



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA E INMUNOLÓGICA
DE LA ARTROPATIA CRÓNICA POR VIRUS
CHIKUNGUNYA Y SU RELACIÓN CON
DISCAPACIDAD FUNCIONAL Y AFECTACIÓN DE
LA CALIDAD DE VIDA EN UNA COHORTE DE
PACIENTES COLOMBIANOS”.**

Jorge Armando Abella Pinzón

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina Interna
Bogotá, Colombia
2017

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA E INMUNOLÓGICA
DE LA ARTROPATIA CRÓNICA POR VIRUS
CHIKUNGUNYA Y SU RELACIÓN CON
DISCAPACIDAD FUNCIONAL Y AFECTACIÓN DE
LA CALIDAD DE VIDA EN UNA COHORTE DE
PACIENTES COLOMBIANOS”.**

Jorge Armando Abella Pinzón

Trabajo presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Reumatología

Director:
Dr. Federico Rondón

Codirectora:
Dra. Angela Rojas

Grupo de Investigación:
Grupo de Investigación en Inmunología Celular
y Autoinmunidad de la Universidad Nacional

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina Interna
Bogotá, Colombia
2017

A mi madre

*Que algún día me enseñó a no darme por
vencido y me mostró día a día que el
esfuerzo siempre da frutos*

A Kelly

*Que siempre estuvo allí mientras me
encontraba ausente dándole vida a mis
sueños...*

Agradecimientos

Dr. Federico Rondón Herrera. Coordinador Departamento de Reumatología, Universidad Nacional de Colombia. Director del proyecto

Dra. Angela Patricia Rojas Rojas, Docente de departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia. Codirectora del proyecto y análisis de laboratorio.

Dr. Yimi Francisco Medina Velásquez, Docente asociado Departamento de Reumatología, Universidad Nacional de Colombia. Asesor epidemiológico.

Dr. Marvin Leonel Peña Altamar, Médico Reumatólogo. Diseño inicial del protocolo y selección de pacientes y recolección de muestras.

Dra. Cilia Rojas, Bacterióloga, Laboratorio Clínico Especializado, CAYRE. Análisis de laboratorio

Dr. Alfonso Campo Carey, MD MSc en epidemiología, Grupo Gestión del Riesgo, Respuesta Inmediata del Instituto Nacional de salud. Selección de pacientes, almacenamiento de muestras, asesoría epidemiológica.

Dra. Marcela Mercado Reyes, Bacterióloga U Javeriana, MSc en epidemiología clínica, U Javeriana. Instituto Nacional de Salud. Selección de pacientes, almacenamiento de muestras, asesoría estadística, asesoría epidemiológica.

Resumen

La artropatía por virus de Chikungunya (CHIKV) es una complicación frecuente de la infección inicial por este virus que genera un compromiso articular y de tejidos blandos con secuelas funcionales y de calidad de vida significativas. Realizamos una evaluación de un grupo de pacientes en una ciudad colombiana durante la epidemia del año 2014-2015 identificando 94 pacientes compatibles con artropatía crónica por CHIKV, con una edad media de presentación de 57 años, 76% mujeres y 100% de la población afectada pertenecientes a estratos socioeconómicos bajos. El cuadro articular característicamente fue simétrico con inflamación articular en el 30%, mayor compromiso de articulaciones grandes y pequeñas de miembros superiores, tan solo con un 1% mostrando seropositividad para factor reumatoide. La severidad de la actividad articular se exploró con la escala DAS28 identificando un 42% con actividad moderada, 36% actividad leve y solo un 4% con actividad alta. El HAQ-DI identificó un compromiso funcional moderado en el 45%, con un puntaje medio de 1.02. La calidad de vida medida con la escala SF-36 identificó que todos los dominios evaluados fueron afectados con mayor compromiso de los dominios dolor, rol físico y rol emocional. El compromiso inflamatorio, funcional y de calidad de vida generan una significativa afectación individual en la población afectada por lo que es necesario adoptar medidas terapéuticas en todos estos niveles para una adecuada intervención sobre esta patología.

Palabras clave: Chikungunya, artropatía por Chikungunya, calidad de vida, factor reumatoide

Abstract

Chikungunya virus arthritis (CHIKV) is a common complication of the initial infection by this virus that generates a joint and soft tissue involvement with significant functional and quality-of-life sequelae. We carried out an evaluation of a group of patients in a Colombian city during the 2014-2015 epidemic, identifying 94 patients compatible with chronic arthritis due to CHIKV, with an average age of presentation of 57 years, 76% females and 100% the affected population belonging to low socioeconomic status. The joint involvement was symmetrical with articular inflammation identified in 30%, greater involvement of large and small joints of upper limbs, with only 1% showing seropositivity for rheumatoid factor. The activity severity was explored with the DAS28 scale identifying 42% with moderate activity, 36% mild activity and only 4% with high activity. The HAQ-DI identified moderate functional compromise in 45%, with an average score of 1.02. The quality of life measured with the SF-36 scale identified that all domains evaluated were affected with greater commitment of pain, physical role and emotional role domains.. Inflammatory, functional and quality of life compromise generate a significant individual affectation in the affected population, so it is necessary to adopt therapeutic measures in all these levels for an adequate intervention on this pathology

Keywords: Chikungunya, Chikungunya arthritis, quality of life, rheumatoid factor

Contenido

	Pág.
Resumen	VII
Lista de figuras	XI
Introducción	1
1. Justificación	3
2. Estado del arte	5
2.1 Existen varias normas para la citación bibliográfica. Algunas áreas del conocimiento 2.1 Infección por CHIKV. Aspectos generales, históricos y epidemiológicos.....	5
2.2 Fisiopatología	6
2.3 Manifestaciones clínicas	7
2.4 Síntomas Articulares crónicos	7
2.5 Afectación funcional y calidad de vida asociado a artropatía crónica por CHIKV	8
2.6 Diagnóstico.....	9
2.7 Definiciones de caso infección por CHIKV	10
3. Objetivos	13
3.1 Objetivo General	13
3.2 Objetivos Específicos	13
4. Aspectos metodológicos	15
4.1 Tipo de estudio y diseño	15
4.2 Población objetivo y muestra	15
4.3 Criterios de inclusión y exclusión	16
4.4 Criterios de exclusión pacientes con artropatía crónica por CHIKV:.....	16
4.5 Recolección de las muestras de la información	16
4.5.1 Selección de la población:	16
4.5.2 Recolección de muestras	17
5. Análisis estadístico	21
5.1 Plan de análisis	21
6. Consideraciones éticas	23
6.1 Consentimiento informado	23
7. Resultados	25

X	Caracterización clínica e inmunológica de la artropatía crónica por virus chikungunya y su relación con discapacidad funcional y afectación de la calidad de vida en una cohorte de pacientes colombianos	
---	---	--

8. Discusión.....	31
9. Conclusiones y recomendaciones.....	35
9.1 Conclusiones.....	35
9.2 Recomendaciones	36
Anexo A: Cuadro operacional de variables.....	37
Bibliografía	49

Lista de figuras

	Pág.
Gráfica 1. Distribución de articulaciones dolorosas	28
Gráfica 2. Distribución de articulaciones inflamadas por examen físico	28
Gráfica 3. Distribución de puntajes en escala HAQ-DI.....	29
Gráfica 4. Severidad del compromiso en escala SF-36	29
Gráfica 5. Severidad	30

Introducción

En los seres humanos, la infección por el CHIKV produce un cuadro febril agudo exantemático de corta duración sin impacto significativo en la mortalidad, que sin embargo genera una carga de morbilidad muy alta en gran parte de los individuos afectados (1).

La importancia de la enfermedad radica tanto en la tasa elevada de ataque de la infección aguda como en el alto porcentaje de enfermos que continúan crónicamente con dolor e inflamación articular incapacitante incluso por años y que en ocasiones se asemeja en su presentación al cuadro clínico ocasionado por la artritis reumatoide (AR) (2).

Según cifras de la Organización Panamericana de la Salud, Colombia es el tercer país del continente americano con mayor número de casos. Con circulación viral en 31 de sus 32 entidades territoriales convirtiéndose la enfermedad al poco tiempo de su llegada en un importante problema de salud pública (3). Si se asume con base en estudios de la epidemia realizados en otras latitudes que aproximadamente 60% persistirá con síntomas articulares crónicos hasta por 3 años de la infección inicial (4)(5), estas complicaciones terminarán produciendo un fuerte impacto a largo plazo sobre la productividad laboral y la calidad de vida de la población afectada con esta patología en nuestro país.

En este contexto, urge la necesidad de evaluar la verdadera dimensión de esta epidemia en nuestro medio, mediante la determinación de las características de la población afectada, midiendo el grado de compromiso articular y evaluando los factores que se asocian a severidad de la misma, así como también su duración y el impacto sobre la funcionabilidad física y la calidad de vida a lo largo del tiempo, con el objeto de encaminar los esfuerzos gubernamentales en materia de salud pública basados en información propia y actualizada de la cual no disponemos en el momento. Adicionalmente, desde el punto de vista científico, el estudio de marcadores

inmunológicos de la enfermedad en su fase crónica resulta de vital importancia para una mejor comprensión de la fisiopatología de la misma, permitiéndonos evaluar el comportamiento inmunológico de la artropatía crónica por CHIKV a fin de establecer la base para el estudio de futuras estrategias terapéuticas dirigidas a modificar el curso de la enfermedad y no sólo al control de los síntomas como ocurre en la actualidad.

1. Justificación

Dada la repercusión que ha tenido la actual epidemia de fiebre Chikungunya en Latinoamérica y en especial el escaso conocimiento que aún existe sobre su impacto real sobre la funcionabilidad física y la percepción de salud del individuo afectado por las complicaciones articulares crónicas en nuestra población, hemos decidido realizar la presente propuesta de investigación buscando abordar el problema en toda su dimensión, inicialmente mediante la descripción epidemiológica de la población afectada por la artropatía crónica, teniendo en cuenta sus condiciones sociodemográficas y clínicas, evaluando las características clínicas y severidad del compromiso articular, así como también realizando una medición del impacto de esta condición sobre la utilización de los servicios de salud, el nivel de automedicación, el deterioro de la capacidad funcional y de la calidad de vida del enfermo. Esta investigación es pionera en su tipo, dado que hasta donde llega nuestro conocimiento, aún no existen este tipo de estudios en Latinoamérica, y por tanto no se ha cuantificado hasta la fecha la magnitud de la epidemia y sus consecuencias futuras para la población afectada.

Es notoria la variabilidad en el comportamiento clínico de los pacientes que desarrollan manifestaciones articulares crónicas por CHIKV, con evidencia en la literatura actual de algunas citoquinas persistentemente reportadas en la fase crónica de la enfermedad, por lo que evaluaremos algunos componentes significativos en cuanto a pronóstico y posible objetivo terapéutico en lo que respecta a la respuesta inmunológica mediante el estudio de niveles de Interleucina 6, Interleucina 17, proteína C reactiva (PCR), factor reumatoideo y anticuerpos contra el péptido cíclico citrulinado y se buscará establecer si existe correlación de dichos marcadores con el grado de severidad de la inflamación articular, de discapacidad funcional y de deterioro de la calidad de vida, dado que esta información será el soporte para investigaciones futuras encaminadas al desarrollo de nuevas terapias farmacológicas realmente efectivas para esta condición.

La presente investigación servirá para obtener un conocimiento más preciso del

comportamiento sociodemográfico, clínico e inmunológico de la artropatía crónica por CHIKV, a fin de desarrollar estrategias encaminadas al abordaje eficiente de las secuelas articulares derivadas de la actual epidemia y establecer sus consecuencias a largo plazo sobre la funcionabilidad física y la calidad de vida de la población afectada. Asimismo, al lograr determinar cuáles variables de las exploradas en el estudio tienen mayor relación con la aparición y severidad de la artropatía crónica por CHIKV, estaríamos en capacidad de identificar tempranamente la población más vulnerable de presentar esta complicación y establecer estrategias de seguimiento estrecho y tratamiento temprano.

Al estudiar los niveles de reactantes de fase aguda se evaluará su significancia pronóstica en la cronicidad y severidad. De igual manera la presencia o ausencia de factor reumatoide y de anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado se podrían constituir en pruebas de la asociación del cuadro crónico con el posible desarrollo de AR en fases tardías de la enfermedad en algunos pacientes. Por último en la literatura ya se ha sugerido el posible perfil inmunológico, encontrándose pruebas del papel entre otras de la interleucina 6 y 17 en la fisiopatología y su posible rol como marcador de cronicidad. De ahí que no se descarta que éstas últimas moléculas puedan constituirse en un blanco terapéutico en los pacientes con cuadros crónicos de artropatía por CHIKV.

2.Estado del arte

2.1 Existen varias normas para la citación bibliográfica. Algunas áreas del conocimiento 2.1 Infección por CHIKV. Aspectos generales, históricos y epidemiológicos

El CHIKV es un alfavirus ARN perteneciente a la familia Togaviridae el cual se transmite al ser humano por la picadura de mosquitos de los géneros *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* los cuales actúan como vectores eficientes. Fue aislado por primera vez en Tanzania durante un brote en 1952 aunque su primera descripción data de 1779 por David Bylon en Jakarta, Indonesia (6). Luego del inicio de este brote en Tanzania, el virus se expandió posteriormente al sur del país, donde los miembros del grupo étnico de los Makonde le pusieron su nombre actual. En la lengua de esa cultura, 'chikungunya' significa 'doblarse por el dolor', lo cual describe quizá el principal síntoma de la enfermedad que produce. El virus se extendió a otros países de África subsahariana, saliendo posteriormente de éste continente hacia Asia, donde se reportó el primer caso en el año 1958 en Bangkok, Tailandia. Luego de esta primera epidemia, el virus desapareció por alrededor de 30 años para luego reemerger en el sureste de Asia, afectando toda la península india y propagándose finalmente por todo el mundo en parte facilitado por los sistemas de transporte modernos. Hasta el año 2014, la Organización Mundial de la Salud había registrado contagios en 40 países, incluyendo algunas naciones de Europa como Italia y Francia (7). El CHIKV ingresó a Latinoamérica por el caribe a través de las Islas San Martín en la Guinea Francesa en Diciembre de 2013 a donde se cree fue llevado a través de vía aérea por un viajero infectado. Gracias a su rápida diseminación, para Julio de 2014, el virus había causado más de 44,000 casos documentados de enfermedad en 20 países del Caribe, América central y América del Sur (8). El virus finalmente ingresó a Colombia a través de Venezuela, siendo los primeros 4 casos diagnosticados en el departamento de Bolívar en Octubre de 2014.

Desde entonces se ha registrado un crecimiento exponencial del número de casos en nuestro país. De acuerdo a estimaciones de la organización panamericana de la salud a marzo del 2016 se han reportado 963.489 casos sospechosos, 37.480 casos confirmados, con una tasa de incidencia global en las américas de 73.8 casos por cada 1000 habitantes y 71 fallecidos en toda la región de las américas (1). Colombia es país continental con mayor número de casos reportados de acuerdo a la Organización Panamericana de la Salud, encontrándose en las estadísticas del Instituto Nacional de Salud (INS) que para la semana epidemiológica 1 del mes de enero de 2016 se habían reportado 356.748 casos confirmados por clínica y 3202 casos confirmados por laboratorio, con circulación viral en 35 entidades territoriales convirtiéndose en un importante problema de salud pública que ha impactado notoriamente la calidad de vida, la productividad laboral y por ende el ingreso per cápita en niveles aun no cuantificados (2)

2.2 Fisiopatología

Los mecanismos fisiopatológicos que subyacen al dolor músculo esquelético y la artritis crónica después de la infección por CHIKV aún no han sido elucidados completamente. Las interacciones del CHIKV con los monocitos, macrófagos y células endoteliales puede jugar un papel importante en las respuestas inflamatorias, durante las fases aguda y crónica de la enfermedad (3)(4); aunque el control de la replicación del CHIKV requiere de interferón tipo I secretado por células no mieloides, las células mieloides probablemente se encuentran involucradas en el aclaramiento de los restos celulares infectados, los cuales pueden disparar las respuestas proinflamatorias relacionadas con el dolor articular crónico (3). En ratones inmunocompetentes, el CHIKV ataca los fibroblastos de la dermis alrededor del sitio de inyección y es controlado rápidamente por las respuestas de interferón tipo I. En ratones con deficiencia en la señalización de interferón tipo I, el virus se disemina sistémicamente, llevando a viremia y a un pico de replicación viral a nivel hepático, muscular, articular y en los fibroblastos de la piel. Este tropismo parece ser similar al observado en las muestras de biopsia de humanos, aunque aún no se ha realizado un análisis detallado de los tejidos humanos infectados por CHIKV. En contraste a otras infecciones virales agudas, en la fase aguda de la infección por CHIKV, los sitios donde los síntomas se focalizan se encuentran típicamente infectados, especialmente el músculo esquelético, las inserciones miotendinosas y las

cápsulas articulares (4).

Las citoquinas juegan un papel fundamental en la fisiopatología de las manifestaciones articulares. Los pacientes con enfermedad crónica mostraron una inflamación sistémica más fuerte durante la fase aguda con niveles de PCR más altos asociados potencialmente con niveles mayores de TNF- α , IL-8, IL-6 e IL-12, aunque estas diferencias no fueron significativas. De manera contraria, las citoquinas de la línea Th2 como la IL-4 e IL-13 tendieron a ser producidas en menores cantidades durante la fase aguda de la infección (5). De igual manera se ha evidenciado que la expresión de ciertas citoquinas durante la fase aguda pueden constituirse en marcadores de cronicidad y de severidad de la artropatía por CHIKV como es el caso de IL-6, GM-CSF, MCP1, RANTES, CXCL9, CXCL10 (4)(6)(7)(8). Sin embargo el perfil de citoquinas en fase crónica ha evidenciado una gran heterogeneidad en estudios a largo plazo entre 30 días y 12 meses, encontrándose entre las posibles asociaciones fisiopatológicas la elevación persistente de IL6, IL-17, IL-1B, IL-8, MCP1 (7)(9)(10). Adicionalmente, se ha observado una relación positiva entre los títulos altos de anticuerpos IgG específicos para CHIKV y las artralgias de larga duración sin que se haya buscado el significado fisiopatológico o el impacto clínico de tal asociación. Determinar si la replicación viral persistente, la dificultad para el aclaramiento de antígenos virales o ambos contribuyen a las manifestaciones articulares crónicas requerirá de mayor investigación a futuro (11).

2.3 Manifestaciones clínicas

La sintomatología en humanos picados por un mosquito infectado aparece generalmente después de un período de incubación de 3 a 7 días (rango de 1–12 días) y se manifiestan por fiebre, asociada a dolor articular severo. La artralgia es típicamente simétrica, y afecta principalmente las articulaciones periféricas como las muñecas, rodillas y tobillos. Otros síntomas adicionales incluyen dolor con inflamación articular, rash cutáneo maculopapular y mialgias. En algunos pacientes mayores de 65 años como también en neonatos, pueden ocurrir manifestaciones clínicas neurológicas o cardíacas severas. (12)(13).

2.4 Síntomas Articulares crónicos

La fase crónica de la infección se caracteriza comúnmente por persistencia de dolor,

inflamación articular, fatiga y otras alteraciones extra-articulares que continúan por más de tres meses después del inicio de los síntomas (14) lo que sumado a la alta tasa de ataque de la infección aguda son responsables de la carga mayor de la enfermedad.

La frecuencia de artropatía crónica por CHIKV varía entre las distintas cohortes estudiadas. Durante el brote presentado en las islas Reunión, aproximadamente el 20% de los pacientes declararon una recuperación incompleta o persistencia de artralgia 300 días después del inicio de la enfermedad (15). En Italia, 12 meses después del brote 66% de los casos continuaron reportando al menos uno de los síntomas más frecuentes: artralgia, mialgia o astenia y el 60% sólo artralgia. En otro estudio realizado en la isla francesa de Mayotte en 2006, el 36% de los pacientes reportaron síntomas permanentes y el 21% experimentaron al menos 1 episodio de recurrencia. En contraste, durante el brote de Gabón en 2010, el 83% de la población afectada reportó una recuperación completa luego del 30 días del inicio de la enfermedad. Luego de la epidemia del 2006 en el occidente de la India, el 12% y el 5% reportaron dolor musculo esquelético y artritis al año y a los 2 años respectivamente (16) (17). El dolor articular prolongado tiene dos características diferentes: la más común es la presencia de ataques intermitentes, localizados predominantemente en grandes articulaciones pero algunas veces también en las articulaciones interfalángicas de manos. En cerca del 10% de los casos puede estar asociado a inflamación y rigidez, con un cuadro clínico que se asemeja al producido por la AR. En este contexto, los biomarcadores de rutina como la PCR, el factor reumatoide, los anticuerpos contra el péptido cíclico citrulinado, las características radiológicas o la necesidad de escalonar el tratamiento permiten realizar el diagnóstico preciso. Sin embargo, para algunos pacientes con artropatía crónica por CHIKV que reúnen los criterios para enfermedades reumáticas autoinmunes, el diagnóstico diferencial y la toma de decisiones para el tratamiento podría ser aun más complejo (18).

2.5 Afectación funcional y calidad de vida asociado a artropatía crónica por CHIKV

En estudios retrospectivos se ha evidenciado que los pacientes que presentan manifestaciones articulares crónicas presentan una afectación importante de la calidad de vida medida tanto con instrumentos genéricos como específicos, la cual es similar a la encontrada en pacientes con otras patologías reumáticas crónicas como la osteoartritis o

la AR, ilustrando de esta manera la severidad del impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida a largo plazo. Una evaluación de calidad de vida realizada en una población de Francia continental afectada por CHIKV reportó afectación tanto de los dominios mental y físico evaluados con el cuestionario SF-36 y GHQ-12, entre otras (24). Finalmente, también se ha evidenciado que el grado de deterioro de la calidad de vida en estos pacientes es independiente de la duración de los síntomas durante la fase aguda, mostrando además un nivel de afectación similar en hombres y mujeres lo que contrasta con lo que ocurre en la población general, donde el sexo femenino tiene de por sí una menor calidad de vida (19).

2.6 Diagnóstico

El diagnóstico de Fiebre Chikungunya y de la artropatía por CHIKV es principalmente clínico, siendo la presencia de fiebre seguida de artralgias altamente predictivas en áreas donde la enfermedad es endémica o han ocurrido epidemias. El diagnóstico de laboratorio se realiza a través de diferentes técnicas:

- Aislamiento y cultivo del virus: El aislamiento del CHIKV puede realizarse a través de la inoculación cerebral del ratón y la inoculación del mosquito. También se puede realizar por medio de cultivo celular in vitro usando líneas celulares de mosquito (C6/36) y otras líneas celulares de mamíferos incluyendo BHK-21, células HeLa y Vero que producen efectos citopáticos (3).
- Diagnóstico molecular: La detección específica del CHIKV puede realizarse utilizando una combinación de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-TR) y reacción en cadena de la polimerasa anidada amplificando el fragmento del gen de la envoltura E-2. También se dispone de la detección y la genotipificación amplificando los genes de la envoltura E-1 y los genes no estructurales nsP1 (3).
- Diagnóstico serológico: El diagnóstico serológico se puede realizar con la demostración de un incremento de cuatro veces en los títulos de anticuerpos IgG entre el suero de la fase aguda y el de la convalecencia o por la demostración de anticuerpos IgM específicos para CHIKV en fase aguda. Los anticuerpos IgM específicos del virus se pueden detectar por ELISA de captura y por pruebas

inmunocromatográficas en pacientes que se recuperan de la infección por CHIKV y luego declinan de 3 a 6 meses. Los anticuerpos por inhibición de hemoaglutinación aparecen con el cese de la viremia. Todos los pacientes serán positivos en los días 5 a 7 de la enfermedad. (20)(21).

- La prueba de laboratorio aconsejable para el diagnóstico de CHIKV depende de la duración de los síntomas en el paciente. Durante los primeros 5 días está presente la viremia y puede confirmarse por cultivo y aislamiento del virus, reacción en cadena de la polimerasa y pruebas de detección antigénica. El ARN y los antígenos de virus no viables también son detectables luego del quinto día. Los anticuerpos IgM CHIKV se vuelven detectables al quinto día luego del inicio de la fiebre y persisten por 3 a 6 meses. La IgG aparece luego de 10 a 14 días, persistiendo por años (20).

Muchas otras infecciones tropicales comunes, como el dengue, la malaria y la leptospirosis se presentan como cuadros febriles inespecíficos de una manera similar al CHIKV. Por lo anterior, es ideal el diagnóstico preciso de la infección por cualquiera de los métodos de laboratorio anteriormente descritos. El estandar de oro para el diagnóstico de CHIKV es el cultivo y aislamiento. Sin embargo el diagnóstico serológico mediante la detección de anticuerpos IgG e IgM es el más ampliamente utilizado dado que es más económico y más fácil de realizar (22)

2.7 Definiciones de caso infección por CHIKV

Para la presente investigación utilizaremos las siguientes definiciones de caso elaboradas por el INS (2).

- Caso sospechoso por clínica: Paciente con fiebre, artralgias o artritis de comienzo agudo y rash; síntomas que no se explican por otras condiciones médicas, y que proceda de un municipio en donde no se ha declarado zona de brote.
- Caso confirmado por clínica: Paciente con fiebre, artralgias o artritis de comienzo agudo y rash; síntomas que no se explican por otras condiciones médicas, y que proceda de un municipio en donde se haya declarado situación de brote.

-
- Caso confirmado por laboratorio: Caso sospechoso con alguna de las siguientes pruebas de laboratorio para CHIKV con resultado positivo: aislamiento viral, PCR-TR, anticuerpos IgM anti-chikungunya, o aumento de cuatro veces en el título de anticuerpos específicos IgG para CHIKV en muestras pareadas con diferencia de 15 días entre la toma de estas.
 - Definición operativa fase aguda y convalecencia:
Clínicamente la fase aguda se define como el periodo sintomático inicial que abarca hasta los primeros 10 a 14 días del cuadro y que se manifiesta por la presencia de fiebre, artralgias, rash, mialgias e inmunológicamente concide con la presencia de viremia y aparición serologica de anticuerpos IgM (estos últimos apareciendo a partir del 3 día del inicio de los síntomas hasta el tercer a sexto mes). La fase de convalecencia se define como el periodo siguiente a la fase aguda en el que los síntomas sistémicos se han resuelto en su mayoría (exceptuando los síntomas osteoarticulares) y se detectan niveles de persistentes o en ascenso de IgG (aparición entre el 4 a 8 día) (12)(23).
 - Definición artropatía crónica por CHIKV:
Persistencia de artritis o artralgia por más de tres meses en un paciente con infección confirmada por clínica o por laboratorio(14)(22)(24) (25).

3. Objetivos

3.1 Objetivo General

Describir las características clínicas, inmunológicas, actividad, nivel de discapacidad funcional y afectación de la calidad de vida en una muestra de pacientes colombianos con artropatía crónica por CHIKV

3.2 Objetivos Específicos

- Describir las características clínicas de presentación de la artropatía por CHIKV.
- Determinar mediante la herramienta DAS28 el grado de actividad articular de la artropatía por CHIK
- Determinar mediante la herramienta genérica HAQ-DI el grado de discapacidad funcional de los pacientes afectados
- Determinar mediante la herramienta genérica SF-36 el grado de afectación de la calidad de vida
- Determinar la positividad para IgG para virus de Chikungunya, los niveles de PCR, la presencia o ausencia de positividad para factor reumatoide, anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado, niveles de Interleucina 6 y de Interleucina 17

4.Aspectos metodológicos

4.1 Tipo de estudio y diseño

Es un estudio con diseño observacional, retrospectivo. Donde se incluyeron sujetos con diagnóstico de artropatía crónica por virus de Chikungunya por criterios clínicos durante los años 2014 y 2015

4.2 Población objetivo y muestra

4.2.1 Población objetivo, diana o blanco:

Pacientes con artropatía crónica por CHIKV que residan en la ciudad y casco urbano de San Juan de Nepomuceno, Bolívar, durante los meses de junio y julio del año 2015

4.2.2 Muestra:

Se basó en pacientes con diagnóstico clínico de artropatía crónica por CHIKV que cumplieran con la definición de caso, captados de casos hospitalarios y comunitarios en la ciudad de San Juan de Nepomuceno, que cumplieran los criterios de inclusión y aceptaran participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado en el mes de junio y julio del 2015. A dichos participantes inmediatamente posterior a la firma del consentimiento se les realizó toma de muestra de sangre venosa que actualmente se encuentra almacenada en un biobanco. Igualmente a cada participante luego de la toma de muestras se les diligenció las escalas HAQ-DI, SF36 y DAS28 y se le realizó una encuesta para la toma de información clínica y sociodemográfica

4.2.3 Muestreo:

Se realizó un muestreo no probabilístico consecutivo de pacientes con diagnóstico de artropatía crónica por CHIKV de casos hospitalarios y comunitarios en la ciudad de San Juan de Nepomuceno y a partir de esos casos confirmados clínicamente se realizó una

estrategia en bola de nieve captando otros casos de familiares o conocidos por el paciente que presentaran los mismos síntomas y cumplieran con la definición de caso, que cumplieran los criterios de inclusión, no presentaran criterios de exclusión y aceptaran participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado

4.3 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión pacientes con artropatía crónica por CHIKV:

- Pacientes con diagnóstico clínico de artropatía crónica por CHIKV utilizando las definiciones de caso, captados de medio hospitalario y comunitario en Julio del 2015
- Edad igual o mayor a 18 años.
- Saber leer y escribir.
- Que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado.

4.4 Criterios de exclusión pacientes con artropatía crónica por CHIKV:

- Pacientes con diagnóstico o sospecha clínica de manifestaciones articulares asociadas a infección por CHIKV con duración de los síntomas menor a 3 meses.
- Pacientes con sospecha clínica o infección confirmada por laboratorio por otrosvirus artritogénicos.
- Pacientes que tengan historia de sospecha clínica o diagnóstico por un médico reumatólogo de una enfermedad reumática.
- Que padezcan una enfermedad debilitante que afecte la calidad de vida y la funcionalidad física.

4.5 Recolección de las muestras de la información

4.5.1 Selección de la población:

Durante los años 2014 y 2015 se hace seguimiento epidemiológico a la comunidad de San Juan de Nepomuceno, departamento de Bolívar, para la identificación de posibles casos hospitalarios y comunitarios compatibles con infección por CHIKV(ver definiciones de caso). En el 2015 se visitó la comunidad previamente identificada para proceder a la

recolección de datos clínicos y de muestras.

A los sujetos que cumplieran la definición de caso confirmado por clínica se les invitó a participar en el estudio de investigación, en donde se les explicaba el objetivo del estudio y los procedimientos a realizar (verificación de criterios de elegibilidad del estudio, diligenciamiento del consentimiento informado, aplicación de encuesta, toma de muestra y realización de escalas específicas (HAQ-DI, SF-36 y DAS28). A continuación se describirán en detalle cada uno de los ítems realizado y los que se realizará :

4.5.2 Recolección de muestras

4.5.2.1 Firma de consentimiento informado:

Tras manifestar el interés verbal por parte de los participantes en ser incluido en el estudio, se procedió a la firma del consentimiento informado por parte del sujeto y un testigo, además se le hizo entrega de una copia del mismo y luego se llevó a cabo el diligenciamiento de las escalas específicas ya indicadas. Los consentimientos informados, se encuentran almacenados por en el INS. A cada paciente se le asignó dentro del protocolo un código secuencial de acuerdo a su orden de participación.

4.5.2.2 . Aplicación de la encuesta:

La recolección de la información se realizó a modo de entrevista presencial al sujeto participante, conducida por parte del investigador mediante el diligenciamiento a mano del formulario de recolección de datos, que consta de una primera sección con preguntas acerca de las características sociodemográficas y clínicas del entrevistado, la segunda sección que corresponde a la clinimetría e incluye el índice de actividad de la artritis DAS-28, el cuestionario de capacidad funcional HAQ-DI y de calidad de vida SF-36. El investigador firmó con su nombre al final del cuestionario como responsable de los datos consignados luego de toma de muestra para obtener suero.

Las variables que se incluyeron en la encuesta fueron:

- Edad, sexo, raza, estrato socioeconómico, nivel educativo, ocupación, procedencia, consumo de cigarrillo y de alcohol, antecedentes familiares de primer grado de enfermedades reumáticas y comorbilidades asociadas.
- Con los antecedentes clínicos se obtendrá la información de los sujetos participantes

en lo referente a:

- Duración de la enfermedad (en número de meses) desde el momento de inicio de los síntomas.
- Características clínicas del dolor articular.
- Asistencia a los servicios de salud de consulta externa, urgencias y hospitalización.
- Medicamentos que recibe para el control de sus síntomas y efectividad de los mismos.
- Automedicación.

4.5.2.3 Toma de muestra:

Se extrajo una muestra de 10 cc de sangre mediante la práctica de una venopunción en la vena cefálica o basílica del pliegue del codo, que fué repartido en cantidades iguales en dos vacutainers tapón amarillo, rotulados con el número de identificación del paciente dentro del estudio y centrifugados inmediatamente por 20 minutos con el objetivo de separar el suero del resto de componentes sanguíneos y fueron trasladados al laboratorio de virología de INS, siguiendo los lineamientos establecidos en el manual para la obtención y envío de muestras (26)

4.5.2.4. Diligenciamiento de las escalas

- Se realizó un examen físico articular que incluyó el conteo del número de articulaciones dolorosas e inflamadas del total de 28 articulaciones que permitirá evaluar el índice DAS28 y que incluye las metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, muñecas, codos, hombros y rodillas con el objeto de realizar el cálculo del nivel de actividad inflamatoria de la artropatía.
- El exámen físico también incluyó una exploración de manifestaciones extra-articulares crónicas del CHIKV.
- Se aplicó el cuestionario HAQ-DI validado al español, para la evaluación y medición de la discapacidad funcional del sujeto afectado con reumatismo crónico por CHIKV.
- También se aplicó el instrumento genérico de salud SF-36 con el cual mediremos el

nivel de afectación de la calidad de vida general y en los 8 dominios que comprende dicho instrumento

▪ **4.6 Procesamiento de muestras**

Durante los años 2016 y 2017, se procederá a realizar el procesamiento de las muestras para la determinación de niveles de PCR, factor reumatoide, anticuerpos contra el péptido cíclico citrulinado y IgG para virus del Chikungunya (pruebas serológicas), interleucina 6 e interleucina 17 (pruebas inmunológicas).

Las pruebas que serán utilizadas se describen a continuación:

- PCR: Turbidimetría, Spin react turbilatex
- Anticuerpo contra péptidocíclico citrulinado: CCP3, Inova EIA
- Factor reumatoide: Turbidimetría, Spin react turbilatex
- IgG para CHIKV: Abcam, Anti-Chikungunya Virus IgG, ELISA
- Interleucina 6: Thermo Scientific Pierce Human IL-6, ELISA
- Interleucina 17: Thermo Scientific Pierce Human IL-17, ELISA

5. Análisis estadístico

Toda la información recopilada de cada variable en los formularios de recolección de datos será luego codificada y transcrita en una base de datos del programa Excel 2010 para su posterior exportación y análisis en el paquete estadístico STATA 13.

5.1 Plan de análisis

Se verificará y limpiará la información obtenida con el fin de eliminar errores en la información, evitar duplicados, datos faltantes, errores de digitación o valores extremos. Para la descripción de las variables cuantitativas utilizaremos los estadísticos de resumen de medidas de tendencia central según su distribución estadística. Para el caso de variables cualitativas se emplearán las frecuencias absolutas y los porcentajes. Los datos serán presentados mediante tablas y gráficos.

6. Consideraciones éticas

1. La participación de los individuos del estudio fue completamente voluntaria. Como ya se anotó previamente, se realizó la firma del consentimiento informado donde se encuentra consignada la información necesaria del proyecto, los objetivos, los riesgos de la participación, expresados en lenguaje cotidiano, además se resolvieron las inquietudes que pudieron surgir durante el desarrollo del protocolo de investigación.
2. Debido a que durante el año 2015 se tomaron las muestras de pacientes se considera que el estudio cumple con los requisitos para la investigación en humanos según la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud. De acuerdo al artículo 11 de la misma, el riesgo para el estudio es considerado mínimo: “ *Examen físico de diagnóstico y venopunción en venas cefálica o basilica del pliegue del codo para la toma de muestra 10 cc de sangre para procesar el suero*”.
3. El manejo de los datos clínicos y demás información recolectada se realizó bajo las más estrictas normas de confidencialidad previa autorización del comité de investigación y ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional.
4. El presente estudio no pretende evaluar recursos terapéuticos en el tratamiento de la artropatía crónica por CHIKV.
5. Los resultados se publicarán en revistas médicas nacionales o internacionales indexadas o en congresos nacionales o internacionales de Reumatología.

6.1 Consentimiento informado

Dentro del consentimiento informado se incluye la información necesaria del proyecto de investigación en un lenguaje claro para el sujeto participante, explicando los objetivos y

justificación del proyecto, las actividades a realizar y los posibles riesgos. Luego de que el sujeto participante finalizara la lectura del contenido del formato de consentimiento informado se resolvieron sus inquietudes concernientes a la investigación y si el sujeto estaba de acuerdo en participar, se procedió a la firma de las 2 copias del consentimiento con nombre completo y cédula de ciudadanía. Se le entregó una copia del mismo al sujeto participante y la otra fue almacenada por los investigadores del estudio. Actualmente los documentos se encuentran en reposo en el instituto nacional de salud

7. Resultados

Inicialmente se identificaron 1850 pacientes con cuadro clínico de fiebre de aparición aguda y artralgias, de los cuales se confirmaron clínicamente como infección por CHIKV y se asociaron a artropatía mayor de 3 meses 102 casos, obteniéndose información clínica, consentimiento informado y muestras de sangre para análisis en 94 pacientes. Del total 72 (77%) pertenecen al sexo femenino, solo 22 (23%) al sexo masculino. La edad media (desviación estadar) del grupo es de 57 (14.9) años con una duración media de la sintomatología de 278 (87.8) días, el 100% presentando por definición síntomas mayores a 90 días, con una duración mínima de 91 días hasta un máximo de 365 días. El 75.5% de la población afectada presenta bajos recursos económicos representado población de estrato socioeconómico bajo y con un 45% de la población total sin ningún tipo de escolaridad. La tabla 1 describe las características sociodemográficas y clínicas de la población.

Tabla 1. Características demográficas de la población con artropatía por CHIKV

Características de los pacientes	n=94 (IC, 95%)
Edad (años)	57 (53.99 – 60.05)
Peso (Kg)	70.5 (67.9 – 73.1)
Talla (cm)	161 (160 -163)
Indice de masa corporal	26.8 (25.97 – 27.66)
Sexo:	
Mujeres	76%
Hombres	24%
Nivel educativo	
Ninguno	45.7%
Primaria	34%
Secundaria	14.9%
Universitario pregrado	4.3%
Universitario con postgrado:	1%
Tabaquismo	
Si actual	7.5%
Exfumador	27.7%
No	64.9%
Consumo de alcohol	
Si	17%
No	83%

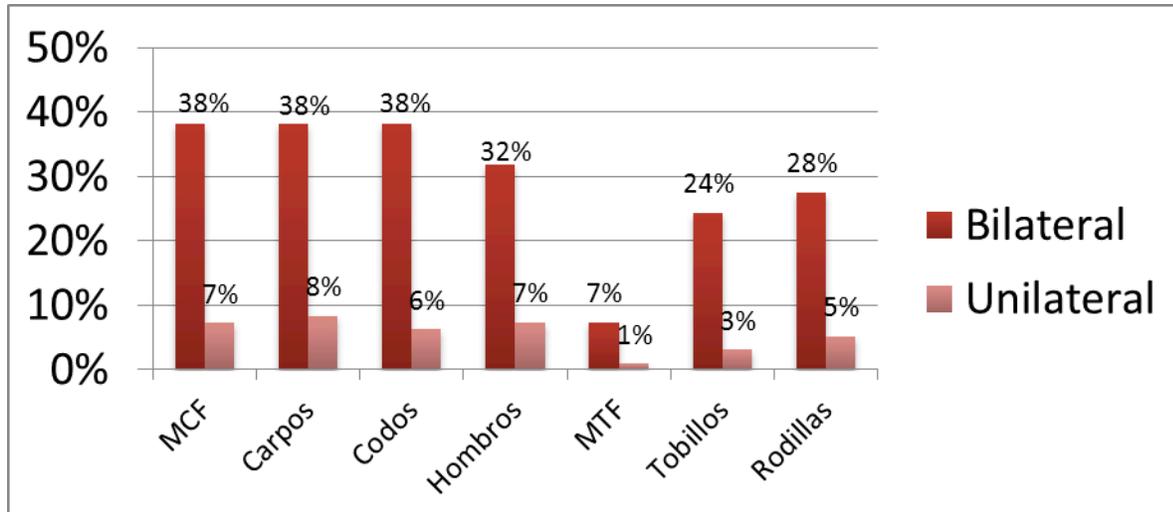
Tabla 2. Características clínicas de la población con artropatía por CHIKV

Características de los pacientes	n=94 (IC, 95%)
Síntomas asociados en la presentación del cuadro (%)	
Fiebre	96.8
Erupción cutánea	98.9
Mialgias	97.9
Cefalea	98.9
Fatiga	98.4
Dolor abdominal	96.8
Nauseas/Emesis	97.9
Conjuntivitis	31.9
Adenopatías	41.5
Lumbalgia	63.8
Tiempo de evolución (días)	278 (269.25 – 295.75)
Articulaciones inflamadas al examen físico	
Si	29.8%
No	70.2%
Cantidad de articulaciones inflamadas	2.21 (1.74 – 2.68)
Cantidad de articulaciones dolorosas subjetivo	4.46 (3.71 – 5.21)
Escala visual análoga (0-10)	5.85 (5.34 – 6.36)
PCR mg/L	4.42 (2.99 – 5.86)
Anti CCP	0%
Factor reumatoide	1%
DAS 28(PCR)	
Media	3.41 (3.23 – 3.59)
Menor de 3.2	36.1%
Entre 3.2 y 5.1	42.5%
Mayor de 5.1	4.2%
HAQ1	1.02 (0.89 – 1.139)
Requerimiento de hospitalización al inicio del cuadro	
Si	11.7%
No	88.3%
SF36 (en %):	
Funcionamiento Físico	54.2
Rol Físico	24.7
Rol Emocional	25.2
Energía/Fatiga	53.1

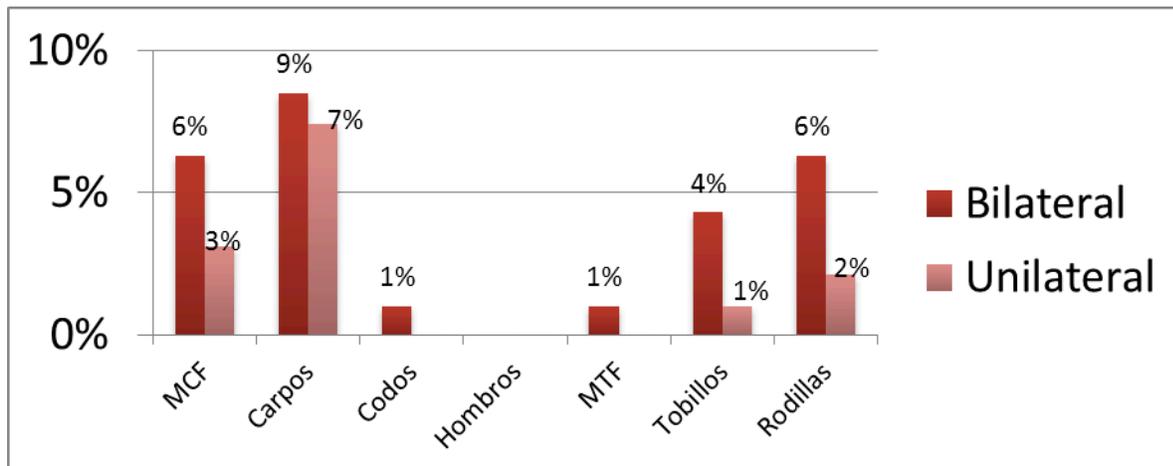
Bienestar Emocional	61.9
Funcionamiento Social	63.7
Dolor	48.6
Salud General	54.0
IgG Chick	100%
Niveles de IL6	
% de pacientes con niveles detectables	64.9%
Media en el grupo completo	4.51 (3.28 – 5.74)
Niveles de IL17	
% de pacientes con niveles detectables	7.4%:
Media en el grupo completo	1.51 (-0.39 – 3.41)
Comorbilidades	
Hipertensión arterial:	37.2%
Diabetes	8.5%
Falla cardiaca	2.1%
Osteoporosis	1%
Asma	1%
Litiasis renal	1%
Insuficiencia venosa	1%
Cáncer	1%
Fracturas	1%
Enfermedad renal crónica	1%
Dislipidemia	1%
Vértigo	1%
EPOC	1%
Obesidad	1%
Epicondiliis	1%
Fibromialgia	1%
Síndrome de túnel del carpo	1%

Síntomas como fiebre, erupción cutánea, mialgias, cefalea, fatiga, dolor abdominal y nauseas/emesis se presentaron en las del 95% de los casos , mientras que otros sintomás también frecuentemente decritos en la literatura como la conjuntivitis y las adenopatias se presentaron en menos del 50% de los casos, la lumbalgia alcanzó un porcentaje de presentación del 63.4%. De los 94 pacientes se identificó inflamación objetiva en el momento de la evaluación en al menos una articulación en el 29.8%, con una media de 2.21 (1.26) articulaciones inflamadas en los afectados. La distribución articular se representa en la gráfica 1 y 2, identificándose que el cuadro es principalmente simétrico, comprometiendo articulaciones grandes y pequeñas de miembros superiores, rodillas y tobillos.

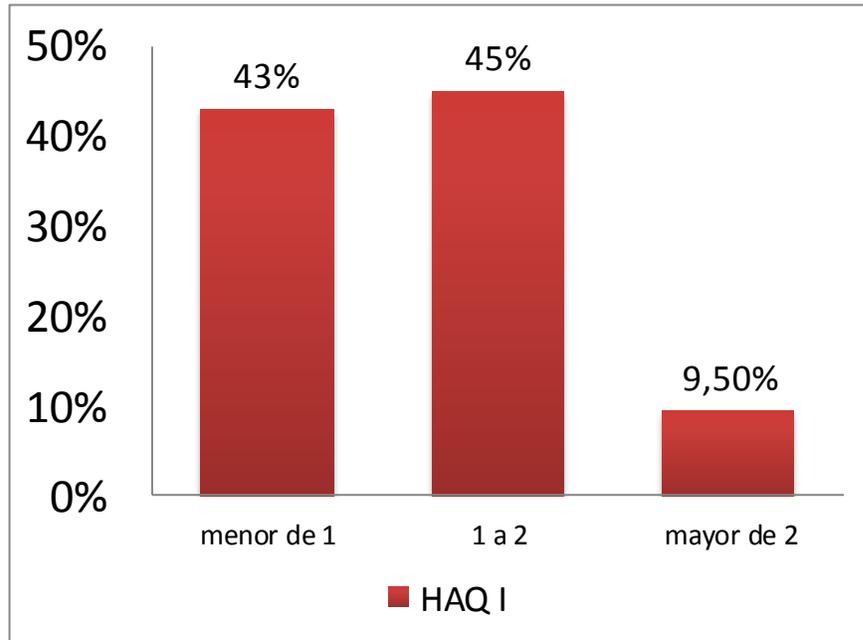
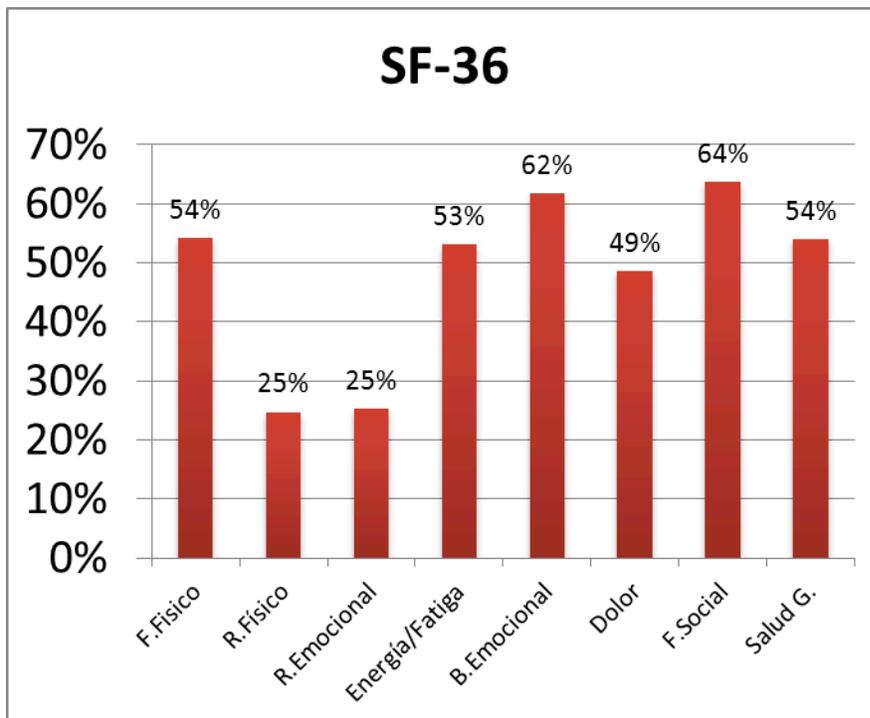
Gráfica 1. Distribución de articulaciones dolorosas



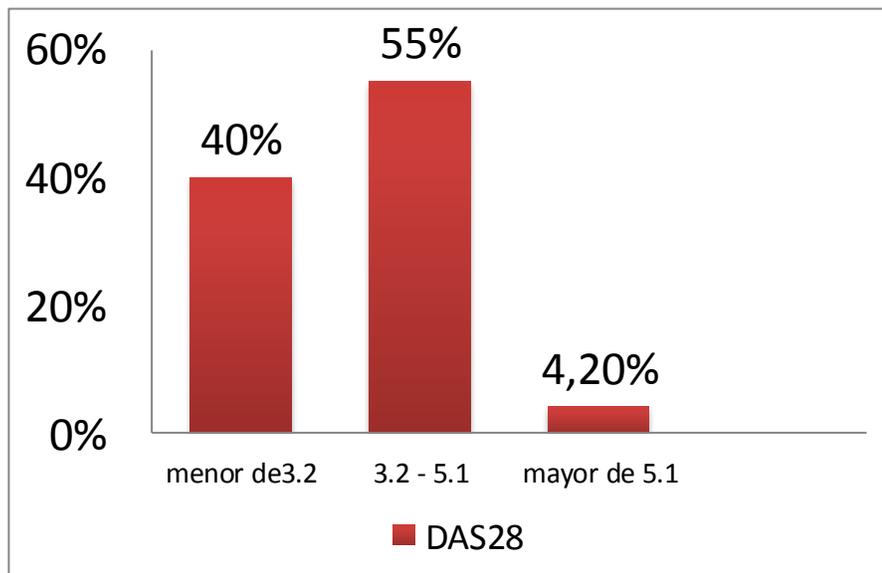
Gráfica 2. Distribución de articulaciones inflamadas por examen físico



En la escala de actividad DAS28 se observó que el 40% presentó una actividad baja ($DAS28 < 3.2$), el 55% presentó actividad moderada ($DAS28 3.2-5.1$) y solo el 4.2% (4 pacientes) presentaron alta actividad ($DAS28 > 5.1$). En la escala funcional HAQ-DI el 43% presentó compromiso leve (puntaje menor de 1), 45% moderado (puntaje entre 1 y 2) y el 9.5% severo (puntaje mayor de 2). En la escala genérica de calidad de vida SF-36 se observó principalmente afectación de los dominios de rol físico, emocional y de dolor (porcentajes menores al 50%) sin embargo todos los dominios de esta prueba fueron afectados ninguno logrando una puntuación mayor del 65% (ver gráficos 3, 4 y 5)

Gráfica 3. Distribución de puntajes en escala HAQ-DI**Gráfica 4.** Severidad del compromiso en escala SF-36

Gráfica 5. Severidad de la actividad articular por escala DAS28



Inmunológicamente se identificó la positividad para FR tan solo en un paciente (1.06%) y ninguno reportó positividad para antiCCP. Los niveles medios de PCR fue de 4,42mg/l (IC, 95% 2.99-5.86). Del total de pacientes el 64.9% presentó niveles detectables de IL6, con valor medio de 4.51 pg/mL (IC, 95% 3.28-5.74) y el 7.45% presentó niveles detectables de IL7, con un valor medio de 1.51 pg/mL (IC, 95% 0.39-3.41). En el grupo de pacientes con articulaciones inflamadas los niveles de IL 6 fueron de 7.93 pg/mL (IC, 95% 5.65 - 10.21), mientras que en el grupo sin presencia de articulaciones inflamadas los niveles de IL6 fueron de 6.43 pg/mL (IC, 95% 4.87-7.99). Los niveles medios de IL17 en el subgrupo inflamado fueron de 10 pg/mL (IC, 95% 4.97-15.03) y en el subgrupo sin signos clínicos de inflamación fue de 30 pg/mL (IC, 95% 20.73- 39.27). Es importante destacar que el 64.8% de los pacientes presentaron niveles detectables de IL6, mientras que solo el 7.4% presentaron niveles detectables de IL 17. En la discriminación de valores de IL 6 de acuerdo al grado de actividad de la enfermedad estadiado por la escala DAS28 se identificó en el rango de actividad leve (menor de 3.2) un valor medio de IL6 de 4,14 pg/mL (IC, 95% 2.25 -6.09), en el rango de actividad moderada (3.2 - 5.1) de 4,61 pg/mL (IC, 95% 2.85 – 6.37) y en el rango de alta actividad (mayor de 5.1) de 6,82 (IC, 95% 3.41 – 10.23) pg/mL. En el caso de la IL 17 dado que solo 7 pacientes presentaron niveles detectables , 6 de ellos en el grupo de actividad moderada, 1 en el grupo de actividad alta y ninguno en actividad leve se analizaron en conjunto los grupos de actividad moderada y alta encontrando unos niveles medios de IL 17 de 20,286 pg/mL (IC, 95% - 2.23 - 42.8).

8. Discusión

Es notoria la variabilidad en el comportamiento clínico de los pacientes que desarrollan manifestaciones articulares crónicas por CHIKV con algunos estudios reportando persistencia sintomática a un año tan baja como el 4% reportado por Chopra en India en el 2012(14) hasta aproximadamente un 60 a 75% de acuerdo a seguimientos de cohortes francesas de las islas Reunión en el año 2013 (15) (16), se revela así una importante heterogeneidad del compromiso articular a través de la geografía y posiblemente del fenotipo de la enfermedad. El diseño de nuestro estudio no permitió realizar inferencia en cuanto a la tasa de persistencia de síntomas articulares, sin embargo permite definir ciertas características clínicas de la artropatía por CHICV en la población latina. En nuestro escenario los síntomas clínicos alrededor de 9 meses luego del cuadro agudo, aproximadamente con 2/3 de la población perteneciente al sexo femenino al igual que lo reportado por otros autores (15)(17)(18) (5), posiblemente revelando algún tipo de susceptibilidad aún no explorada en el sexo femenino. La población por nosotros identificada pertenece principalmente a estratos socioeconómicos bajos y con poca o nula escolaridad en su mayoría posiblemente reflejando un sesgo de selección en la identificación de casos, sin embargo no descartando que dicha población tenga mayor riesgo de adquirir la enfermedad por su situación socio-sanitaria. Es importante mencionar que el compromiso articular predominante es simétrico como ha sido identificado en distintas series de casos, con identificación objetiva de artritis de forma

variable del 20 al 65 % de los casos (5) (19) (20) con algunos estudios que indican la presencia de dolor de características inflamatorias independiente de la presencia de inflamación articular hasta en el 70% de los pacientes afectados (6). Este perfil variable de compromiso inflamatorio que en nuestro caso fue de alrededor del 30% supone un perfil fenotípico distinto en cuanto a la severidad clínica y en el pronóstico desde el punto de vista de una enfermedad erosiva que requiera en algún momento tratamiento farmacológico agresivo. La literatura internacional reporta frecuencias variables de positividad para FR y antiCCP con reportes entre el 12 al 43% de positividad para FR en India (21) y del 30% al 50% para FR/antiCCP de acuerdo a series de casos francesas (18) (22) muy posiblemente reflejando en algunos de estos grupos un tipo de perfil clínico más inflamatorio y con mayor riesgo de erosividad. Estudios previos en población colombiana reportan seropositividad para estos anticuerpos tan solo del 4,2% (23), siendo similar a lo encontrado por Manimunda también en India (19) y Schilte en Francia (16), pudiendo esto reflejar distintos criterios de selección a través de los estudios, en algunos pudiendo haberse elegido población con un mayor compromiso inflamatorio o pacientes con artropatía inflamatoria no diagnosticada previamente. La consistencia de los datos de seropositividad en nuestra población reflejan la posible asociación a un fenotipo menos agresivo con menor riesgo de progresión a enfermedad erosiva a largo plazo concordante con posibles diferencias geográficas en la expresión clínica de la enfermedad versus un posible sesgo de selección. El hecho de identificar una baja prevalencia de elevación de niveles de IL 17 apoya un perfil clínico menos agresivo y posiblemente con un mejor pronóstico en cuanto a duración y erosividad de la artropatía.

El perfil de citoquinas en la población afectada por infección aguda por CHIKV y en el escenario de artropatía crónica ha revelado una importante variedad de resultados en la

literatura mundial, con datos consistentes que apoyan un predominio de respuesta innata en la fase inicial (5). En esta respuesta inmunológica inicial el TNF-a y la IL 6 juegan un papel central, es notorio en algunos estudios la asociación de niveles de IL6 con la persistencia de síntomas articulares a largo plazo, posiblemente mediando la activación y diferenciación de la vía TH 17 (5)(7)(9). En nuestra población fue significativo el porcentaje de pacientes con niveles detectables de IL6 encontrándose en el 65%, siendo cercano a los datos reportados por Raad en población también colombiana que llegan al 95% con niveles detectables de IL6. Por otro lado los niveles de IL17 en nuestro estudio solo fueron detectables en el 7.4% como ya se mencionó. Esto apoya el rol significativo de la IL6 en el mecanismo fisiopatológico de persistencia del proceso inflamatorio articular, sin poderse descartar otros efectos sistémicos aún no identificados. Es llamativa la escasa positividad de niveles de IL17 no descartándose esto como un posible marcador inmunológico de un fenotipo menos agresivo versus un posible sesgo de selección de pacientes en una fase relativamente temprana (en el primer año de la enfermedad) en la que el perfil inmune no ha inducido una diferenciación hacia la línea TH17 como es identificado en otras artritis inflamatorias. Una limitación de nuestro trabajo es la evaluación transversal de los pacientes lo que limita la posibilidad de evaluar a largo plazo el perfil de estas citoquinas y su posible variación en el tiempo.

La artropatía por CHICV ha demostrado de forma concluyente generar un compromiso funcional, emocional y de calidad de vida significativo en las distintas evaluaciones en las poblaciones afectadas (19)(18)(7) con estimaciones de del impacto económico en las Islas Reunión entre los años 2005 al 2006 de 34 millones de euros anuales (16). Nuestra población evidenció el mismo patrón ya reportado con un compromiso significativo de la calidad de vida relacionada a la salud con los dominios dolor, rol físico y rol emocional,

sin embargo con deterioro general de todos los aspectos evaluados por la escala SF-36. De igual manera la escala genérica HAQ-DI que evalúa el nivel de la capacidad funcional de los individuos (24) identificó en nuestra población un grado moderado de afectación funcional casi en la mitad de la población y un compromiso severo definido como un puntaje de HAQ-DI entre 2 y 3 casi en el 10% de los pacientes permitiendo inferir que el grado de limitación funcional en esta población, la mayoría en edad productiva genera un impacto significativo desde el punto de vista laboral y social. Dado que no existen estudios a largo plazo caracterizando de forma clara la evolución temporal cabe sospechar que el compromiso funcional y de la calidad de vida de estos pacientes será afectado a largo plazo siendo fundamental la realización de estudios prospectivos a largo plazo que evalúen el impacto de la enfermedad en las esferas laborales sociales y psicológicas de los afectados.

Las limitaciones de nuestro estudio radican en su carácter transversal que no permiten el seguimiento temporal de estos pacientes para la realización de evaluaciones prospectivas de marcadores de riesgo de erosión (FR y antiCCP) y el hecho que nuestra población presentaba un curso clínico relativamente temprano comparado con evaluaciones similares en otras poblaciones, con pacientes entre uno y tres años de evolución sintomática. A pesar de las limitaciones de esta investigación logra describir las características clínicas, de compromiso funcional y de calidad de vida que sugieren que la evaluación de estos pacientes y su enfoque terapéutico requiere un manejo multidisciplinario no solo para la aproximación farmacológica sino también para el enfoque de rehabilitación física, laboral y de soporte social y familiar de estos individuos.

9. Conclusiones y recomendaciones

9.1 Conclusiones

La infección por virus de CHIKV puede generar en individuos predispuestos un cuadro de artropatía crónica no muy bien caracterizado a largo plazo con importantes consecuencias funcionales.

En nuestra población al igual que los datos reportados a nivel mundial se observa compromiso de individuos en una edad media con un mayor predominio en el sexo femenino no descartándose una predisposición genética de base.

Clinicamente el cuadro se comporta como una artropatía de tipo inflamatorio, simétrica, comprometiendo principalmente grandes y pequeñas articulaciones de miembros superiores.

Inmunológicamente se identifican bajos porcentajes de seropositividad para FR y antiCCP, así como un bajo porcentaje de pacientes con niveles de IL 17 medibles sugiriendo un fenotipo menos erosivo y la posibilidad de autolimitación de la enfermedad a largo plazo.

De los casos identificados alrededor del 60% presentan una actividad moderada a alta demostrada por la escala DAS28, el 55% presenta un compromiso significativo desde el punto de vista de discapacidad y todos presentan algún tipo de afectación en la calidad de vida, siendo más notorio en los dominios de rol físico, emocional y dolor.

La información de la evolución de la artropatía por CHIKV a largo plazo es limitada, sin embargo los datos disponibles sugieren un compromiso funcional y de afectación en la

calidad de vida significativo, por lo que se requiere un enfoque terapéutico no solo desde la perspectiva farmacológica, sino también desde el punto de vista de rehabilitación y soporte social.

9.2 Recomendaciones

Es importante el conocimiento de la historia natural de la enfermedad para desarrollar estrategias de seguimiento y determinar con más exactitud el pronóstico de estos pacientes. El seguimiento de este grupo y la conformación de una cohorte para su seguimiento permitirían en el futuro realizar evaluaciones de causalidad y potenciales comparaciones con grupos de control o de grupos con distinto fenotipo de presentación, permitiendo identificar con mayor precisión factores de riesgo para la persistencia de la enfermedad y predictores de agresividad.

El seguimiento de los pacientes a través de un estudio de cohortes, con mediciones seriadas del perfil de citoquinas permitiría describir de forma más precisa sus cambios y perfiles a través del tiempo permitiendo aclarar sus implicaciones en el fenotipo y en el pronóstico.

La realización de diseños estadísticos prospectivos con una adecuada selección de pacientes para controlar factores confusores permitiría derivar conclusiones confiables sobre factores predisponentes y de riesgo para la enfermedad.

En nuestro estudio no se realizó una evaluación radiográfica de los pacientes y a pesar de la baja sensibilidad de la placa simple convencional en la identificación de erosiones en la artritis inflamatoria, se constituye en una herramienta esencial de fácil acceso para identificar erosiones en cualquier patología inflamatoria articular y su seguimiento. La realización de este estudio imagenológico y controles periódicos en esta población permitirían describir mejor el fenotipo de la enfermedad.

Anexo A: Cuadro operacional de variables

IDENTIFICACION	DEFINICION OPERACIONAL	CLASE	ESCALA DE MEDICION	CATEGORIA
SEXO	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades solamente: hombre o mujer	Discreta cualitativa	Nominal	0: Femenino 1: Masculino
EDAD	Tiempo transcurrido en años a partir del nacimiento	Cuantitativa continua	Numeral	De 18 en adelante
NIVEL EDUCATIVO ALCANZADO	Máximo nivel de estudios realizado en el sistema educativo Colombiano	Discreta cualitativa	Ordinal	0: Ninguno 1: Básica Primaria 2: Básica Secundaria 3: Pregrado 4: Postgrado
RAZA (Real academia española)	Cada uno de los grupos en que se subdividen algunas especies biológicas y cuyos caracteres diferenciales se perpetúan por herencia.	Discreta cualitativa	Ordinal	0: Caucásica 1: Mestiza 2: Afrocolombiana 3: Indígena
ESTRATO SOCIO ECONOMICO	Categoría del estrato social en la que se ubica la persona según factura de empresa de servicios públicos	Discreta cualitativa	Ordinal	0: Estrato 1 1: Estrato 2 2: Estrato 3 3: Estrato 4 4: Estrato 5 5: Estrato 6

ESTADO CIVIL	Condición de convivencia del sujeto con relación al código civil Colombiano	Discreta cualitativa	Nominal	1: Soltero/a 2: Unión libre 3: Separado/a o divorciado/a 4: Viudo/a 5: Casado/a
CONSUMO DE CIGARRILLO (OMS)	Estatus de fumador de acuerdo a cantidad de cigarrillos consumidos en un tiempo determinado	Discreta cualitativa	Ordinal	0: Nunca 1: Ex fumador 2: Fumador actual
CONSUMO DE ALCOHOL (ASSIST)	Estatus de consumidor de alcohol de acuerdo a número de veces que ingiere bebidas alcohólicas en un tiempo determinado	Discreta cualitativa	Ordinal	0: Nunca o casi nunca (no consumo en últimos 3 meses) 1: Bebedor ocasional (por lo menos 1 vez en los últimos 3 meses) 2: Bebedor frecuente (por lo menos 1 vez por semana)
ANTECEDENTES FAMILIARES	Presencia de familiares con enfermedades reumáticas diagnosticadas	Discreta cualitativa	Nominal	0: Ninguna 1: Artrosis 2: Artritis reumatoide 3: LES 4: Gota 5: Vasculitis 6: Espondilitis anquilosante 7: Miopatía inflamatoria 8: Síndrome de Sjogren 9: Esclerodermia 10: Otra
ENFERMEDADES COMORBIDAS	Presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) no reumáticas además de la enfermedad o trastorno primario.	Discreta cualitativa	Nominal	0: Ninguna 1: Hipertensión arterial 2: Diabetes mellitus 3: Cardiopatía (de cualquier causa) 4: Enfermedad pulmonar crónica 5: Enfermedad renal crónica 6: Neuropatía central o periférica 7: Trastornos psiquiátricos 8: Infecciosas crónicas 9. Diagnóstico de

				cáncer en últimos 5 años tratado o no 10: Hipotiroidismo 11: Osteoporosis 12: Hepatopatía crónica 13: Enfermedad arterial o venosa periférica 14: Otra
INDICE DE MASA CORPORAL	Medida de asociación entre el peso y la estatura al cuadrado del individuo	Cuantitativa continua	Numeral	De 10 a 50
TIEMPO DESDE EL INICIO DE SINTOMAS	Duración en días desde el inicio de los síntomas asociados a infección por CHICV	Cuantitativa continua	Numeral	De 90 en adelante
SINTOMAS PRESENTADOS	Síntomas asociados a infección por CHICV y duración de los mismos	Síntomas: Discreta cualitativa Duración: Cuantitativa	Nominal Numeral	0: Fiebre (Duración ___ días) 1: Erupción máculo-papular (Duración ___ días) 2: Dolor articular (Duración ___ días) 3: Inflamación articular (Duración ___ días) 4: Mialgias (Duración ___ días) 5: Cefalea (Duración ___ días) 6: Fatiga (Duración ___ días) 7: Dolor abdominal (Duración ___ días) 8: Náuseas/vómitos (Duración ___ días) 9. Otro, Cual? _____ (Duración ___ días)
URGENCIAS	Establecer si los síntomas presentados lo han llevado a asistir al servicio de urgencias	Discreta cualitativa	Nominal	0: No 1: Si
HOSPITALIZACION	Establecer si requirió hospitalización	Discreta cualitativa	Nominal	0: No 1: Si

	por mas de 24 horas debido a los síntomas			
TIPO DE DOLOR ARTICULAR	Forma del dolor articular de acuerdo a temporalidad	Discreta cualitativa	nominal	0: Continuo (persiste todo el tiempo) 1: Intermitente (desaparece y reaparece varias veces al día) 2: Ocasional (no ocurre todos los días)
CARACTERISTICAS DOLOR ARTICULAR	Características clínicas que se asocian al dolor articular	Discreta cualitativa	Nominal	0: Inflamación articular 1: Mejora con la actividad física 2: Mejora con el reposo 3. Limita los movimientos usuales 4. Interrumpe el sueño 5. Rigidez matinal 6. Es simétrico 7. Compromete columna vertebral 8. Fatiga
ASISTENCIA MEDICA	Define si el paciente asistió a los servicios de salud debido a los síntomas	Discreta cualitativa	Nominal	0: No 1: Si
HOSPITALIZACION	Define si el paciente requirió hospitalización debido a síntomas	Discreta cualitativa	Nominal	0: No 1: Si
TRATAMIENTO	Terapias recibidas para el manejo del dolor y/o inflamación articular	Discreta cualitativa	Nominal	0: Ninguno 1: Acetaminofen 2: AINE oral 3: AINE parenteral 4: AINE tópico 5: Tramadol 6: Codeína 7: Cloroquina 8: Esteroide oral 9: Esteroide parenteral 10: Infiltración articular con esteroide 11: Metotrexato 12: Medicamento alternativo

				13: Fisioterapia 14: Otro
AUTOMEDICACION	Si los medicamentos recibidos han sido formulados por un médico	Discreta cualitativa	Nominal	0: No 1: Si
EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO	Evaluar el grado de efectividad de los tratamientos recibidos para el control del dolor y/o inflamación articular			0: Ninguna en absoluto 1: Escasa mejoría 2: Moderada mejoría 3: Mucha mejoría
GRADO DE ACTIVIDAD DE ARTRITIS (INDICE DAS28)	Medición del grado de actividad de la artritis mediante el conteo del número de articulaciones dolorosas e inflamadas + nivel de VSG o PCR + puntaje escala visual análoga del dolor	Discreta cuantitativa	Intervalo	0: < 3.2 Actividad baja 1: 3.2 – 5.1 Actividad intermedia 2: > 5.1 Actividad alta
DISCAPACIDAD FUNCIONAL (CUESTIONARIO HAQ-DI)	Medición del grado de deterioro de la capacidad funcional en el paciente con artropatía por CHICV	Discreta cualitativa	Ordinal	0: No discapacidad 1: Leve incapacidad 2: Moderada incapacidad 3: Máxima incapacidad
CALIDAD DE VIDA (CUESTIONARIO SF-36)	Medición del grado de deterioro de la calidad de vida en el paciente con artropatía por CHICV	Discreta cuantitativa	Numeral	Ocho dominios cada uno con un porcentaje posible de 0 a 100

IDENTIFICACION	DEFINICION OPERACIONAL	CLASE	ESCALA DE MEDICION	CATEGORIA
SEXO	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades solamente: hombre o mujer	Discreta cualitativa	Nominal	0: Femenino 1: Masculino
EDAD	Tiempo transcurrido en años a partir del nacimiento	Cuantitativa continua	Numeral	De 18 en adelante
NIVEL EDUCATIVO ALCANZADO	Máximo nivel de estudios realizado en el sistema educativo Colombiano	Discreta cualitativa	Ordinal	0: Ninguno 1: Básica Primaria 2: Básica Secundaria 3: Pregrado 4: Postgrado
RAZA (Real academia española)	Cada uno de los grupos en que se subdividen algunas especies biológicas y cuyos caracteres diferenciales se perpetúan por herencia.	Discreta cualitativa	Ordinal	0: Caucásica 1: Mestiza 2: Afrocolombiana 3: Indígena
ESTRATO SOCIO ECONOMICO	Categoría del estrato social en la que se ubica la persona según factura de empresa de servicios públicos	Discreta cualitativa	Ordinal	0: Estrato 1 1: Estrato 2 2: Estrato 3 3: Estrato 4 4: Estrato 5 5: Estrato 6
ESTADO CIVIL	Condición de convivencia del sujeto con relación al código civil Colombiano	Discreta cualitativa	Nominal	1: Soltero/a 2: Unión libre 3: Separado/a o divorciado/a 4: Viudo/a 5: Casado/a

CONSUMO DE CIGARRILLO (OMS)	Estatus de fumador de acuerdo a cantidad de cigarrillos consumidos en un tiempo determinado	Discreta cualitativa	Ordinal	0: Nunca 1: Ex fumador 2: Fumador actual
CONSUMO DE ALCOHOL (ASSIST)	Estatus de consumidor de alcohol de acuerdo a número de veces que ingiere bebidas alcohólicas en un tiempo determinado	Discreta cualitativa	Ordinal	0: Nunca o casi nunca (no consumo en últimos 3 meses) 1: Bebedor ocasional (por lo menos 1 vez en los últimos 3 meses) 2: Bebedor frecuente (por lo menos 1 vez por semana)
ANTECEDENTES FAMILIARES	Presencia de familiares con enfermedades reumáticas diagnosticadas	Discreta cualitativa	Nominal	0: Ninguna 1: Artrosis 2: Artritis reumatoide 3: LES 4: Gota 5: Vasculitis 6: Espondilitis anquilosante 7: Miopatía inflamatoria 8: Síndrome de Sjogren 9: Esclerodermia 10: Otra
ENFERMEDADES COMORBIDAS	Presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) no reumáticas además de la enfermedad o trastorno primario.	Discreta cualitativa	Nominal	0: Ninguna 1: Hipertensión arterial 2: Diabetes mellitus 3: Cardiopatía (de cualquier causa) 4: Enfermedad pulmonar crónica 5: Enfermedad renal crónica 6: Neuropatía central o periférica 7: Trastornos psiquiátricos 8: Infecciones crónicas 9. Diagnóstico de

				cáncer en últimos 5 años tratado o no 10: Hipotiroidismo 11: Osteoporosis 12: Hepatopatía crónica 13: Enfermedad arterial o venosa periférica 14: Otra
INDICE DE MASA CORPORAL	Medida de asociación entre el peso y la estatura al cuadrado del individuo	Cuantitativa continua	Numeral	De 10 a 50
TIEMPO DESDE EL INICIO DE SINTOMAS	Duración en días desde el inicio de los síntomas asociados a infección por CHICV	Cuantitativa continua	Numeral	De 90 en adelante
SINTOMAS PRESENTADOS	Síntomas asociados a infección por CHICV y duración de los mismos	Síntomas: Discreta cualitativa Duración: Cuantitativa	Nominal Numeral	0: Fiebre (Duración ___ días) 1: Erupción máculo-papular (Duración ___ días) 2: Dolor articular (Duración ___ días) 3: Inflamación articular (Duración ___ días) 4: Mialgias (Duración ___ días) 5: Cefalea (Duración ___ días) 6: Fatiga (Duración ___ días) 7: Dolor abdominal (Duración ___ días) 8: Nauseas/vómitos (Duración ___ días) 9. Otro, Cual? _____ (Duración ___ días)
URGENCIAS	Establecer si los	Discreta	Nominal	0: No

	síntomas presentados lo han llevado a asistir al servicio de urgencias	cualitativa		1: Si
HISPITALIZACION	Establecer si requirió hospitalización por mas de 24 horas debido a los síntomas	Discreta cualitativa	Nominal	0: No 1: Si
TIPO DE DOLOR ARTICULAR	Forma del dolor articular de acuerdo a temporalidad	Discreta cualitativa	nominal	0: Continuo (persiste todo el tiempo) 1: Intermittente (desaparece y reaparece varias veces al día) 2: Ocasional (no ocurre todos los días)
CARACTERÍSTICAS DOLOR ARTICULAR	Características clínicas que se asocian al dolor articular	Discreta cualitativa	Nominal	0: Inflamación articular 1: Mejora con la actividad física 2: Mejora con el reposo 3. Limita los movimientos usuales 4. Interrumpe el sueño 5. Rigidez matinal 6. Es simétrico 7. Compromete columna vertebral 8. Fatiga
ASISTENCIA MEDICA	Define si el paciente asistió a los servicios de salud debido a los síntomas	Discreta cualitativa	Nominal	0: No 1: Si
HOSPITALIZACION	Define si el paciente requirió hospitalización debido a síntomas	Discreta cualitativa	Nominal	0: No 1: Si

TRATAMIENTO	Terapias recibidas para el manejo del dolor y/o inflamación articular	Discreta cualitativa	Nominal	0: Ninguno 1: Acetaminofen 2: AINE oral 3: AINE parenteral 4: AINE tópico 5: Tramadol 6: Codeína 7: Cloroquina 8: Esteroide oral 9: Esteroide parenteral 10: Infiltración articular con esteroide 11: Metotrexato 12: Medicamento alternativo 13: Fisioterapia 14: Otro
AUTOMEDICACION	Si los medicamentos recibidos han sido formulados por un médico	Discreta cualitativa	Nominal	0: No 1: Si
EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO	Evaluar el grado de efectividad de los tratamientos recibidos para el control del dolor y/o inflamación articular			0: Ninguna en absoluto 1: Escasa mejoría 2: Moderada mejoría 3: Mucha mejoría
GRADO DE ACTIVIDAD DE ARTRITIS (INDICE DAS28)	Medición del grado de actividad de la artritis mediante el conteo del número de articulaciones dolorosas e inflamadas + nivel de VSG o PCR + puntaje escala visual análoga del dolor	Discreta cuantitativa	Intervalo	0: < 3.2 Actividad baja 1: 3.2 – 5.1 Actividad intermedia 2: > 5.1 Actividad alta

DISCAPACIDAD FUNCIONAL (CUESTIONARIO HAQ-DI)	Medición del grado de deterioro de la capacidad funcional en el paciente con artropatía por CHICV	Discreta cualitativa	Ordinal	0: No discapacidad 1: Leve incapacidad 2: Moderada incapacidad 3: Máxima incapacidad
CALIDAD DE VIDA (CUESTIONARIO SF-36)	Medición del grado de deterioro de la calidad de vida en el paciente con artropatía por CHICV	Discreta cuantitativa	Numeral	Ocho dominios cada uno con un porcentaje posible de 0 a 100

Bibliografía

1. Al-Araimi T, Mittoo S. Chikungunya. *Ann Intern Med.* 2015;162(7):531–2.
2. Organización Mundial De La Salud. Número de casos reportados de chikungunya en países o territorios de las Américas 2013-2016. OMS/OPS. 2016.
3. Mejía C-R, López-Vélez R. Alfavirus tropicales artritogénicos. *Reumatol Clínica [Internet].* 2017. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X17300256>
4. Instituto Nacional de Salud. Lineamientos De La Vigilancia En Salud Pública, Entomología y De Laboratorio En Transmisión Autoctona Del Virus Chikungunya En Colombia Fase II. 2014;1–12.
5. Essackjee K, Goorah S, Ramchurn SK, Cheeneebash J, Walker-Bone K. Prevalence of and risk factors for chronic arthralgia and rheumatoid-like polyarthritis more than 2 years after infection with chikungunya virus. *Postgrad Med J .* 2013;89(1054):440–7.
6. Borgherini G, Poubeau P, Jossaume A, Gouix A, Cotte L, Michault A, et al. Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: a study of 88 adult patients on reunion island. *Clin Infect Dis.* 2008;47(4):469–75.
7. Couturier E, Guillemin F, Mura M, Léon L, Virion J-M, Letort M-J, et al. Impaired quality of life after chikungunya virus infection: a 2-year follow-up study. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(7):1315–22.
8. Dupuis-Maguiraga L, Noret M, Brun S, Le Grand R, Gras G, Roques P. Chikungunya disease: Infection-associated markers from the acute to the chronic phase of arbovirus-induced arthralgia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(3).
9. Chirathaworn C, Poovorawan Y, Lertmaharit S, Wuttirattanakowit N. Cytokine levels in patients with chikungunya virus infection. *Asian Pac J Trop Med. Hainan Medical College;* 2013;6(8):631–4.
10. Ng LFP, Chow A, Sun YJ, Kwek DJC, Lim PL, Dimatatac F, et al. IL-1B, IL-6, and RANTES as biomarkers of Chikungunya severity. *PLoS One.* 2009;4(1):1–8.

11. Lohachanakul J, Phuklia W, Thannagith M, Thonsakulprasert T, Ubol S. High concentrations of circulating interleukin-6 and monocyte chemotactic protein-1 with low concentrations of interleukin-8 were associated with severe chikungunya fever during the 2009-2010 outbreak in Thailand. *Microbiol Immunol.* 2012;56(2):134–8.
12. Chaaityanya IK, Muruganandam N, Sundaram SG, Kawalekar O, Sugunan AP, Manimunda SP, et al. Role of Proinflammatory Cytokines and Chemokines in Chronic Arthropathy in CHIKV Infection. *Viral Immunol.* 2011;24(4):265–71.
13. Instituto Nacional de Salud de Colombia. Boletín Epidemiológico Número 52 de 2016 - Colombia. *Boletín Epidemiológico Sem.* 2016;52:50–2.
14. Chopra a., Anuradha V, Ghorpade R, Saluja M. Acute Chikungunya and persistent musculoskeletal pain following the 2006 Indian epidemic: a 2-year prospective rural community study. *Epidemiol Infect.* 2012;140(5):842–50.
15. Gérardin P, Fianu A, Michault A, Mussard C, Boussaïd K, Rollot O, et al. Predictors of Chikungunya rheumatism: a prognostic survey ancillary to the TELECHIK cohort study. *Arthritis Res Ther. BioMed Central Ltd;* 2013;15(1):R9.
16. Schilte C, Staikovsky F, Couderc T, Madec Y, Carpentier F, Kassab S, et al. Chikungunya Virus-associated Long-term Arthralgia: A 36-month Prospective Longitudinal Study. *PLoS Negl Trop Dis. Public Library of Science;* 2013 Mar 21;7(3):e2137.
17. Mathew AJ, Goyal V, George E, Thekkemuriyil D, Jayakumar B, Chopra A. Rheumatic-musculoskeletal pain and disorders in a naive group of individuals 15 months following a Chikungunya viral epidemic in south India: A population based observational study. *Int J Clin Pract.* 2011;65(12):1306–12.
18. Javelle E, Ribera A, Degasne B, Marimoutou C, Simon F. Specific Management of Post-Chikungunya Rheumatic Disorders: A Retrospective Study of 159 Cases in Reunion Island from 2006-2012. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(3):1–18.
19. 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. Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene;* 2010;104(6):392–9.
20. Yaseen HM, Simon F, Deparis X, Marimoutou C. Identification of initial severity determinants to predict arthritis after chikungunya infection in a cohort of French gendarmes. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15(1):249.

21. Chopra A, Anuradha V, Lagoo-Joshi V, Kunjir V, Salvi S, Saluja M. Chikungunya virus aches and pains: An emerging challenge. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9):2921–2.
22. Bouquillard É, Combe B. A report of 21 cases of rheumatoid arthritis following Chikungunya fever. A mean follow-up of two years. *Jt Bone Spine.* 2009;76(6):654–7.
23. Raad JJ, Rincones WS, Martínez AS, Sierra Hernández A, Estrada YF, Parody A, et al. Caracterización clínica de sujetos infectados con virus chikungunya, en una población del Caribe colombiano. *Rev Colomb Reumatol.* 2016;23(3):170–6.
24. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Heal Qual Life Outcomes* 2003;1:20.