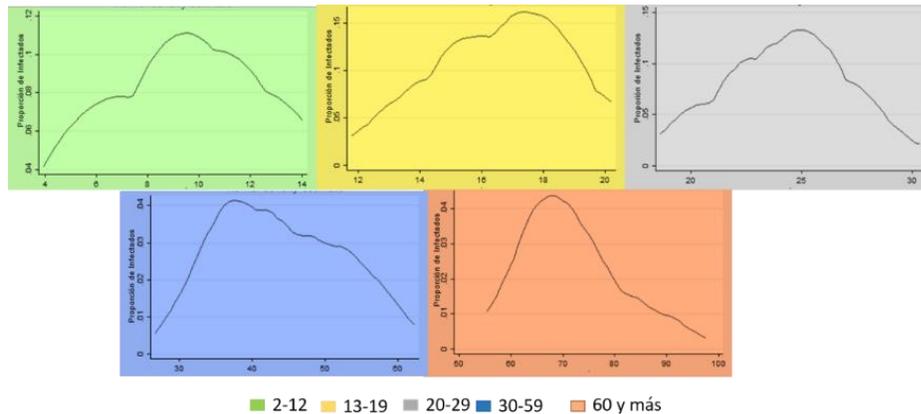


- En la Figura 13 se observa la distribución de la infección con respecto a la edad

La mediana de edad en los seropositivos fue de 39 años (rango de 6 a 93 años) se realizó la prueba de Mann-Whitney para la edad y la proporción de infectados presentando una distribución normal. Se estratifico por grupos la edad y se analizó su distribución con respecto a la proporción de infectados, no hubo diferencias significativas entre los rangos de edad y la infección (Figura 14).



**Figura 14. Distribución de la infección entre los grupos de edad, Puente Ixtla Morelos 2016**



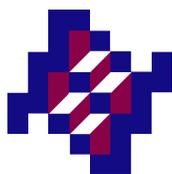
Los rangos están dados en años cumplidos en la figura 14 se presentan la distribución de la infección dentro de los grupos de edad, cada color representa un rango diferente, para el primer grupo no hubo seropositivos en menores de 4 años.

La seropositividad más alta se presentó en el grupo de 30 a 59 años (53 %) con una mediana de 42 años, seguido del grupo de 13 a 19 (17%) con una mediana de 24 años, el grupo de 60 y más tuvo una prevalencia del 17% y una mediana de 70 años, para el grupo de 13 a 19 el porcentaje de seropositivos fue de 9% con una mediana de 17 años, y por último para el grupo de 2 a 12 se obtuvo una prevalencia del 4% con una mediana de 10 años (Anexo IX); no se presentaron diferencias estadísticas significativas entre los grupos de edad.

#### **d. Oportunidades para los servicios de salud**

##### **Distribución espacial de seropositivos a CHIKV en la localidad**

La distribución de seropositivos a CHIKV entre las tres AGEB tuvo un comportamiento similar, presentándose una mayor proporción de infectados en la

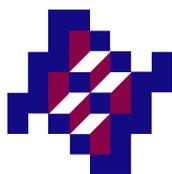


AGEB 0041, no así en el AI el cuál presento una menor proporción de infectados (Tabla 1).

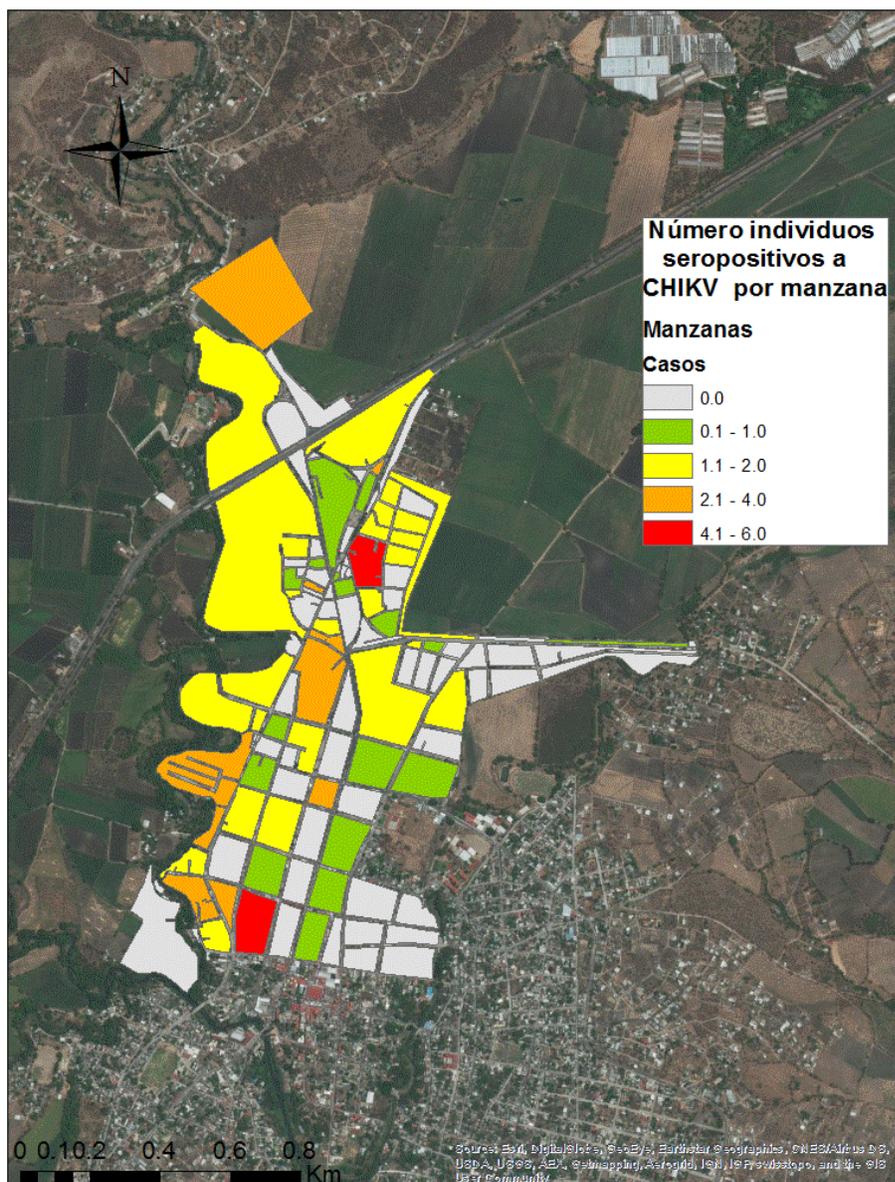
1 Tabla Distribución de la proporción de seropositivos y seronegativos entre las tres AGEB del estudio y el AI

Código AGEB	(n) seropositivos	Proporción (%)	I.C. 95%	(n) seronegativos	Proporción (%)	I.C. 95%
AI	28	3.60%	(1.35-9.27)	4	10.14%	(7.08-14.33)
0041	74	36.94%	(28.43-46.34)	41	26.81%	(21.89-32.38)
0198	95	27.93%	(20.33-37.05)	31	34.42%	(29.03-40.25)
0200	79	31.53%	(23.53-40.81)	35	28.62%	(23.58-34.27)

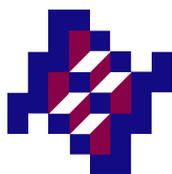
A continuación, se presentan tres mapas descriptivos, en lo que respecta a la prevalencia por manzana, el 45% de las 118 manzanas muestreadas presento al menos un caso seropositivo, el 20 % presenta dos casos por manzana, el 14% presenta 1 casa infectada, el 8% presenta entre 3 y 4 casos por manzana y el 2% presenta de 5 a 6 casos por manzana. Todas las manzanas colindantes a la barranca presentaron al menos un caso infectado (Figura 15).



**Figura 15. Distribución de la infección por CHIKV en las manzanas de la localidad de Puente Ixtla, Morelos; 2016**

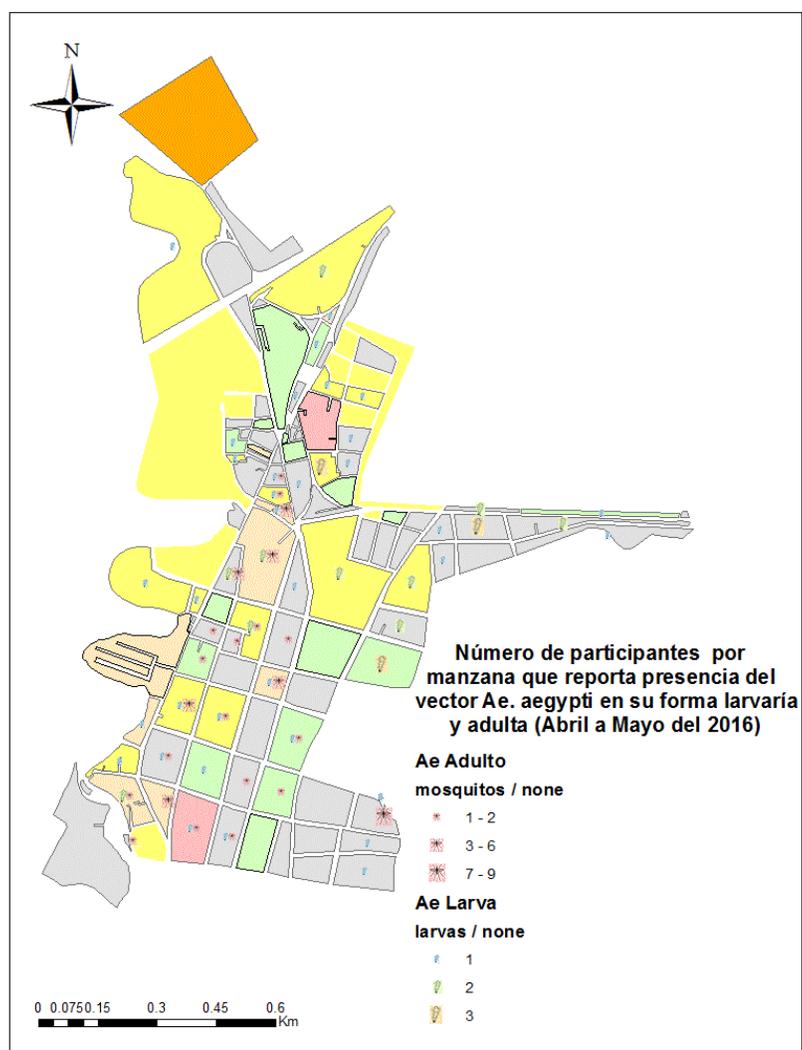


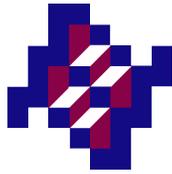
En la Figura 15 se presenta la distribución y densidad geográfica de los seropositivos por manzana. La coloración Gris representa 0 casos, Verde “uno”, Amarillo “dos”, naranja “tres a cuatro” rojo “cinco a seis”.



El 19 % de las manzanas reportó presencia del vector *Ae. aegypti* en su forma adulta, con un rango del rango de 1 a 9 hogares por manzana; mientras que el 38% de las manzanas reportó presencia del vector en su forma larvaria con un rango de 1 a 3 hogares por manzana (Figura 16).

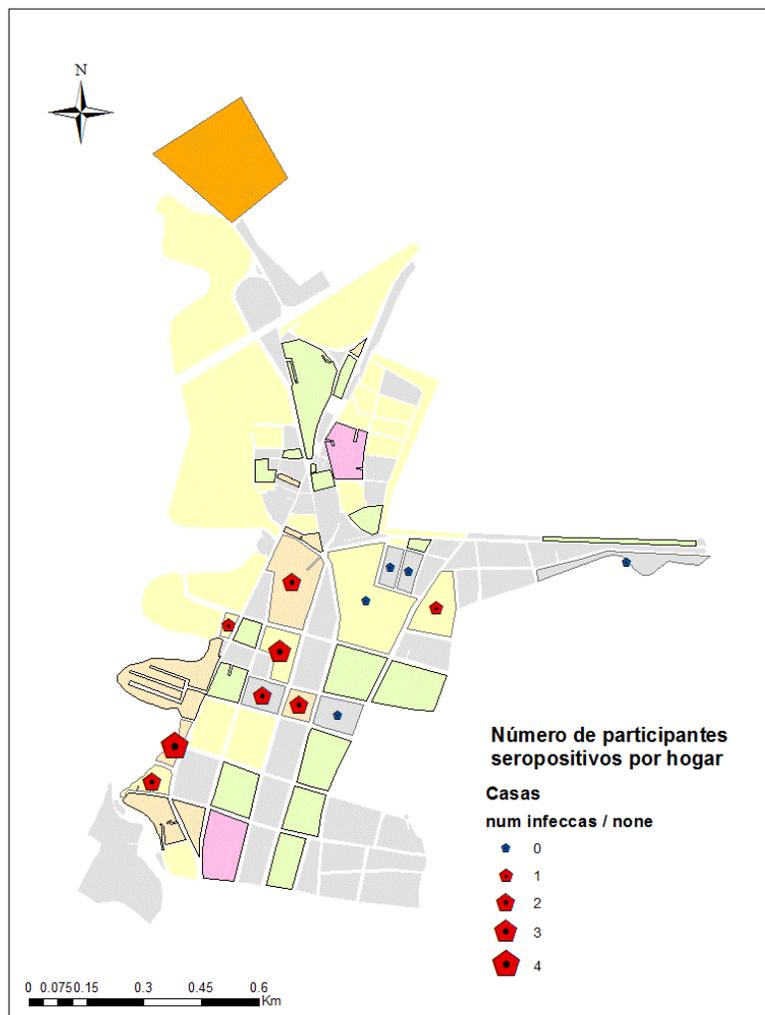
**Figura 16. Distribución de la presencia del vector *Ae. aegypti*. Reportado por la población de la localidad de Puente Ixtla, Morelos; 2016**

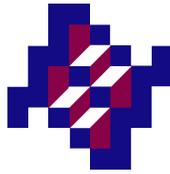




- Para la descripción de la Figura 16 el tamaño del icono representa el número de participantes que reportan presencia del vector, los iconos azules representan la fase larvaria mientras que los iconos rojos la fase adulta, para el vector en su forma adulta el rango va de uno a nueve participantes por manzana, mientras que para el vector en su forma larvaria es de uno a tres participantes por manzana.

**Figura 17. Distribución de la infección a pequeña escala en la localidad de Puente Ixtla, Morelos; 2016.**





Para la figura 17, el color azul señala ausencia de casos seropositivos en el hogar y el color rojo señala presencia de casos seropositivos en el hogar. El tamaño del icono representa mayor o menor proporción de infectados por hogar (rango de 1 a 4 seropositivos por hogar)

Para analizar la infección a pequeña escala, se realizó un mapa con la distribución espacial de los hogares con casos seropositivos contra CHIKV y la proporción de individuos infectados por hogar. Ocho (61%) de las trece casas seleccionadas presentaron al menos una muestra seropositiva, con un rango de 1 a 4 personas infectadas por hogar (Figura 17).

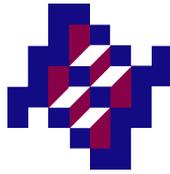
## Discusión

Este es el primer estudio de seroprevalencia contra CHIKV pequeña y micro escala que se realiza en México, se presenta los resultados de la cual incluye información sociodemográfica de la población y del análisis serológico.

Los resultados sugieren que en la localidad de Puente Ixtla, en la población de 2 años hasta 65 años y más el 28.7 % estuvo expuesto a CHIKV, casi el 50% de las manzanas muestreadas presentaron seropositivos a CHIKV con una distribución espacialmente homogéneamente ente las AGEB. Lo hallazgos del estudio son consistentes con la seroprevalencia reportada a nivel mundial la cual se estima entre 20% hasta un 44% (20,102,103)

Por otro lado, del total de los seropositivos el 31% clasificó como asintomático, la proporción de infecciones inaparentes en otros estudios se ha estimado entre un 5% hasta un 40% (45,46). A diferencia de otros arbovirus como Zika en la cual los asintomáticos se ha estimado hasta en un 80% (104).

En la localidad de Puente de Ixtla el 62% de los participantes con seropositivos reporta tener secuelas de la enfermedad. Si bien es cierto que CHK no se asocia con una alta mortalidad ni con manifestaciones hemorrágicas, si



produce dolores persistentes que pueden llegar a ser incapacitantes, lo cual a su vez se traduce en limitaciones en la vida laboral (103),

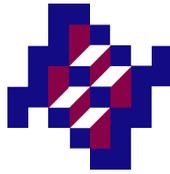
La mediana de edad de la infección fue de 39 años, no obstante la infección por CHIKV no es propia de una edad específica ya que entre los grupos de edad no hubo diferencias estadísticamente significativas, lo que podría sugerir que todas las edades han estado expuestas al mismo riesgo de ser infectados (20).

En cuanto a la distribución por sexo el 78% de los participantes seropositivos fueron mujeres, esto se debe a un fenómeno social ya que la mayoría de las mujeres de la localidad se dedica a las labores del hogar.

Se debe tener presente las características del área de estudio, ya que se trata de una población en donde casi el 50% tiene ingresos de \$ 0-\$1,500 pesos, presenta carencias en la vivienda y el 97 % de la población almacena agua; de acuerdo con ello se encontró que las viviendas con techo de lámina de asbesto tienen 2.2 (IC 95% 1.24-3.79) veces la posibilidad de tener CHK comparada con aquellas casas con techo de concreto.

No se ha encontrado una asociación entre pobreza y grado de escolaridad con la presencia de infecciones por arbovirus como dengue (105), no obstante en la población de Puente de Ixtla se encontró un OR de 2.71 (IC 95% 1.1- 6.7) para aquellos que cursaron hasta el grado de secundaria comparado con aquellos que tenían estudios de nivel superior, de igual forma se encontró un OR de 7.7 (IC 95% 1.7- 33.2) para aquellos que dijeron tener un trabajo informal comparado con aquellos que tenían otro tipo de empleo.

Para el estudio a pequeña escala, de los 40 participantes 16 obtuvieron un resultado positivo lo que representa al 61% de los hogares muestreados. Un estudio realizado en un distrito de la India estimó que el 71% de los hogares de los hogares presentaba al menos un integrante infectado (106); la ocurrencia de más de un



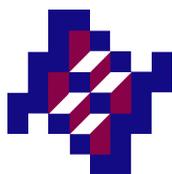
individuo infectado en el mismo hogar en un corto periodo de tiempo, podría deberse a la presencia de varios mosquitos alimentándose simultáneamente (95).

En lo que respecta a la vigilancia epidemiológica de las ETV, el boletín epidemiológico para el estado de Morelos reporta un total acumulado de 364 casos notificados para el periodo 2015 a la semana epidemiológica 38 del 2016 (107). Hasta el 2015 Morelos contaba con una población de 1,903,811 habitantes(108), considerando que la seroprevalencia encontrada en la localidad de Puente Ixtla fue de 28.7 % se puede suponer un elevado subregistro para el estado de Morelos.

Los participantes refieren que los primeros casos de CHK en la localidad iniciaron en el mes de marzo del 2015, no obstante, los primeros casos notificados se reportaron al mes de octubre el cual coincide con el pico de la fecha autoreportada (101)

Los lineamientos para la vigilancia epidemiológica del CHIKV, establecen que una vez que se ha confirmado la circulación del virus solo se muestreará al cinco por ciento de los pacientes que cumplan con la definición operacional de caso sospechoso (65). Para las enfermedades como los arbovirus, las cuales presentan un porcentaje de asintomáticos y de individuos con sintomatología leve que no acude a consulta, un sistema de vigilancia epidemiológico basado en el recuento de casos confirmados por laboratorio, resulta poco confiable y no permite establecer un panorama verdadero de la magnitud de su transmisión (20).

Por otro lado, durante la recolección de la información (abril a mayo del 2016) el 19% de las manzanas reporto presencia d *Aedes* (Ae) en su forma adulta y el 38% en su forma larvaria, la convivencia diaria entre estos vectores y los habitantes de una población fortalece la transmisión de enfermedades como Dengue, CHK y Zika (109). Dada la poca flexibilidad y capacidad de adaptación de las intervenciones implementadas por el sector salud, rara vez se ha logrado el control vectorial y no ha sido posible mantenerlo (35,72,110).



Hasta el momento se sabe, que una vez que la personas sean infectadas por CHIKV desarrollarán inmunidad prolongada que la protegerá contra la reinfección (54,62,74,96,110), No obstante, debido a que existe circulación de otros dos arbovirus en el estado de Morelos se desconoce cuál será el comportamiento del CHIKV en un futuro, esta misma situación se presenta nivel nacional.

## Conclusiones

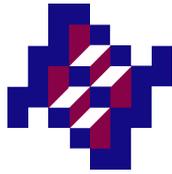
Este estudio sugiere que el 28.7% de la población de la localidad de Puente Ixtla, presenta anticuerpos contra CHIKV y el 31% de estos presenta infección inaparente.

La localidad e Puente Ixtla, cuenta con las condiciones ambientales y sociales para la proliferación del vector *Ae. aegypti* lo que genera una población a expuesta al riesgo de contraer el CHIKV.

Según los resultados de las pruebas de regresión logística, las viviendas con techo de lámina de asbesto (OR 2.2; IC 95% 1.24-3.79), los participantes con secundaria como grado de escolaridad (OR 2.71; IC 95% 1.1- 6.7), y con empleo informal (OR 7.7; IC 95% 1.7- 33.2), fueron predictores para la presencia de anticuerpos contra CHIKV.

La infección tuvo una distribución espacial uniforme, el 61% de los hogares muestreados y presento al menos una persona infectada por familia. Por lo que es necesario la oportuna aplicación de las medidas de control y prevención de la transmisión del CHIKV.

La información publicada por el sistema de vigilancia epidemiológico de México al estar basada en el registro de casos confirmados no permite conocer el panorama epidemiológico real de los arbovirus, por lo que se requiere de mayor transparencia de los datos y un enfoque integrado entre los tres eventos (Dengue,



CHIKV y Zika) e investigaciones que permitan conocer la proporción de asintomáticos e infecciones con sintomatología leve para evaluar eficientemente la situación epidemiológica de estas enfermedades en el país.

## **Recomendaciones**

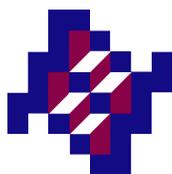
Se ha demostrado que las condiciones sociodemográficas si influyen en la transmisión de CHK, por lo que se invita a los actores sociales a tener especial atención en poblaciones de estratos medios a bajos.

Es necesario no descuidar las acciones de vigilancia epidemiológica ante cualquier indicio de un brote, independientemente de la disminución en la notificación de los casos, así como ante cualquier nuevo evento relacionado a los arbovirus.

Se sabe que la aplicación de insecticidas y sustancias para el control larvario, no han mostrado los resultados esperados, por lo que es necesario estudiar métodos alternativos en el control vectorial, dar a conocer a la población métodos alternativos para la protección ante la picadura de los vectores e implementar acciones que involucren a la participación social y los haga conscientes de su responsabilidad e importancia en el control vectorial.

Se invita a seguir modelos y programas utilizados en otros países que han demostrado efectividad en el control vectorial, otra opción es utilizar sanciones en las familias que hagan caso omiso a las recomendaciones emitidas por el Personal del Programa de Prevención y Control de Enfermedades Transmitidas por Vector (111).

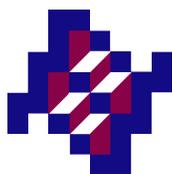
Por último, la información disponible sobre la incidencia del CHIKV en México es limitada, se sugiere mayor apertura en la información creando un panorama



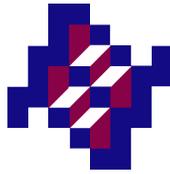
epidemiológico que incluya a los tres eventos, dengue, chikungunya y Zika; en el cual se reporten los casos sospechosos, así como los probables y no solo los confirmados por laboratorio.

## Bibliografía

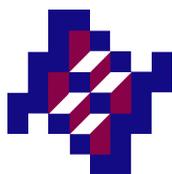
1. Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, Mahalingam S, Heise MT. Chikungunya: a re-emerging virus. *The Lancet*. 2012;379(9816):662–71.
2. Solignat M, Gay B, Higgs S, Briant L, Devaux C. Replication cycle of chikungunya: A re-emerging arbovirus. *Virology*. 2009;393(2):183–97.
3. Caglioti C, Lalle E, Castilletti C, Carletti F, Capobianchi MR, Bordi L. Chikungunya virus infection: an overview. *New Microbiol*. 2013;36(3):211–27.
4. Organización Panamericana de la Salud. Guía de manejo clínico para la infección por el virus chikungunya (CHIKV) [Internet]. Santo Domingo, República Dominicana; 2014. Disponible en: [http://www1.paho.org/dor/images/stories/archivos/chikungunya/guia\\_chikv2.pdf?ua=1](http://www1.paho.org/dor/images/stories/archivos/chikungunya/guia_chikv2.pdf?ua=1)
5. MacFadden DR, Bogoch II. Chikungunya. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicales Can*. 2014;186(10):775–775.
6. Dirección General de Epidemiología. Información epidemiológica. Boletines históricos. Boletín epidemiológico [Internet]. Dirección General de Epidemiología. 9-15 de noviembre [citado el 8 de agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/boletin/2014/sem46.pdf>
7. Szyfres B, Acha PN. Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales: clamidiosis, rickettsiosis y virosis. 3.ed. [Internet]. Pan American Health Organization; 2003 [citado el 26 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/165501>
8. Rudolph KE, Lessler J, Moloney RM, Kmush B, Cummings DAT. Incubation Periods of Mosquito-Borne Viral Infections: A Systematic Review. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;90(5):882–91.
9. Dubrulle M, Mousson L, Moutailler S, Vazeille M, Failloux A-B. Chikungunya Virus and Aedes Mosquitoes: Saliva Is Infectious as soon as Two Days after Oral Infection. *PLoS ONE*. 2009;4(6):e5895.



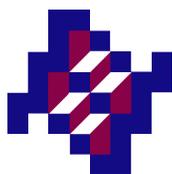
10. Schwartz O, Albert ML. Biology and pathogenesis of chikungunya virus. *Nat Rev Micro*. 2010;8(7):491–500.
11. Pialoux G, Gaüzère B-A, Jauréguiberry S, Strobel M. Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(5):319–27.
12. Badu K, Gyan B, Appawu M, Mensah D, Dodoo D, Yan G, et al. Serological evidence of vector and parasite exposure in Southern Ghana: the dynamics of malaria transmission intensity. *Parasit Vectors*. 2015;8(1):251.
13. Gilotra SK, Rozeboom LE, Bhattacharya NC. Observations on possible competitive displacement between populations of *Aedes aegypti* Linnaeus and *Aedes albopictus* Skuse in Calcutta. *Bull World Health Organ*. 1967;37(3):437.
14. Steven T Stoddard BMF. House-to-house human movement drives dengue virus transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;110(3):994–9.
15. Díaz-González EE, Kautz TF, Dorantes-Delgado A, Malo-García IR, Laguna-Aguilar M, Langsjoen RM, et al. First Report of *Aedes aegypti* Transmission of Chikungunya Virus in the Americas. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;93(6):15–0450.
16. Staples JE, Breiman RF, Powers AM. Chikungunya Fever: An Epidemiological Review of a Re-Emerging Infectious Disease. *Clin Infect Dis*. 2009;49(6):942–8.
17. López-Gatell H. Chikungunya, una emergencia. Entre la retórica y la realidad epidemiológica. *Enfermedades Infecc Microbiol*. 2014;34(4):125.
18. Moro ML, Gagliotti C, Silvi G, Angelini R, Sambri V, Rezza G, et al. Chikungunya Virus in North-Eastern Italy: A Seroprevalence Survey. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;82(3):508–11.
19. Porter KR, Tan R, Istary Y, Suharyono W, Sutaryo null, Widjaja S, et al. A serological study of Chikungunya virus transmission in Yogyakarta, Indonesia: evidence for the first outbreak since 1982. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2004;35(2):408–15.
20. Rodríguez-Barraquer I, Solomon SS, Kuganantham P, Srikrishnan AK, Vasudevan CK, Iqbal SH, et al. The Hidden Burden of Dengue and Chikungunya in Chennai, India. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(7):e0003906.
21. Messenger AM, Barr KL, Weppelmann TA, Barnes AN, Anderson BD, Okech BA, et al. Serological evidence of ongoing transmission of dengue virus in



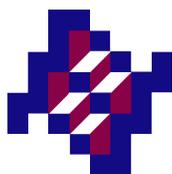
- permanent residents of Key West, Florida. *Vector Borne Zoonotic Dis* Larchmt N. 2014;14(11):783–7.
22. Arias JR. Dengue: How are we doing. [Internet]. Celebrating 100 Years of PAHO.; 2002 [citado el 10 de septiembre de 2015]; Washington, D.C. Disponible en: [http://www.real-estate-mexico.info/dengue\\_who.pdf](http://www.real-estate-mexico.info/dengue_who.pdf)
  23. Cavrini F, Gaibani P, Pierro AM, Rossini G, Landini MP, Sambri V. Chikungunya: an emerging and spreading arthropod-borne viral disease. *J Infect Dev Ctries*. 2009;3(10):744–52.
  24. Samantha A-M, Freinet N-RF. Chikungunya: Una nueva lucha comienza. *Artrópodos y Salud*. 2014;1(2):5.
  25. Ríos Cadavid JF. Aspectos entomológicos del dengue. *Infectio*. 2011;8(3).
  26. Roiz D, Eritja R, Melero-Alcibar R, Molina R, Marquès E, Ruiz S, et al. Distribución de *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse, 1894)(Diptera, Culicidae) en España. *Bol SEA*. 2007;40:523–6.
  27. Madon MB, Hazelrigg JE, Shaw MW, Kluh S, Mulla MS. Has *Aedes albopictus* established in California? *J Am Mosq Control Assoc*. 2003;19(4):297–300.
  28. Agrelo RS. *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* (Diptera, Culicidae) y su papel como vectores en las Américas. La situación de Uruguay. *Rev Med Urug*. 1996;12:28–36.
  29. Chikungunya [Internet]. Flickr - ¡Para compartir fotos! [citado el 9 de octubre de 2015]. Disponible en: <https://www.flickr.com/photos/cdcglobal/14684093902/>
  30. *Aedes albopictus*. En: Wikipedia, the free encyclopedia [Internet]. 2015 [citado el 9 de octubre de 2015]. Disponible en: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Aedes\\_albopictus&oldid=680208171](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Aedes_albopictus&oldid=680208171)
  31. Organización Panamericana de la Salud. Curso de aprendizaje: Manejo clínico y organización de la respuesta frente al brote de dengue con enfoque en atención primaria de la salud, Modulo 1. [Internet]. SD [citado el 20 de septiembre de 2015]. Disponible en: [http://www.bvsde.paho.org/cursoa\\_dengue/e/modulo1.php](http://www.bvsde.paho.org/cursoa_dengue/e/modulo1.php)



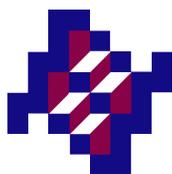
32. Caglioti C, Lalle E, Castilletti C, Carletti F, Capobianchi MR, Bordi L. Chikungunya virus infection: an overview. *New Microbiol.* 2013;36(3):211–27.
33. Powers AM, Logue CH. Changing patterns of chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus. *J Gen Virol.* 2007;88(Pt 9):2363–77.
34. Volk SM, Chen R, Tsetsarkin KA, Adams AP, Garcia TI, Sall AA, et al. Genome-scale phylogenetic analyses of chikungunya virus reveal independent emergences of recent epidemics and various evolutionary rates. *J Virol.* 2010;84(13):6497–504.
35. Martínez Fernández L, Torrado Navarro YP. Fiebre Chikungunya. *Rev Cuba Med.* 2015;54:74–96.
36. Renault P, Solet J-L, Sissoko D, Balleydier E, Larrieu S, Filleul L, et al. A Major Epidemic of Chikungunya Virus Infection on Réunion Island, France, 2005–2006. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77(4):727–31.
37. Thiboutot MM, Kannan S, Kawalekar OU, Shedlock DJ, Khan AS, Sarangan G, et al. Chikungunya: A Potentially Emerging Epidemic? *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(4):e623.
38. Tsetsarkin KA, McGee CE, Higgs S. Chikungunya virus adaptation to *Aedes albopictus* mosquitoes does not correlate with acquisition of cholesterol dependence or decreased pH threshold for fusion reaction. *Virol J.* 2011;8(1):376.
39. Schuffenecker I, Iteman I, Michault A, Murri S, Frangeul L, Vaney M-C, et al. Genome Microevolution of Chikungunya Viruses Causing the Indian Ocean Outbreak. *PLoS Med.* 2006;3(7):e263.
40. Tsetsarkin KA, Chen R, Sherman MB, Weaver SC. Chikungunya virus: evolution and genetic determinants of emergence. *Curr Opin Virol.* 2011;1(4):310–7.
41. Pulmanausahakul R, Roytrakul S, Auewarakul P, Smith DR. Chikungunya in Southeast Asia: understanding the emergence and finding solutions. *Int J Infect Dis.* 2015;15(10):e671–6.
42. Tsetsarkin KA, Weaver SC. Sequential Adaptive Mutations Enhance Efficient Vector Switching by Chikungunya Virus and Its Epidemic Emergence. *PLoS Pathog.* 2011;7(12):e1002412.



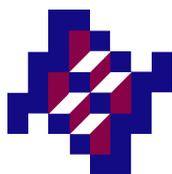
43. Schwartz O, Albert ML. Biology and pathogenesis of chikungunya virus. *Nat Rev Micro.* 2010;8(7):491–500.
44. Pimentel R, Skewes-Ramm R, Moya J. Chikungunya en la República Dominicana: lecciones aprendidas en los primeros seis meses. *Rev Panam Salud Pública.* 2014;36:336–41.
45. Gay N, Rousset D, Matheus S, Ledrans M, et al. Epidémie de chikungunya a Saint-Martin: estimation de la seroprevalence, des proportions de patients symptomatiques et asymptomatiques et du recours aux soins. 2014;33–6.
46. Robinson M, Conan A, Duong V, Ly S, Ngan C, Buchy P, et al. A Model for a Chikungunya Outbreak in a Rural Cambodian Setting: Implications for Disease Control in Uninfected Areas. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(9):e3120.
47. Yoon I-K, Alera MT, Lago CB, Tac-An IA, Villa D, Fernandez S, et al. High rate of subclinical chikungunya virus infection and association of neutralizing antibody with protection in a prospective cohort in the Philippines. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(5):e0003764.
48. Coffey LL, Failloux A-B, Weaver SC. Chikungunya Virus–Vector Interactions. *Viruses.* 2014;6(11):4628–63.
49. Lum F-M, Ng LF. Cellular and molecular mechanisms of chikungunya pathogenesis. *Antiviral Res.* 2015;120:165–74.
50. Couderc T, Lecuit M. Chikungunya virus pathogenesis: From bedside to bench. *Antiviral Res.* 2015;121:120–31.
51. Jaffar-Bandjee MC, Ramful D, Gauzere BA, Hoarau JJ, Krejbich-Trotot P, Robin S, et al. Emergence and clinical insights into the pathology of Chikungunya virus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(9):987–96.
52. Simmons G, Brès V, Lu K, Liss NM, Brambilla DJ, Ryff KR, et al. High Incidence of Chikungunya Virus and Frequency of Viremic Blood Donations during Epidemic, Puerto Rico, USA, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(7):1221–8.
53. Fritel X, Rollot O, Gérardin P, Gaüzère B-A, Bideault J, Lagarde L, et al. Chikungunya virus infection during pregnancy, Reunion, France, 2006. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(3):418.



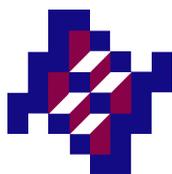
54. Martínez-Sánchez A, Martínez-Ramos E, Chávez-Angelesb MG. Panorama situacional de México ante la pandemia del virus chikunguña. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53(2):196–201.
55. Diallo M, Thonnon J, Traore-Lamizana M, Fontenille D. Vectors of Chikungunya virus in Senegal: current data and transmission cycles. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;60(2):281–6.
56. Kucharz EJ, Cebula-Byrska I. Chikungunya fever. *Eur J Intern Med.* 2012;23(4):325–9.
57. Thiberville S-D, Moyon N, Dupuis-Maguiraga L, Nougairede A, Gould EA, Roques P, et al. Chikungunya fever: Epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Res.* 2013;99(3):345–70.
58. Manimunda SP, Vijayachari P, Uppoor R, Sugunan AP, Singh SS, Rai SK, et al. Clinical progression of chikungunya fever during acute and chronic arthritic stages and the changes in joint morphology as revealed by imaging. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2010;104(6):392–9.
59. Lo Presti A, Lai A, Cella E, Zehender G, Ciccozzi M. Chikungunya virus, epidemiology, clinics and phylogenesis: A review. *Asian Pac J Trop Med.* 2014;7(12):925–32.
60. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, 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):534–41.
61. Gasque P, Couderc T, Lecuit M, Roques P, Ng L. Chikungunya Virus Pathogenesis and Immunity. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases.* 2015;15(4):241–9.
62. Organización Panamericana de la Salud, Centers for Disease Control and Prevention. Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus Chikungunya en las Américas. Wash DC OPS. 2011;159.
63. Pierro A, Rossini G, Gaibani P, Finarelli AC, Moro ML, Landini MP, et al. Persistence of anti-chikungunya virus-specific antibodies in a cohort of patients followed from the acute phase of infection after the 2007 outbreak in Italy. *New Microbes New Infect.* 2015;7:23–5.



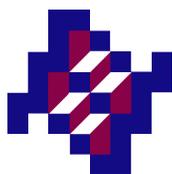
64. Edelman R, Tacket CO, Wasserman SS, Bodison SA, Perry JG, Mangiafico JA. Phase II safety and immunogenicity study of live chikungunya virus vaccine TSI-GSD-218. *Am J Trop Med Hyg.* 2000;62(6):681–5.
65. Dirección General de Epidemiología. Lineamientos para la Vigilancia Epidemiológica y Diagnósticopor Laboratorio de Fiebre Chikungunya [Internet]. DGE; 2014 [citado el 9 de febrero de 2015]. Disponible en: [http://promocion.salud.gob.mx/archivos/Lineamientos\\_Chikungunya\\_25nov14.pdf](http://promocion.salud.gob.mx/archivos/Lineamientos_Chikungunya_25nov14.pdf)
66. Mardekian SK, Roberts AL. Diagnostic Options and Challenges for Dengue and Chikungunya Viruses. *BioMed Res Int.* 2015;2015:834371.
67. Bettadapura J, Herrero LJ, Taylor A, Mahalingam S. Approaches to the treatment of disease induced by chikungunya virus. *Indian J Med Res.* noviembre de 2013;138(5):762–5.
68. Albert H. Symptoms differentiating chikungunya from dengue in children clarified. *Pediatr Infect J.* 2012;31:459–63.
69. Organization WH. Guidelines on clinical management of chikungunya fever. Reg Off South-East Asia. 2008;
70. Schaper S, Hernández F, Soto L. La lucha contra el dengue: control biológico de larvas de *Aedes aegypti* empleando *Mesocyclops thermocycloides* (Crustácea). *Rev Costarric Cienc Médicas.* 1998;19(1–2):119–25.
71. Vargas-Vargas M. Uso de peces larvívoros como controladores biológicos de larvas de *Aedes aegypti*: Una participación comunitaria. *Rev Col Microbiólogos Quím Clínicos Costa Rica.* 2003;9(3):1–5.
72. Henry Rodríguez M. Estrategias de vanguardia para el control de vectores. Epidemia del virus Zika Desafíos y el camino por recorrer [Internet]. Foro presentado en: Epidemia del virus Zika Desafíos y el camino por recorrer; 2016 15 [citado el 4 de abril de 2016]; Rio de Janeiro, Brazil. Disponible en: [https://www.insp.mx/zika/presentaciones/15Abril/09\\_Rodriguez\\_Braz.pdf](https://www.insp.mx/zika/presentaciones/15Abril/09_Rodriguez_Braz.pdf)
73. Gómez-Dantés H, Martín JLS, Danis-Lozano R, Manrique-Saide P. La estrategia para la prevención y el control integrado del dengue en Mesoamérica. *Salud Pública México.* 2011;53:s349–57.



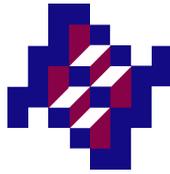
74. Perkins T, Metcalf C, Grenfell B, Tatem A. Estimating Drivers of Autochthonous Transmission of Chikungunya Virus in its Invasion of the Americas. *PLOS Currents Outbreaks*. 2015;(Edition 1).
75. Rivera-Ávila R. Fiebre chikungunya en México: caso confirmado y apuntes para su vigilancia epidemiológica. *Salud Publica Mex*. 2014;56:402–4.
76. Kautz TF, Díaz-González EE, Erasmus JH, Malo-García IR, Langsjoen RM, Patterson EI, et al. Chikungunya Virus as Cause of Febrile Illness Outbreak, Chiapas, Mexico, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(11):2070–3.
77. Boletín epidemiológico. Semana 1-22. Enfermedad por Virus Chikungunya CIE-10<sup>a</sup> REV. A92.0. [Internet]. 2015 [citado el 23 de agosto de 2015]. Disponible en: [http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/dgae/boletin/intd\\_boletin.html](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/dgae/boletin/intd_boletin.html)
78. Dirección General de Epidemiología. Boletín epidemiológico. Semana 46-53. Enfermedad por Virus Chikungunya CIE-10<sup>a</sup> REV. A92.0. [Internet]. Dirección General de Epidemiología. 2014 [citado el 23 de septiembre de 2015]. Disponible en: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/dgae/boletin/indice-2014.html>
79. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Mapa Digital de México, Morelos Puente Ixtla [Internet]. Mapa Digital México. 2003 [citado el 18 de febrero de 2016]. Disponible en: <http://gaia.inegi.org.mx/mdm6/?v=bGF0OjE4LjYyMjM2LGxvbjotOTkuMzIxNjIsejoxNSxsOmMxMTFzZXJ2aWNpb3N8dGMxMTFzZXJ2aWNpb3M=>
80. Instituto Nacional para el Federalismo y el Desarrollo Municipal. Estado de Morelos. Puente Ixtla [Internet]. Enciclopedia de Los Municipios y Delegaciones de México. 2015 [citado el 30 de septiembre de 2015]. Disponible en: <http://www.inafed.gob.mx/work/enciclopedia/EMM17morelos/municipios/17017a.html>
81. Secretaría de Desarrollo Social. Unidad de Microrregiones. Cédulas de información municipal (SCIM). Municipios: Nacional. Datos Generales. Morelos: Puente Ixtla. [Internet]. 2013 [citado el 9 de enero de 2015]. Disponible en: <http://www.microrregiones.gob.mx/zap/datGenerales.aspx?entra=nacion&ent=17&mun=017>



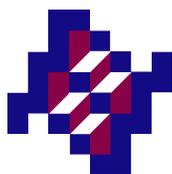
82. Secretaria de Desarrollo Social. Catalogo de localidades. Municipio de Puente Ixtla [Internet]. 2013. Disponible en: <http://www.microrregiones.gob.mx/catloc/LocdeMun.aspx?tipo=clave&campo=loc&ent=17&mun=017>
83. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. México en cifras. Información nacional, por entidad federativa y municipios. Puente Ixtla, Morelos. [Internet]. 2010 [citado el 9 de febrero de 2015]. Disponible en: <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/mexicocifras/>
84. Fine PEM. The interval between successive cases of an infectious disease. *Am J Epidemiol*. 2003;158(11):1039–47.
85. Desenclos J-C. Transmission parameters of vector-borne infections. *Médecine Mal Infect*. 2011;41(11):588–93.
86. Soumahoro M-K, Boelle P-Y, Gaüzere B-A, Atsou K, Pelat C, Lambert B, et al. The Chikungunya Epidemic on La Réunion Island in 2005–2006: A Cost-of-Illness Study. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. el 14 de junio de 2011 [citado el 12 de octubre de 2015];5(6). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3114750/>
87. Manore CA, Hickmann KS, Xu S, Wearing HJ, Hyman JM. Comparing dengue and chikungunya emergence and endemic transmission in *A. aegypti* and *A. albopictus*. *J Theor Biol*. 2014;356:174–91.
88. Salje H, Cauchemez S, Alera MT, Rodriguez-Barraquer I, Thaisomboonsuk B, Srikiatkachorn A, et al. Reconstruction of 60 years of chikungunya epidemiology in the Philippines demonstrates episodic and focal transmission. *J Infect Dis*. 2015;jiv470.
89. Griffin JT, Garske T, Ghani AC, Clarke PS. Joint estimation of the basic reproduction number and generation time parameters for infectious disease outbreaks. *Biostat Oxf Engl*. 2011;12(2):303–12.
90. Nunes MR, Faria NR, de Vasconcelos JM, Golding N, Kraemer MU, de Oliveira LF, et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. *BMC Med*. 2015;13(1):102.
91. Karl S, Halder N, Kelso JK, Ritchie SA, Milne GJ. A spatial simulation model for dengue virus infection in urban areas. *BMC Infect Dis*. el 20 de agosto de 2014;14(1):447.



92. Martínez Fernández L, Torrado Navarro YP. Fiebre Chikungunya. *Rev Cuba Med.* 2015;54:74–96.
93. Moya J, Pimentel R, Puello J. Chikungunya: un reto para los servicios de salud de la República Dominicana. *Rev Panam Salud Publica.* 2014;36(5):331–5.
94. Leo YS, Chow ALP, Tan LK, Lye DC, Lin L, Ng LC. Chikungunya Outbreak, Singapore, 2008. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(5):836–7.
95. Nsoesie EO, Ricketts RP, Brown HE, Fish D, Durham DP, Ndeffo Mbah ML, et al. Spatial and Temporal Clustering of Chikungunya Virus Transmission in Dominica. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(8):e0003977.
96. Carolina Robles AC. Búsqueda intencionada de infección por virus chikungunya en México [Tesis de Especialista Médico en Epidemiología]. [México, D.F.]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2012.
97. Programa Vectores, SSM. Universo de trabajo de la Jurisdicción Sanitaria II, Jojutla, Morelos. SSM; 2016.
98. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Espacio y Datos de México [Internet]. Instituto Nacional de Estadística y geografía. 2015 [citado el 30 de septiembre de 2015]. Disponible en: <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/mapa/espacioydatos/default.aspx?l=170120018>
99. Centro de Información para la toma de decisiones en Salud Pública. Mapa de Puente Ixtla por AGEB 0148, 0200 y 0041 y el total de población. Instituto Nacional de Salud Pública. 2016.
100. Chiam P, Chuah A. “Sample Size Determination in Health Studies” [ WHO software]. World Health Organization; 2000. (WHO version).
101. Vigilancia Epidemiológica, Enfermedades Transmitidas por Vector. Chikungunya 2015-2016, Jursidicción Sanitaria No. II, Jojutla, Morelos. 2016.
102. Kuan G, Ramirez S, Gresh L, Ojeda S, Melendez M, Sanchez N, et al. Seroprevalence of Anti-Chikungunya Virus Antibodies in Children and Adults in Managua, Nicaragua, After the First Chikungunya Epidemic, 2014-2015. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(6):e0004773.
103. Sissoko D, Moendandze A, Malvy D, Giry C, Ezzedine K, Solet JL, et al. Seroprevalence and Risk Factors of Chikungunya Virus Infection in Mayotte,

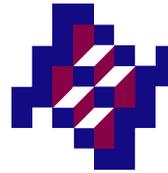


- Indian Ocean, 2005-2006: A Population-Based Survey. PLoS ONE. 2008;3(8):e3066.
104. Atif M, Azeem M, Sarwar MR, Bashir A. Zika virus disease: a current review of the literature. *Infection*. 2016;1–11.
  105. Mulligan K, Dixon J, Sinn C-LJ, Elliott SJ. Is dengue a disease of poverty? A systematic review. *Pathog Glob Health*. 2015;109(1):10–8.
  106. Anish T, Vijayakumar K, Leela IAK. Domestic and Environmental Factors of Chikungunya-affected Families in Thiruvananthapuram (Rural) District of Kerala, India. *J Glob Infect Dis*. 2011;3(1):32–6.
  107. Boletín epidemiológico. Semana 38. Enfermedad por Virus Chikungunya CIE-10<sup>a</sup> REV. A92.0. [Internet]. 2015 [citado el 23 de agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/boletin/2016/BOL-EPID-2016-SE38.pdf>
  108. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Panorama sociodemográfico de Morelos [Internet]. 2011 [citado el 9 de febrero de 2015]. Disponible en: [http://www.inegi.org.mx/prod\\_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/censos/poblacion/2010/panora\\_socio/mor/Panorama\\_Mor.pdf](http://www.inegi.org.mx/prod_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/censos/poblacion/2010/panora_socio/mor/Panorama_Mor.pdf)
  109. Brasil P, Calvet GA, Siqueira AM, Wakimoto M, Sequeira PC de, Nobre A, et al. Zika Virus Outbreak in Rio de Janeiro, Brazil: Clinical Characterization, Epidemiological and Virological Aspects. *PLOS Negl Trop Dis*. abr de 2016;10(4):e0004636.
  110. Organización Panamericana de la Salud. Guía de manejo clínico para la infección por el virus chikungunya (CHIKV) [Internet]. Santo Domingo, República Dominicana; 2014. Disponible en: [http://www1.paho.org/dor/images/stories/archivos/chikungunya/guia\\_chikv2.pdf?ua=1](http://www1.paho.org/dor/images/stories/archivos/chikungunya/guia_chikv2.pdf?ua=1)
  111. Alcaldía de Barranquilla. Control de Vectores [Internet]. 2013 [citado el 31 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://www.barranquilla.gov.co/salud/index.php/noticias-relacionadas?start=12>
  112. Yap G, Pok K-Y, Lai Y-L, Hapuarachchi H-C, Chow A, Leo Y-S, et al. Evaluation of Chikungunya Diagnostic Assays: Differences in Sensitivity of Serology Assays in Two Independent Outbreaks. *PLoS Negl Trop Dis*



[Internet]. 2010 [citado el 4 de octubre de 2016];4(7). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2907414/>

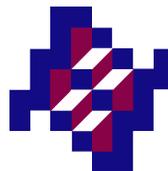
113. Carletti F, Bordi L, Chiappini R, Ippolito G, Sciarrone MR, Capobianchi MR, et al. Rapid detection and quantification of Chikungunya virus by a one-step reverse transcription polymerase chain reaction real-time assay. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77(3):521–4.



## Anexos

### I. Anexo Sintomatología presente en la fase aguda del CHIKV

Fase	Síntomas generales		Síntomas específicos			
	Fiebre	Articulares	Dermatológicas	Oculares		
<b>Aguda (7 a 10 días)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cefalea</li> <li>Confusión transitoria</li> <li>Mialgias</li> <li>Fatigas</li> <li>Escalofríos</li> <li>Náuseas</li> <li>Vómitos</li> <li>Anorexia</li> <li>Dolor de espalda</li> <li>Conjuntivitis (&lt; frecuencia otras manifestaciones oculares)</li> <li>Linfadenopatías cervicales (&lt; frecuentes)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>38.9°</li> <li>Inicio abrupto</li> <li>Baja efectividad antipiréticos</li> <li>Continua o intermitente</li> <li>Dura entre varios días hasta 2 semanas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inician posterior a la fiebre</li> <li>Signo característico de la enfermedad</li> <li>Presentes en 98% de los casos</li> <li>Bilaterales simétricas</li> <li>Pueden evolucionar a cronicidad</li> <li>Severas e incapacitantes</li> <li>78% pacientes padece inflamación articular considerable.</li> <li>Mayormente simétricas (4% asimétricas)</li> <li>Inflamación de las articulaciones (25-42%)</li> <li>Dolor en los ligamentos</li> <li>Usualmente afecta articulaciones distales (tanto articulaciones pequeñas como grandes)</li> <li>Puede ser migratoria o no migratoria.</li> <li>Cuadro severo en pacientes con antecedentes de afecciones articulares</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rash Maculopapular (40-50 % de los casos)</li> <li>Aparece del 4 al 5 día.</li> <li>Presentes en tórax, palmas de las manos y plantas de los pies.</li> <li>Prurítico o edematoso</li> <li>Dermatitis exfoliativa con descamación (&lt; frecuentes)</li> <li>Lesiones vesiculares ampollosas (neonatos)</li> <li>Fotosensibilidad</li> <li>Vasculíticas</li> <li>Úlceras orales y estomatitis</li> <li>Petequias, equimosis y gingivorragia</li> <li>Hipermelanosis</li> <li>Hiperpigmentación,</li> <li>Eritema nudoso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fotofobia</li> <li>Dolor retrocular</li> <li>Conjuntivitis (predominante)</li> <li>Afectación de la cámara anterior (uveítis anterior granulomatosa y no granulomatosa)</li> <li>Iridociclitis y</li> <li>Episcleritis (&lt; frecuente)</li> <li>La mayoría son reversibles en su totalidad /agudas y crónicas).</li> <li>Deficiencias en la visión 20/30 a 20/60 (&lt; frecuentes)</li> <li>Visión de movimientos o ceguera total (muy raros)</li> </ul>	



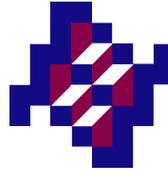
- Exacerbación de dermatosis

datos de las referencias: (35,57,59,65)

## II. Anexo Sintomatología presente en la fase crónica del CHIKV

		Síntomas específicos				
		Fiebre	Articulares	Dermatológicas	Oculares	Otros
<b>Fase Crónica</b> <b>(Mayor a 3 meses)</b>	fiebre recurrente		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12% pacientes presenta rigidez matinal o dolor</li> <li>• Articular (hasta 3 años o más)</li> <li>• Artropatía crónica destructiva</li> <li>• Tenosinovitis</li> <li>• Periartritis al nivel de los hombros.</li> <li>• Dolor en al menos una de las articulaciones 58.5%</li> <li>• Poliartritis</li> <li>• Oligoartritis</li> <li>• monoartritis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperpigmentación fotosensible</li> <li>• Úlceras intertriginosas</li> <li>• Rash</li> <li>• Pigmentación de las uñas</li> <li>• Dermatitis</li> <li>• Vasculitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afección de la cámara posterior</li> <li>• Neuritis óptica, neuritis retrobulbar y neuroretinitis bilateral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatiga crónica</li> <li>• Trastornos sanguíneos</li> <li>• Neumonía e insuficiencia respiratoria</li> <li>• Hepatitis (puede ser fulminante)</li> <li>• Pancreatitis y secreción incorrecta de la hormona antidiurética.</li> <li>• Desgaste de la calidad de vida</li> <li>• Importantes restricciones en la capacidad de movimiento (QALYs y DALYs impacto económico)</li> </ul>

Adaptado con datos de las referencias: (35,58,59,65)



### III. Anexo Mecanismos de defensa

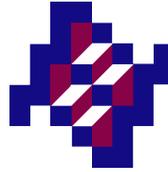
#### Inmunidad Innata

- 1) **Inhíbe la replicación viral por mecanismos citolíticos y no citolíticos.**
- 2) **Actúan los TLR3, TLR7, TLR8, RLRs y IFNs tipo I.**
- 3) **Sistema de INF limita la propagación del virus durante la etapa inicial de la infección**
- 4) **Responden a los PAMPs virales, incluso sino se presenta la infección**
- 5) **Se induce respuesta masiva de monocitos y macrófagos los cuales viajan al tejido sinovial de los pacientes**
- 6) **Existe producción de diversos mediadores proinflamatorios**
- 7) **Los altos niveles de IFN- $\alpha$  son consistentes con la producción de interlucinas (IL) 4 y 10, e IFN- $\gamma$ .**

#### Inmunidad Adquirida

- 1) Induce respuesta de linfocitos T CD8+
- 2) Posteriormente induce respuesta de linfocitos T CD4+.
- 3) Se producen anticuerpos de tipo IgM
- 4) Posterior a la formación del complejo antígeno-anticuerpo, se favorece la infección de nuevos monocitos y linfocitos
- 5) Células mononucleares infectadas liberan tromboplastina y ocasionan daños fisiopatológicos característicos de la enfermedad.

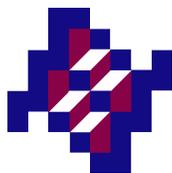
Adaptado con datos de referencias: (10,32,35)



**IV. Anexo Pruebas de laboratorio para CHIKV y sus características**

<b>Fase de la enfermedad</b>	<b>Tiempo posterior a la fiebre</b>	<b>Prueba laboratorio</b>	<b>Sensibilidad, %</b>	<b>Especificidad, %</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>
<b>Aguda</b>	0-5 días	RT-PCR (Detección de ARN Viral)	Alta(112,113)	Alta(112,113)	Múltiples diagnósticos	Alto costo, requiere equipo especializado
<b>Aguda y convalecencia</b>	6-12 días	ELISA	IgM: 17 (suero); 48 IgG: 45 (suero); 63	IgM: 95 (suero) IgG: 53 (suero)	Mayor accesibilidad Menor costo Más sencillo de manejar	Posibilidad de reacción cruzada con otros alfavirus. No se puede distinguir entre una infección reciente o pasada.

Adaptado con datos de referencias (35,65,66)

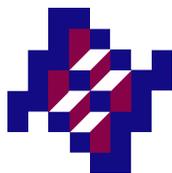


**V. Anexo Características sociodemográficas de los participantes del estudio de CHIK en Puente de Ixtla, Morelos 2016**

Características demográficas	Porcentaje Infectados		Porcentaje No infectados		
	p	%	IC 95%	%	IC 95%
<b>Sexo</b>	0.322*				
Mujeres		78%	(69.7-85.1)	73%	(65.4-78.6)
<b>Escolaridad</b>	0.247*				
Superior		6%	(3-12.7)	14%	(10-18.2)
Media Superior		14%	(8.3-21.3)	16%	(13-21.4)
Secundaria		43%	(34.3-52.7)	36%	(30.7-42.2)
Primaria		28%	(20.3-37)	25%	(19.8-30)
Sin Estudios		9%	(4.9-16)	9%	(6.3-13.2)
<b>Ocupación</b>	0.179**				
Desempleado		3%	(1-8.1)	5%	(3-8.5)
Estudiante		9%	(4.9-16)	8%	(5.6-12.3)
Trabajo informal		7%	(3.6-1.4)	3%	(1.2-5.3)
Pequeño comerciante		9%	(4.9-16)	7%	(4.7-11)
Profesional por honorarios		2%	(.04-7)	4%	(2.2-7.1)
Profesionista		4%	(1.3-9.2)	3%	(1.7-6.2)
Agricultura/Ganadería/Obrero labores del hogar		7%	(3.6-13.8)	6%	(3.6-9.3)
Otro		56%	(46.5-64.9)	53%	(47.3-59.1)
		4%	(1.3-9.3)	10%	(7.1-14.4)
<b>Horas fuera del hogar</b>	0.385*				
<1		20%	(13.4-28.3)	17%	(12.7-21.6)
1-4		44%	(35.1-53.5)	49%	(43.4-55.2)
5-9		24%	(17.2-33.2)	18%	(14.3-23.5)
10 o más		12%	(6.9-1.9)	16%	(11.7-20.4)
<b>Rango de Edad</b>	0.951*				
2-12		4%	(1.3-9.3)	4%	(2.2-7)
13-19		9%	(5-16)	9%	(6-13)
20-29		17%	(11.2-25.4)	18%	(14-23)
30-59		53%	(44-62.3)	49%	(43.4-55.2)
60 y más		17%	(11.2-25.4)	20%	(16-26)

\*Datos obtenidos con Chi2

\*\* Datos obtenidos con T de Student

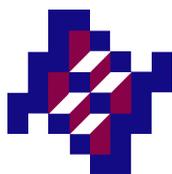


**VI. Anexo Características sociodemográficas de los hogares en el estudio de CHIK en Puente de Ixtla, Morelos 2016**

Características demográficas	Porcentaje Infectados			Porcentaje No infectados	
	p	%	IC 95%	%	IC 95%
<b>Ingreso del Hogar</b>	0.194				
\$ 0-\$1,500		54%	(44.7-63.2)	44%	(38-50)
\$ 1,501 \$4,500		34%	(26-44)	37%	(31-43)
\$ 4,501-\$7,000		10%	(6-17)	16%	(12.4-21.2)
> \$7,000		2%	(.04-7)	3%	(2-6.2)
<b>Servicio eléctrico</b>	0.199**				
Con servicio eléctrico		98%	(93-100)	100%	(97.5-100)
<b>Acceso al agua</b>	0.280**				
Todo el tiempo		32%	(23.5-40.8)	29%	(24-35)
Intermitentemente		68%	(58.3-75.7)	71%	(.642-.776)
Sin acceso		1%	(0.1-6.2)	N. O	N. O
<b>Almacena Agua</b>	0.705*				
Si almacena		90%	(83-94.4)	89%	(84.4-92)
<b>Material Piso vivienda</b>	0.089**				
Concreto		87%	(80-92.4)	78%	(73-82.4)
Mosaico		12%	(7-19.2)	21%	(16.3-26)
Otro		1%	(.1-6.2)	1%	(.5-4)
<b>Material techo vivienda</b>	0.014**				
Concreto		63%	(53.7-71.6)	77%	(71.4-81.4)
Lamina de asbesto		30%	(22-39)	16%	(12-20.4)
Lamina de hierro		6%	(3-1.3)	6%	(3.6-9.3)
Otro		1%	(.1-6.2)	2%	(1-4.3)
<b>Material Pared de la vivienda</b>	0.651*				
Concreto		95%	(90-98.1)	96%	(93.4-98)
Ladrillo		1%	(.1-6.2)	1%	(1-3.8)
Otro		4%	(1.3-9.2)	2%	(1-5)

\*Datos obtenidos con Chi2

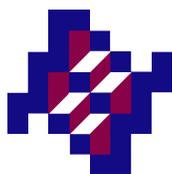
\*\* Datos obtenidos con T de Student



**VII. Anexo Determinantes sociales asociados a la prevalencia de Chikungunya en la localidad de Puente Ixtla**

<b>Característica</b>	<b>Variable de referencia</b>	<b>Variable analizada</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>P&gt; z </b>	<b>95% IC</b>
Edad	1-12	13-19	1.238513	0.765	(.30- 50)
		20-29	1.2797	0.716	(.34- 4.80)
		30-59	1.527002	0.513	(.43- 5.40)
		60 y más	1.137691	0.853	(.29-4.40)
Escolaridad	Superior	Media superior	1.780778	0.264	(.65-50)
		Secundaria	2.711257	0.03	( 1.1- 6.70)
		Primaria	2.544578	0.051	(.99-6.50)
		Sin Estudios	2.02513	0.219	(.66- 6.24)
Ocupación	Otro	Trabajo informal	7.660838	0.007	(1.7- 33.20)
		Desempleado	1.471094	0.643	(.29-7.53)
		Estudiante	2.786567	0.128	(.74-10.44)
		Pequeño comerciante	3.239105	0.082	(.86-12.17)
		Profesional por honorarios	1.166139	0.872	(.180-7.52)
		Profesionista	2.786578	0.216	(.55-15.10)
		Agricultura/Ganadería/Obrero	3.567968	0.066	(.91-13.90)
		labores del hogar	2.547429	0.132	(.75-6.6)

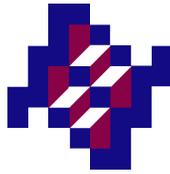
\*Análisis realizado mediante regresiones logísticas



### VIII. Anexo Determinantes sociales asociados a la prevalencia de Chikungunya en la localidad de Puente Ixtla

Característica	Variable de referencia	Variable analizada	Odds Ratio	P> z	95% IC
Horas fuera casa	10 o más horas	5-9	1.778883	0.178	(.77- 4.11)
		1-4	1.066108	0.874	(.48- 2.40)
		<1	1.421823	0.444	(.58- 3.50)
Viaje a Zona Riesgo	Sin viaje	Ha viajado	1.1	0.755	(.55-2.20)
Servicio eléctrico Disponibilidad de Agua	servicio Intermite	Sin Servicio	7.742088	0.112	(.62- 96.60)
		Todo el tiempo	1.217362	0.432	(.75-20)
Almacenamiento de Agua	No almacena	Si almacena	0.9777026	0.954	(.46-20)
Tipo de vivienda	Casa	Cuarto	1.066847	0.91	(.35-3.30)
		Departamento	0.4177688	0.176	(.12-1.50)
		Vivienda improvisada	1.19504	0.84	(.21- 6.72)
Material paredes	Concreto	Ladrillo	0.9054534	0.937	(0.079-10.44)
		Otro	2.832749	0.197	(0.58-13.80)
Material del piso	Concreto	Mosaico	0.6322044	0.184	(0.32-1.24)
		Otro	0.4954546	0.59	(0.04-6.38)
Material del techo	Concreto	lamina asbesto	2.163168	0.007	(1.24-3.78)
		lamina hierro	0.8504813	0.76	(0.30-2.40)
		Otro	0.4892231	0.579	(0.04-6.13)

\*Análisis realizado mediante regresiones logísticas



**IX. Anexo Mediana de la infección por rangos de edad en la localidad de Puente Ixtla, Morelos; 2016**

<b>Rango de Edad</b>	<b>0.415***</b>	<b>N</b>	<b>min</b>	<b>max</b>	<b>p50</b>	<b>p25</b>	<b>p75</b>
2-12		4	6	12	10	7	12
13-19		10	13	19	17	15	19
20-29		19	20	29	24	22	26
30-59		59	30	59	42	38	51
60 y más		19	60	93	70	64	77

\*\*\* Mann-Whitney

Elaborado con datos propios