





**ARTRITIS REUMATOIDE DE NUEVA APARICION POST INFECCION POR VIRUS DEL  
CHIKUNGUNYA. FACTORES DEMOGRAFICOS Y CLINICOS. HOSPITAL  
UNIVERSIDAD DEL NORTE 2015-2016**

**AUTORES: MARIO GUTIERREZ VILLARREAL, JULIO INSIGNARES, ANDRES  
MARTINEZ, EDMUNDO MOLINA**

**ASESOR DE CONTENIDO: Dr. CARLO VINICIO CABALLERO, INTERNISTA  
REUMATOLOGO HOSPITAL UNIVERSIDAD DEL NORTE.**

**ASESOR DE CONTENIDO: Dr. DIEGO VIASUS, INFECTOLOGO HOSPITAL  
UNIVERSIDAD DEL NORTE.**

**ASESOR METODOLOGICO: Dr. JORGE ACOSTA, MD, MAGISTER EN CIENCIAS  
CLÍNICAS, UNIVERSIDAD DEL NORTE**

**BARRANQUILLA – COLOMBIA**

**2016**

**FUNDACION UNIVERSIDAD DEL NORTE – DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA  
SALUD – PROGRAMA DE MEDICINA**

**ARTRITIS REUMATOIDE DE NUEVA APARICION POST INFECCION POR VIRUS DEL  
CHIKUNGUNYA. FACTORES DEMOGRAFICOS Y CLINICOS. HOSPITAL  
UNIVERSIDAD DEL NORTE 2015-2016**

**AUTORES: MARIO GUTIERREZ VILLARREAL, JULIO INSIGNARES, ANDRES  
MARTINEZ, EDMUNDO MOLINA**

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TITULO DE MEDICO**

**ASESOR DE CONTENIDO: Dr. CARLO VINICIO CABALLERO, INTERNISTA  
REUMATOLOGO HOSPITAL UNIVERSIDAD DEL NORTE.**

**ASESOR DE CONTENIDO: Dr. DIEGO VIASUS, INFECTOLOGO HOSPITAL  
UNIVERSIDAD DEL NORTE.**

**ASESOR METODOLOGICO: Dr. JORGE ACOSTA, MD, MAGISTER EN CIENCIAS  
CLÍNICAS, UNIVERSIDAD DEL NORTE**

**BARRANQUILLA – COLOMBIA**

**2016**

**PAGINA DE ACEPTACION**

**BARRANQUILLA – COLOMBIA**

**FECHA DE ENTREGA: JUNIO 21 DE 2016**

---

**JURADO 1**

---

**ASESOR METODOLOGICO**

---

**JURADO 2**

---

**JURADO 3**

---

**JURADO 4**

## **AGRADECIMIENTOS**

*“Agradecemos a todas las personas que hicieron posible todas las etapas de este estudio, a la enfermera Adriana por su ayuda invaluable, a nuestros asesores metodológicos y de contenido, y por supuesto a nuestras familias por todo el apoyo brindado durante el largo camino de aprendizaje”.*

## **CONTENIDO**

	<b>Pag.</b>
Lista de tablas	7
Lista de gráficos	9
Glosario	10
Resumen	12
Introducción	14
1. Marco teórico	16
1.1 Chikungunya	16
1.2 Artritis Reumatoide	17
1.3 Asociación Chikungunya y Artritis Reumatoide	18
2. Aspectos metodológicos	22
2.1 Tipo de estudio	22
2.2 Población de estudio	22
2.3 Criterios de inclusión	22
2.4 Criterios de exclusión	22
2.5 Variables	22
2.6 Recolección de datos	24
2.7 Aspectos éticos	24
2.8 Tabulación	24
2.9 Presentación y análisis de datos	24
3 Resultados	26
4 Discusión	34
5 Conclusiones y recomendaciones	36
6 Bibliografía	37

## LISTA DE TABLAS

	<b>Pag.</b>
<b>Tabla 1.</b> Factores sociodemográficos de pacientes con infección por virus del Chikungunya del Hospital Universidad del Norte entre Enero de 2015 y enero de 2016.	22
<b>Tabla 2.</b> Factores sociodemográficos de pacientes con infección por virus del Chikungunya del Hospital Universidad del Norte entre Enero de 2015 y enero de 2016.	22
<b>Tabla 3.</b> Compromiso articular proximal en miembro superior previo al cuadro viral por Chikungunya en pacientes del Hospital Universidad del Norte entre enero de 2015 y enero de 2016.	23
<b>Tabla 4.</b> Compromiso articular distal en miembro superior previo al cuadro viral por Chikungunya en pacientes del Hospital Universidad del Norte entre enero de 2015 y enero de 2016.	24
<b>Tabla 5.</b> Compromiso articular proximal en miembro inferior previo al cuadro viral por Chikungunya en pacientes del Hospital Universidad del Norte entre enero de 2015 y enero de 2016.	24
<b>Tabla 6.</b> Compromiso articular distal en miembro inferior previo al cuadro viral por Chikungunya en pacientes del Hospital Universidad del Norte entre enero de 2015 y enero de 2016.	25

	<b>Pag.</b>
<b>Tabla 7.</b> Compromiso articular proximal en miembro superior durante el cuadro viral por Chikungunya en pacientes del Hospital Universidad del Norte entre enero de 2015 y enero de 2016.	25
<b>Tabla 8.</b> Compromiso articular distal en miembro superior durante al cuadro viral por Chikungunya en pacientes del Hospital Universidad del Norte entre enero de 2015 y enero de 2016.	26
<b>Tabla 9.</b> Compromiso articular proximal en miembro inferior previo al cuadro viral por Chikungunya en pacientes del Hospital Universidad del Norte entre enero de 2015 y enero de 2016.	27
<b>Tabla 10.</b> Compromiso articular distal en miembro inferior durante al cuadro viral por Chikungunya en pacientes del Hospital Universidad del Norte entre enero de 2015 y enero de 2016.	27
<b>Tabla 11.</b> Calidad de vida según HAQ en pacientes con chikungunya del hospital universidad del norte entre enero del 2015 a enero del 2016.	28



## LISTA DE GRAFICOS

**Pag.**

**Grafico 1.** Compromiso articular en pacientes positivos para Artritis Reumatoide pre y post infección por virus del Chikungunya en el Hospital Universidad del Norte.

29

## GLOSARIO

- **Chikungunya:** La fiebre chikungunya es una enfermedad vírica transmitida al ser humano por mosquitos infectados. Además de fiebre y fuertes dolores articulares, produce otros síntomas, tales como dolores musculares, dolores de cabeza, náuseas, cansancio y erupciones cutáneas.
- **Virus:** entidades orgánicas compuestas tan sólo de material genético, rodeado por una envuelta protectora. El término virus se utilizó en la última década del siglo pasado para describir a los agentes causantes de enfermedades más pequeños que las bacterias. Carecen de vida independiente pero se pueden replicar en el interior de las células vivas, perjudicando en muchos casos a su huésped en este proceso.
- **Articulación:** Son tejidos anatómicos del cuerpo en los que dos o más huesos se unen para permitir el movimiento en diferentes planos y ángulos, y proporcionan además un soporte mecánico a la estructura ósea.
- **Artritis reumatoide:** La artritis reumatoide (AR) es una forma común de artritis que causa inflamación en el revestimiento de las articulaciones, causando calor, reducción en el rango de movimiento, hinchazón y dolor en la articulación. La AR tiende a persistir durante muchos años, suele afectar diferentes articulaciones del cuerpo y puede causar daños en cartílagos, huesos, tendones y ligamentos de las articulaciones.
- **Macrófagos:** Célula fagocitaria del sistema retículo endotelial, que se encuentra presente en diferentes órganos. Célula que procesa y presenta el antígeno al sistema inmune. Procede de precursores de la médula ósea que pasan a la sangre (monocitos) y emigran a sitios de inflamación o reacciones inmunes.
- **Linfocitos:** Los linfocitos son un tipo de glóbulos blancos de la sangre que tienen un papel muy importante en la defensa inmunitaria del organismo contra la agresión por agentes microbianos externos. Se producen en la médula ósea y circulan por la sangre y los vasos linfáticos. Hay varios tipos de linfocitos pero hay dos que son los más importantes: Linfocitos T y B.
- **Fibroblastos:** es un tipo de célula residente del tejido conectivo propiamente dicho, ya que nace y muere ahí. Sintetiza fibras y mantiene la matriz extracelular del tejido de muchos animales. Estas células proporcionan una estructura en forma de entramado (estroma) a muy diversos tejidos y juegan un papel crucial en la curación de heridas, siendo las células más comunes del tejido conectivo.

- **Mialgias:** Las *mialgias* consisten en dolores musculares que pueden afectar a uno o varios músculos del cuerpo y pueden estar producidos por causas muy diversas.
- **Inmunoglobulinas:** Los anticuerpos (también conocidos como inmunoglobulinas, abreviado Ig) son glicoproteínas del tipo gamma globulina. Pueden encontrarse de forma soluble en la sangre u otros fluidos corporales de los vertebrados, disponiendo de una forma idéntica que actúa como receptor de los linfocitos B y son empleados por el sistema inmunitario para identificar y neutralizar elementos extraños tales como bacterias, virus o parásitos.
- **Células dendríticas:** Son un tipo de células especializadas características del sistema inmunitario de los mamíferos. Aunque forman parte de la inmunidad innata, siendo capaces de fagocitar patógenos, su función principal es procesar material antigénico, devolverlo a su superficie y presentarlo a las células especializadas (inmunidad adaptativa: linfocitos B y T) del sistema inmunitario.
- **Health Assessment Questionnaire (HAQ):** Es un método para determinar la capacidad funcional de cada individuo producto de un cuadro articular y a su vez determinar el impacto de la enfermedad en su calidad de vida.

## RESUMEN

La fiebre por chikungunya es una patología desencadenada por la infección por el virus del mismo nombre. Un alfavirus de ARN mono catenario que pertenece a la familia Togaviridae. La importancia de estudiar y caracterizar esta patología, radica en que la misma es emergente en el continente Americano, aunque se tiene información reciente de brotes descritos en Asia y Africa. Los primeros brotes descritos en la literatura, datan de la década de 1950 en África y Asia, y mucho más reciente en el año 2005 y 2006 en la isla Reunión, jurisdicción francesa. Esta enfermedad ha tenido alto impacto en el sistema de salud en nuestro continente y especialmente en nuestro país donde el vector por el cual se transmite la enfermedad (*A. Aegypti/Albopictus*) se encuentra por debajo de los 2200 metros sobre el nivel del mar, característica que define nuestra geografía nacional; todo esto aunado a la susceptibilidad de los huéspedes ante una infección nueva, donde no hay inmunidad previa.

En definitiva tenemos un virus que tiene como fisiopatología, una estimulación inmunológica hacia la inflamación y perpetuación de la misma, donde el mismo se enmascara en fibroblastos, macrófagos, linfocitos y células dendríticas presentadoras de antígenos, y mucho más en tejido sinovial, lo que explicaría las características inflamatorias locales en las articulaciones, mialgias, artralgias y artritis. De otro lado tenemos la Artritis Reumatoide donde tenemos una inflamación a nivel sinovial debido a depósitos antígeno-anticuerpo en las articulaciones, donde hay producción de auto-anticuerpos y donde la vía de expresión inmunológica es TH1/17, que conllevara a mayor expresión de factor de necrosis tumoral alfa, IL-1, 6 y factor estimulante de colonia de granulocitos y macrófagos que lo que harán será perpetuar la inflamación, con la subsiguiente destrucción articular, condral y ósea.

Se realiza entonces un estudio con el objetivo de describir esa relación entre la fiebre por chikungunya y la artritis reumatoide y así verificar si la una, el chikungunya, es responsable o causal de la aparición de la otra, la artritis reumatoide, si es un desencadenante o si por el contrario no tienen relación alguna; además hemos definido los aspectos demográficos de los pacientes con infección por chikungunya y artritis reumatoide de aparición de novo posterior al cuadro viral, además de las características clínicas y de calidad de vida de los mismo. El estudio es descriptivo transversal, donde se usó una base de datos ya estructurada en un estudio anterior y las historias clínicas de los

pacientes, donde la población diana fueron los pacientes mayores de 18 años de edad con sintomatología sugestiva de fiebre por chikungunya, como población accesible son los mismos pacientes que asistieron al servicio de consulta externa por reumatología entre enero de 2015 a enero de 2016 y que cumplían los criterios de inclusión para el estudio, de dichos individuos se recopilaron datos según las variables a estudiar y caracterizar. Se evidencian 38 pacientes con títulos positivos de IgG específica para Chikungunya. De los cuales a 6 se les diagnostica Artritis Reumatoide (AR) según criterios de la ACR/EULAR 2010, estos a su vez fueron diagnosticados en los últimos 6 meses y se comprueba que no existía afección articular antes del evento viral, ni tenían antecedentes patológicos de enfermedad osteoarticular.

En la variable calidad de vida se evidenció un gran deterioro y discapacidad para realizar sus actividades diarias en pacientes que resultaron positivos para artritis reumatoide, posterior al cuadro viral, donde antes no existía estas manifestaciones, además el compromiso, definido como dolor y/o inflamación, en las articulaciones, aumentó notoriamente después del evento viral, donde las articulaciones afectadas fueron de predominio distal.

Si bien el estudio no aporta como resultado final una relación causal entre la fiebre por Chikungunya y la Artritis Reumatoide, debido al tamaño de la muestra, si nos deja datos importantes como un mayor compromiso articular posterior al cuadro viral, cuando no se encontraba el mismo previo a la enfermedad por chikungunya, especialmente en las articulaciones distales, además el gran deterioro en calidad de vida evidenciado en el HAQ. Todo esto abre la puerta a mayores inquietudes y estímulos para futuras investigaciones.

## INTRODUCCION

La fiebre por Chikungunya ha significado un desafío y se tornó, en el brote de 2014-2015 en Colombia, como un grave problema de salud pública debido a su emergencia en el continente Americano, siendo esta con manifestaciones clínicas importantes que revestía vital importancia en la gran incapacidad física e incluso repercusión emocional que presentaron los pacientes. (1, 2)

El virus del Chikungunya presentó durante el brote en el continente Americano una tasa de ataque de un 38-63% (1, 3), lo que se vio evidenciado en la gran cantidad de población afectada; el 90% de estos afectados indicaron padecer sintomatología osteoarticular, siendo el hallazgo cardinal la artritis, luego entonces además de esta manifestación clínica, se encontraron otras importantes como fiebre, diarrea, rash cutáneo y mialgias. (2)

La importancia de ubicar el desenlace de estas manifestaciones articulares, en el espectro de una infección por virus del Chikungunya, radica en la duración de la misma, las repercusiones en el futuro, el impacto en salud pública, costos laborales y medicamentosos, costos emocionales y pérdida de funcionalidad (4, 5), esto último particularmente importante, debido a que dependiente de esto, se encaminara la actitud terapéutica del personal sanitario, si deberá ser conservadora o no para la prevención de la artritis, en este caso Artritis Reumatoide; o si por el contrario estamos ante un detonante implacable de dicha patología sin importar las acciones terapéuticas a tomadas.

Teniendo en consideración lo mencionado, fue de vital importancia para nosotros, determinar la frecuencia de artritis reumatoide de nueva aparición, en aquellos pacientes que se acercaron a la consulta previamente y que se les diagnosticó como casos confirmados de chikungunya, pero no solo quedarnos allí, sino determinar cuántos realmente podrían llamarse de NOVO, es decir, una artritis sin ningún tipo de factor previo que nos indicara que ya venía un proceso degenerativo articular. Lo valioso de esta información, establecer relación entre una entidad para el inicio de la otra, radica en verificar si realmente existía la misma y que hacer para modificar ese desenlace, directriz que deberá ser estudiada en futuras investigaciones.

Nos trazamos pues la meta de determinar las características demográficas de la población que consultó por chikungunya y que evidentemente terminaron consultando

nuevamente por la no desaparición de sus manifestaciones articulares; además, describir las características clínicas reumatológicas de esas manifestaciones articulares y verificar si efectivamente se encasillaba dentro de los criterios del colegio americano de reumatología, como una artritis reumatoide, para así determinar como otro objetivo, cuál de estas artritis reumatoides se asociaba a la infección previa por virus del chikungunya y de esa manera establecer asociación estadística entre las dos entidades, según los factores demográficos y clínicos que se estudiaron previamente en la población finalmente incluida en el estudio.

## 1. MARCO TEORICO

### 1.1 Chikungunya

La fiebre por Chikungunya es una enfermedad causada por el virus del mismo nombre, un alfavirus ARN monocatenario perteneciente a la familia de los Togaviridae. Codifica para cuatro proteínas no estructurales y tres proteínas estructurales: la cápside y dos glicoproteínas de envoltura, E1 y E2, las cuales forman espigas en la superficie del virión. La glicoproteína E2 le permite unirse a receptores celulares aún desconocidos y entrar por endocitosis a la célula huésped y la E1 contiene el péptido fusión que expuesto a condiciones bajas de PH permite la liberación de la nucleocápside al citoplasma. (13) Este virus fue aislado por primera vez en un paciente febril durante un brote en Tanzania en 1952-1953, sin embargo no fue sino hasta su reaparición en la epidemia del 2005-2006 en la Isla Reunión donde adquirió gran importancia. (11,14-16)

El virus de Chikungunya se transmite durante su ciclo endémico/epidémico urbano, donde puede infectar a los seres humanos por medio de la picadura de mosquitos del genero Aedes, principalmente A. aegypti y A. albopictus. (14-17) Tiene un periodo de incubación que varía de 1-12 días (18,19) seguido de la aparición de los síntomas característicos de fiebre elevada (>38.9°C) y poliartralgias en más del 90% de los casos, acompañado de erupción maculopapular en aproximadamente el 50% de los pacientes. (11,15,20) De particular importancia son los síntomas articulares, característicos de la fase crónica de la enfermedad y que pueden persistir por meses o años. Las articulaciones más afectadas son las muñecas, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, codos, rodillas y metatarsfalángicas, en un cuadro similar al de la Artritis Reumatoide. (11) Hasta el 12% de los pacientes continúa con poliartralgias a los 3-5 años (16,18) y se observa positividad a factor reumatoide entre el 25 y 43%. (16)

Muchas publicaciones recientes han estudiado la susceptibilidad celular para la replicación del virus del Chikungunya (CHIKV). Se demostró que el epitelio humano y células endoteliales principalmente fibroblastos y en menor medida los macrófagos fueron identificados fueron susceptibles a la infección por CHIKV, mientras que no se identificó



replicación en las células linfoides y monocitoides como linfocitos, monocitos y células dendríticas. (13,15)

Más recientemente Suhrbier y colaboradores proporcionaron un modelo de enfermedad reumática por Chikungunya en ratones de 6 semanas de edad inyectando el virus CHIKV en la región dorsal del pie. Esta inyección proporciono una evidencia histológica de artritis aguda y persistente, tenosinovitis y miositis en la región del inoculo. La fase aguda se caracterizó por una replicación viral de una semana acompañado de inflamación en la región previamente inyectada. La replicación viral fue detectada desde el día 1 al 21 en musculo, tejido linfoide esplénico e hígado. (15)

Actualmente no existe un modelo murino capaz de representar las características de la artritis crónica encontradas en hasta el 60% de los pacientes infectados por CHIKV a pesar de que el perfil genético de la artritis por CHIKV en los modelos de ratones muestran una superposición significativa con las artritis reumatoide. (15)

## **1.2 Artritis Reumatoide**

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune que se asocia a discapacidad progresiva, complicaciones sistémicas, muerte temprana y costos socioeconómicos. Su causa es desconocida y pronóstico reservado. Se caracteriza por inflamación e hiperplasia sinovial, producción de auto anticuerpos, destrucción de cartílago y hueso, y manifestaciones sistémicas que pueden ser cardiovasculares, pulmonares, psicológicas o esqueléticas. (21)

La predisposición genética junto con factores del entorno puede inducir la aparición de artritis reumatoide con activación ulterior de linfocitos T de la membrana sinovial. Los linfocitos T CD4+ se activan por intervención de células presentadoras de antígeno (APC), gracias a interacciones entre el receptor de linfocitos T y el antígeno del péptido de complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC) con estimulación conjunta a través de la vía de CD28-CD80/86 así como otras vías. En teoría, los ligandos que se unen a los receptores tipo Toll (TLR) pueden estimular todavía más la activación de APC dentro de la articulación. Los linfocitos T CD4+ sinoviales se diferencian en linfocitos TH1

y TH17 y cada uno tiene características propias de citocinas. A su vez, los linfocitos TH CD4+ activan los linfocitos B y, de ellos, algunos están destinados a diferenciarse en plasmocitos productores de auto anticuerpos, complejos inmunitarios, posiblemente compuestos de factores reumatoides (RF) y anticuerpos, contra péptidos citrulinados cíclicos (CCP) que pueden formarse Dentro de la articulación y activar la vía del complemento y amplificar la inflamación. Los linfocitos efectoros T estimulan a los macrófagos sino- viales (M) y los fibroblastos (SF) para secretar mediadores pro inflamatorio, entre los cuales está el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y este último factor incrementa el número de moléculas de adherencia en las células endoteliales y así induce la penetración de leucocitos en la articulación. También estimula la producción de otros mediadores inflamatorios, como la interleucina 1 (IL-1), IL-6 y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). (22)

El TNF- $\alpha$  tiene una función decisiva para regular el equilibrio entre la osteólisis y la osteogénesis; incrementa la expresión dickkopf-1 (DKK-1) para después internalizar los receptores de Wnt en precursores de osteoblastos. Wnt es un mediador soluble que induce la osteoblastogénesis y la formación de hueso. En la artritis reumatoide, queda inhibida la formación de hueso a través de la vía de Wnt tal vez por la acción de las mayores concentraciones de DKK-1. El TNF- $\alpha$ , además de impedir la formación de hueso, estimula la osteoclastogénesis. Sin embargo, por sí mismo no basta para inducir la diferenciación de precursores de osteoclastos hasta llegar a osteoclastos activados capaces de erosionar el hueso. La diferenciación en osteoclastos obliga a contar con el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y el activador de receptor del factor nuclear kB (RANK) que se une a RANK en la superficie de Pre-OC. El activador de receptor de ligando del factor nuclear kB (RANKL) dentro de la articulación proviene más bien de células de estroma, fibroblastos sinoviales y células T. (22)

### **1.3 Asociación Chikungunya y Artritis Reumatoide**

En 2009, Bouquillard y colaboradores, estudiaron a un grupo de 21 pacientes diagnosticados con Artritis Reumatoide de acuerdo con los criterios del American College

of Rheumatology (ACR) quienes tuvieron fiebre por Chikungunya durante la epidemia de la Isla Reunión en 2005. En estos pacientes se llevó a cabo un examen médico completo junto con análisis de laboratorio que incluyeron velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), hemograma completo, enzimas hepáticas, proteinuria y pruebas de función renal, factor reumatoide, anticuerpos anti proteínas cíclicas citrulinadas (anti-CCP) y radiografías de las manos y muñecas. Los resultados de este estudio mostraron valores elevados de VSG y PCR en 16 de los 21 pacientes, y positividad en 14 pacientes para el factor reumatoide o los anticuerpos anti-CCP. Con respecto a las radiografías, 5 pacientes mostraron erosiones focales al momento del diagnóstico de Artritis Reumatoide y este número aumento a 17 pacientes dos años después del diagnóstico. (11)

Además de la sintomatología, la fiebre por Chikungunya y la Artritis Reumatoide comparten características fisiopatológicas comunes. Luego de la picadura del mosquito, el virus del Chikungunya se replica las células epiteliales, fibroblastos y macrófagos de la piel, y son transportados a los ganglios linfáticos cercanos donde infectan de forma masiva a monocitos y macrófagos, por medio de los cuales alcanzan distintas localizaciones como musculo, hígado, cerebro y articulaciones. (14-16) Una vez el virus alcanza las articulaciones es capaz de infectar a los sinoviocitos y osteoblastos generando una respuesta inflamatoria local con la producción de citocinas y quimiocinas como INF alfa, TNF, IL-6, IL-1 $\beta$  y CCL2 que llevan a la destrucción ósea. (14, 15,20)

El sistema inmunitario adaptativo también juega un papel importante en la fisiopatología de ambas enfermedades. Los macrófagos activados presentar el antígeno a los linfocitos T CD4 cooperadores quienes activan a los linfocitos CD8 citotóxicos y a los linfocitos B. En la Artritis Reumatoide los linfocitos B son la fuente de factor reumatoide y auto anticuerpos, quienes contribuyen a la erosión ósea, mientras que en la fiebre por Chikungunya los linfocitos T CD4 cooperadores pueden diferenciarse en el tipo Th17 y expresar IL-17 y RANKL. El desenlace final de ambas vías es la estimulación de la osteoclastogénesis con la consiguiente destrucción ósea. (14, 15, 20,23)

Adicionalmente al fenotipo de respuesta inflamatoria similar en ambas enfermedades, existen estudios como aquel realizado por Helder y colaboradores, donde se evidencio un solapamiento genético importante en la expresión de ciertos genes inducidos en ambas patologías. Este estudio encontró entre sus resultados un aumento en la expresión de 282 genes pro inflamatorio por el virus del Chikungunya identificados también en la Artritis Reumatoide. (24)

Otro estudio realizado en los Estados Unidos por Jonathan y colaboradores, mostró que los pacientes con artritis por Chikungunya y Artritis Reumatoide tenían perfiles similares de células “Natural Killer” (NK) y linfocitos T, incluyendo porcentajes similares de células vírgenes, activadas y efectoras. Además, ocho de diez pacientes en este estudio cumplían con los criterios ACR/EULAR de 2010 para Artritis Reumatoide. (25)

Como responsables de la persistencia de los síntomas articulares existen varias hipótesis. El estudio realizado por Yiu-Wing Kam y colaboradores atribuyó la cronicidad de la enfermedad al secuestro de los macrófagos por parte del virus y su asociación con mediadores pro inflamatorios que aumentan la inflamación articular y muscular. Dentro de sus resultados encontraron que las altas concentraciones de mediadores como TNF alfa e INF gamma encontradas así como de la proteína quimiotáctica de los monocitos en las articulaciones probablemente tengan un papel como causa de la artritis crónica. (26)

El estudio de Horcada y colaboradores sostiene la teoría de la persistencia del virus en tejido sinovial utilizándolo como reservorio. El virus puede ser detectado en el tejido articular de primates después de 90 días de la infección junto con evidentes signos de inflamación crónica.

Ali Ou Alla y Combe resaltan el rol de los macrófagos en la cronicidad de las manifestaciones articulares por la expresión de citocinas y metaloproteinasas que degradan la matriz extracelular y dañan las articulaciones. Asociado a esto, el virus del Chikungunya posee efectos citotóxicos que pueden inducir apoptosis en el tejido sinovial perpetuando aún más el daño articular. (27)

Es evidente la similitud existente en la fisiopatología de ambas enfermedades así como la inducción genética que ambas provocan y no se puede descartar la posibilidad de que el virus del Chikungunya sea capaz de desencadenar o evolucionar hacia una Artritis Reumatoide en personas que tengan o no cierta susceptibilidad genética.

## 2. ASPECTOS METODOLOGICOS

**2.1 Tipo de estudio:** Estudio de descriptivo transversal con la utilización de una base de datos secundaria.

### 2.2 Población de estudio:

- Población diana: Pacientes mayores de 18 años con sintomatología sugestiva de fiebre por Chikungunya.
- Población accesible: Pacientes con síntomas sugestiva de fiebre por Chikungunya que asistan a la consulta de reumatología en el Hospital Universidad del Norte entre Enero de 2015 a Enero de 2016.
- Población Elegible: Pacientes con síntomas sugestivos de fiebre por Chikungunya que asistan a la consulta de reumatología en el Hospital Universidad del Norte entre Enero de 2015 a Enero de 2016 y que cumplan con los criterios de inclusión del estudio.

**2.3 Criterios de inclusión:** Tener diagnóstico de Chikungunya confirmado por IgM e IgG, síntomas persistentes de artritis desde el inicio del cuadro viral.

**2.4 Criterios de exclusión:** Tener diagnóstico previo de artritis reumatoide, no tener otro diagnóstico definitivo de artritis, estar participando de otro estudio.

### 2.5 Variables:

**Sociodemográficas:** Edad, sexo, estrato socioeconómico, peso, talla.

**Clinimetría:** HAQ, DAS28, Escala visual análoga del dolor, Conteo articular.

**Pruebas serológicas:** IgM e IgG para Chikungunya, Factor reumatoide, Anti CCP.

**Hemograma:** Conteo de glóbulos rojos, conteo de leucocitos, hematocrito, hemoglobina, plaquetas.

**Pruebas de función hepática:** Bilirrubinas totales, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, Gamma Glutamil Transpeptidasa, Aspartato amino Transferasa, Alanino amino Transferasa, Tiempo de protrombina.

**Electrolitos:** Sodio, Potasio, Cloro, Calcio, Magnesio.

**Química sanguínea:** Glicemia, Albumina, Proteínas totales.

**Pruebas de coagulación:** Tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, INR.

**Reactantes de fase aguda:** Proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular.

**Pruebas de función renal:** Creatinina, Nitrógeno ureico (BUN).

**Radiología simple de manos, pies, tobillos y rodillas:** Erosión articular, osteoporosis subcondral, inflamación de tejidos blandos, disminución de espacio articular, subluxación, anquilosis.

**Antecedentes:** Historia familiar de enfermedad reumática, consumo de tabaco, consumo de alcohol.

**Manifestaciones clínicas:** Numero y cuales articulaciones a están afectadas, fiebre, rash cutáneo, rigidez matutina, cefalea, mialgias, tiempo de evolución de los síntomas.

**Comorbilidades:** Enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardiaca crónica, diabetes mellitus, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, insuficiencia renal, enfermedad hepática, enfermedad del tejido conectivo, neoplasias, leucemias, linfoma, ulcera gastroduodenal, demencia, VIH, compromiso articular previo al cuadro viral, enfermedad febril previa.

**Criterios para artritis reumatoide de la American College of Rheumatology (ACR):** Afectación articular, serología (factor reumatoide – Anti CCP), Reactantes de fase aguda (PCR – VSG), Duración de los síntomas.

## **2.6 RECOLECCIÓN DE DATOS**

La fuente de recolección de datos es secundaria. Se utilizó una base de datos construida a partir de un cuestionario diligenciado a manera de entrevista en los pacientes de la consulta de reumatología en el Hospital Universidad del Norte.

## **2.7 ASPECTOS ETICOS**

De acuerdo a la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia Artículo 11 este proyecto es catalogado como investigación sin riesgo debido a que los datos serán recolectados a partir de una base de datos anonimizada.

Comité de ética expidió aval para la ejecución del presente estudio, mediante resolución emanada del mismo bajo Acta numero 138 expedida el 25 de Febrero de 2016.

## **2.8 TABULACION**

Nos planteamos el uso de una base de datos tabulada en Excel, que luego exportamos a IBM SPSS versión 22.0 para análisis de los datos, y EpiDat versión 3.0 para análisis de significancia estadística.

## **2.9 PRESENTACION Y ANALISIS DE DATOS**

Para la presentación usamos tabla de frecuencia para mostrar las variables sociodemográficas. En una segunda tabla de frecuencia se mostraran las variables clínicas. Para el objetivo 3 se utilizamos una tabla de doble entrada clasificando los pacientes como positivos y negativos para artritis reumatoide y se presentaran los datos según frecuencia en cada grupo. Además presentamos con graficas de barras dobles para cada una de las variables cualitativas.



Para las variables cuantitativas utilizamos histogramas, para las variables cualitativas, gráficos de barras simples.

Para el cumplimiento del objetivo 4 se hemos usado pruebas de significancia estadística, de acuerdo a la naturaleza y distribución de las variables, de la siguiente forma:

- Variables cualitativas: Prueba Chi cuadrado o la exacta de Fisher, de acuerdo a los valores esperados en la tabla de contingencia.
- Variables Cuantitativas: Con distribución normal, prueba T de Student. Con distribución no normal, prueba U de Mann-Whitney.

Se consideró un valor  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

### 3. RESULTADOS

El total de la población revisada en la base de datos correspondió a 49 pacientes que consultaron al servicio de reumatología entre Enero del 2015 y Enero del 2016. Los pacientes con enfermedad de chikungunya fueron diagnosticados a través de inmunoabsorción enzimática (ELISA) para confirmar la presencia de anticuerpos IgG contra el virus. De este grupo de pacientes 11 contaban con diagnóstico previo de Artritis Reumatoide, motivo por el cual fueron excluidos del estudio dejando una población final de 38 pacientes.

Se identificaron 6 (15.78%) pacientes con artritis reumatoide, basados en los criterios de ACR 2010, los cuales están subdivididos en: afectación articular, pruebas serológicas, reactantes de fase aguda, duración de los síntomas.

<b>TABLA 1. FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS DE PACIENTES CON INFECCION POR VIRUS DEL CHIKUNGUNYA DEL HOSPITAL UNIVERSIDAD DEL NORTE</b>		
	<b>Artritis Reumatoide Positivo</b>	<b>Artritis Reumatoide Negativo</b>
<b>Edad, media (DE)</b>	50,2 (6,9)	59,03 (11)
<b>Peso, media (DE)</b>	70,75 (7,9)	66,9 (11,7)
<b>Talla, media (DE)</b>	165,75 (3,7)	156,6 (7,3)

<b>TABLA 2. FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS DE PACIENTES CON INFECCION POR VIRUS DEL CHIKUNGUNYA DEL HOSPITAL UNIVERSIDAD DEL NORTE</b>				
	<b>Artritis Reumatoide Positivo</b>		<b>Artritis Reumatoide Negativo</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Ciudad</b>				
Soledad	3	50	16	53,3
Barranquilla	2	33,3	10	33,3
Otras	1	16,7	4	13,3
<b>Sexo</b>				
Masculino	1	16,7	2	6,3
Femenino	5	83,3	30	93,8
<b>Fumador</b>				
Si	0	0	2	6,7
No	6	100	28	93,3

La población era predominantemente femenina 83,3% en pacientes con artritis reumatoide positivo y 93,8% en pacientes negativos para artritis reumatoide, con una media de 50,2 y 59,03 años respectivamente que van desde los 41 hasta los 90 años de edad (Tablas 1 y 2). Importante resaltar que los pacientes provenían de la costa atlántica, el 50% residente de Soledad, el 33,3% de Barranquilla y el resto de otras ciudades (Tabla 2).

<b>TABLA 3. COMPROMISO ARTICULAR PROXIMAL EN MIEMBRO SUPERIOR PREVIO AL CUADRO VIRAL POR CHIKUNGUNYA EN PACIENTES DEL HOSPITAL UNIVERSIDAD DEL NORTE ENTRE ENERO DEL 2015 A ENERO DEL 2016</b>					
<b>ARTICULACIONES</b>	<b>Artritis Reumatoide Positivo</b>		<b>Artritis Reumatoide Negativo</b>		<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Hombros</b>					
Doloroso	2	33,3	14	43,8	1
Sin Dolor/Inflamación	4	66,7	18	56,3	
<b>Codos</b>					
Doloroso	1	16,7	11	34,4	0,64
Sin Dolor/Inflamación	5	83,3	21	65,6	

En la tabla 3 se ilustra el compromiso articular proximal en miembro superior previo al cuadro infeccioso, las articulaciones comprometidas en mayor proporción desde el punto doloroso en el caso de los hombros correspondieron al 33,3% para pacientes con artritis reumatoide positiva en comparación al compromiso articular en pacientes con artritis negativa en un porcentaje del 43,8% con una p de 1, en el caso de los codos los resultados muestran una afectación en un 16,7% de articulaciones dolorosas en pacientes positivos para la enfermedad contra un 34,4% negativos para AR con una p de 0.64.

<b>TABLA 4. COMPROMISO ARTICULAR DISTAL EN MIEMBRO SUPERIOR PREVIO AL CUADRO VIRAL POR CHIKUNGUNYA EN PACIENTES DEL HOSPITAL UNIVERSIDAD DEL NORTE ENTRE ENERO DEL 2015 A ENERO DEL 2016</b>					
<b>ARTICULACIONES</b>	<b>Artritis Reumatoide Positivo</b>		<b>Artritis Reumatoide Negativo</b>		<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Muñecas</b>					
Doloroso	1	16,7	15	46,9	0,36
Sin Dolor/Inflamación	5	83,3	17	53,1	
<b>Metacarpofalángicas</b>					
Doloroso	0	0	13	40,6	0,076
Sin Dolor/Inflamación	6	100	19	59,4	
<b>Interfalángicas proximales</b>					
Doloroso	1	16,7	13	40,6	0,38
Sin Dolor/Inflamación	5	83,3	19	59,4	
<b>Interfalángicas distales</b>					
Doloroso	0	0	8	25	0,31
Sin Dolor/Inflamación	6	100	24	75	

En la tabla 4 se ilustra el compromiso articular distal en miembro superior previo al cuadro viral por chikungunya, las articulaciones comprometidas en mayor proporción desde el punto doloroso se presentan con mayor porcentaje en el caso de las articulaciones en muñecas e interfalángicas proximales con valores de 16,7% en pacientes positivos para AR, y una p de 0,36 y 0,38 respectivamente.

<b>TABLA 5. COMPROMISO ARTICULAR PROXIMAL EN MIEMBRO INFERIOR PREVIO AL CUADRO VIRAL POR CHIKUNGUNYA EN PACIENTES DEL HOSPITAL UNIVERSIDAD DEL NORTE ENTRE ENERO DEL 2015 A ENERO DEL 2016</b>					
<b>ARTICULACIONES</b>	<b>Artritis Reumatoide Positivo</b>		<b>Artritis Reumatoide Negativo</b>		<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Caderas</b>					
Doloroso	0	0	7	21,9	0,57
Sin Dolor/Inflamación	6	100	25	78,1	
<b>Rodillas</b>					
Doloroso	3	50	19	59,4	0,68
Sin Dolor/Inflamación	3	50	13	40,6	

**TABLA 6. COMPROMISO ARTICULAR DISTAL EN MIEMBRO INFERIOR PREVIO AL CUADRO VIRAL POR CHIKUNGUNYA EN PACIENTES DEL HOSPITAL UNIVERSIDAD DEL NORTE ENTRE ENERO DEL 2015 A ENERO DEL 2016**

ARTICULACIONES	Artritis Reumatoide Positivo		Artritis Reumatoide Negativo		p
	n	%	n	%	
<b>Tobillos</b>					
Doloroso	1	16,7	11	34,4	0,64
Sin Dolor/Inflamación	5	83,3	21	65,6	
<b>Metatarsofalangicas</b>					
Doloroso	0	0	5	15,6	0,57
Sin Dolor/Inflamación	6	100	27	84,4	

En las tablas 5 y 6 se muestra el compromiso articular proximal y distal en miembros inferiores previo a la infección por el virus del chikungunya, pudimos observar una afección desde el punto de vista doloroso en pacientes con AR positivo en caso de tobillos y rodillas de un 16,7% y de un 50% respectivamente, y una p de 0,64 en el caso del compromiso en tobillos y una p de 0.68 en caso de rodillas.

**TABLA 7. COMPROMISO ARTICULAR PROXIMAL EN MIEMBRO SUPERIOR DURANTE EL CUADRO VIRAL POR CHIKUNGUNYA EN PACIENTES DEL HOSPITAL UNIVERSIDAD DEL NORTE ENTRE ENERO DEL 2015 A ENERO DEL 2016**

ARTICULACIONES	Artritis Reumatoide Positivo		Artritis Reumatoide Negativo		p
	n	%	n	%	
<b>Hombros</b>					
Doloroso	2	33,3	14	43,8	1
Sin Dolor/Inflamación	4	66,7	18	56,3	
<b>Codos</b>					
Doloroso	4	66,7	14	43,8	0,39
Sin Dolor/Inflamación	2	33,3	18	56,3	

<b>TABLA 8. COMPROMISO ARTICULAR DISTAL EN MIEMBRO SUPERIOR DURANTE EL CUADRO VIRAL POR CHIKUNGUNYA EN PACIENTES DEL HOSPITAL UNIVERSIDAD DEL NORTE ENTRE ENERO DEL 2015 A ENERO DEL 2016</b>					
<b>ARTICULACIONES</b>	<b>Artritis Reumatoide Positivo</b>		<b>Artritis Reumatoide Negativo</b>		<b>p</b>
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Muñecas</b>					
Doloroso	4	66,7	19	59,4	1
Sin Dolor/Inflamación	2	33,3	13	40,6	
<b>Metacarpofalangicas</b>					
Doloroso	5	83	21	65,6	0,64
Sin Dolor/Inflamación	1	17	11	34,4	
<b>Interfalangicas proximales</b>					
Doloroso	4	66,7	21	65,6	1
Sin Dolor/Inflamación	2	33,3	11	34,4	
<b>Interfalangicas distales</b>					
Doloroso	1	17	2	6	0,41
Sin Dolor/Inflamación	5	83	30	94	

En las tablas 7 y 8 se muestran el compromiso articular proximal y distal en miembros superiores durante el cuadro viral por chikungunya mostrando como datos relevantes como una afección desde el punto de vista doloroso en pacientes con AR positivo en comparación con los pacientes negativos para AR, en las articulaciones de codos (66% con un valor de p de 1), metacarpofalangicas (83% con un valor de p de 0,64), interfalangicas proximales (66,7% con valor de p de 1) y distales (17% con un valor de p de 0,41).

TABLA 9. COMPROMISO ARTICULAR PROXIMAL EN MIEMBRO INFERIOR PREVIO AL CUADRO VIRAL POR CHIKUNGUNYA EN PACIENTES DEL HOSPITAL UNIVERSIDAD DEL NORTE ENTRE ENERO DEL 2015 A ENERO DEL 2016					
ARTICULACIONES	Artritis Reumatoide Positivo		Artritis Reumatoide Negativo		p
	n	%	n	%	
<b>Caderas</b>					
Doloroso	1	16,7	2	6,3	0,41
Sin Dolor/Inflamación	5	83,3	30	93,8	
<b>Rodillas</b>					
Doloroso	3	50	20	62,5	0,66
Sin Dolor/Inflamación	3	50	12	37,5	

TABLA 10. COMPROMISO ARTICULAR DISTAL EN MIEMBRO INFERIOR DURANTE AL CUADRO VIRAL POR CHIKUNGUNYA EN PACIENTES DEL HOSPITAL UNIVERSIDAD DEL NORTE ENTRE ENERO DEL 2015 A ENERO DEL 2016					
ARTICULACIONES	Artritis Reumatoide Positivo		Artritis Reumatoide Negativo		p
	n	%	n	%	
<b>Tobillos</b>					
Doloroso	5	83,3	18	56,3	0,37
Sin Dolor/Inflamación	1	16,7	14	43,8	
<b>Metatarsfalangicas</b>					
Doloroso	1	16,7	1	3,1	0,29
Sin Dolor/Inflamación	5	83,3	31	96,9	

En las tablas 9 y 10 se muestra el compromiso articular proximal y distal en miembros inferiores durante el cuadro viral por chikungunya evidenciando datos relevantes como un aumento marcado de la afectación articular en pacientes con AR positiva en comparación con los individuos con AR negativa, específicamente en las articulaciones distales con valores de 83,3% y 16,7% en el caso de tobillos y metatarsfalangicas, y valores de p de 0,37 y 0,29 respectivamente.

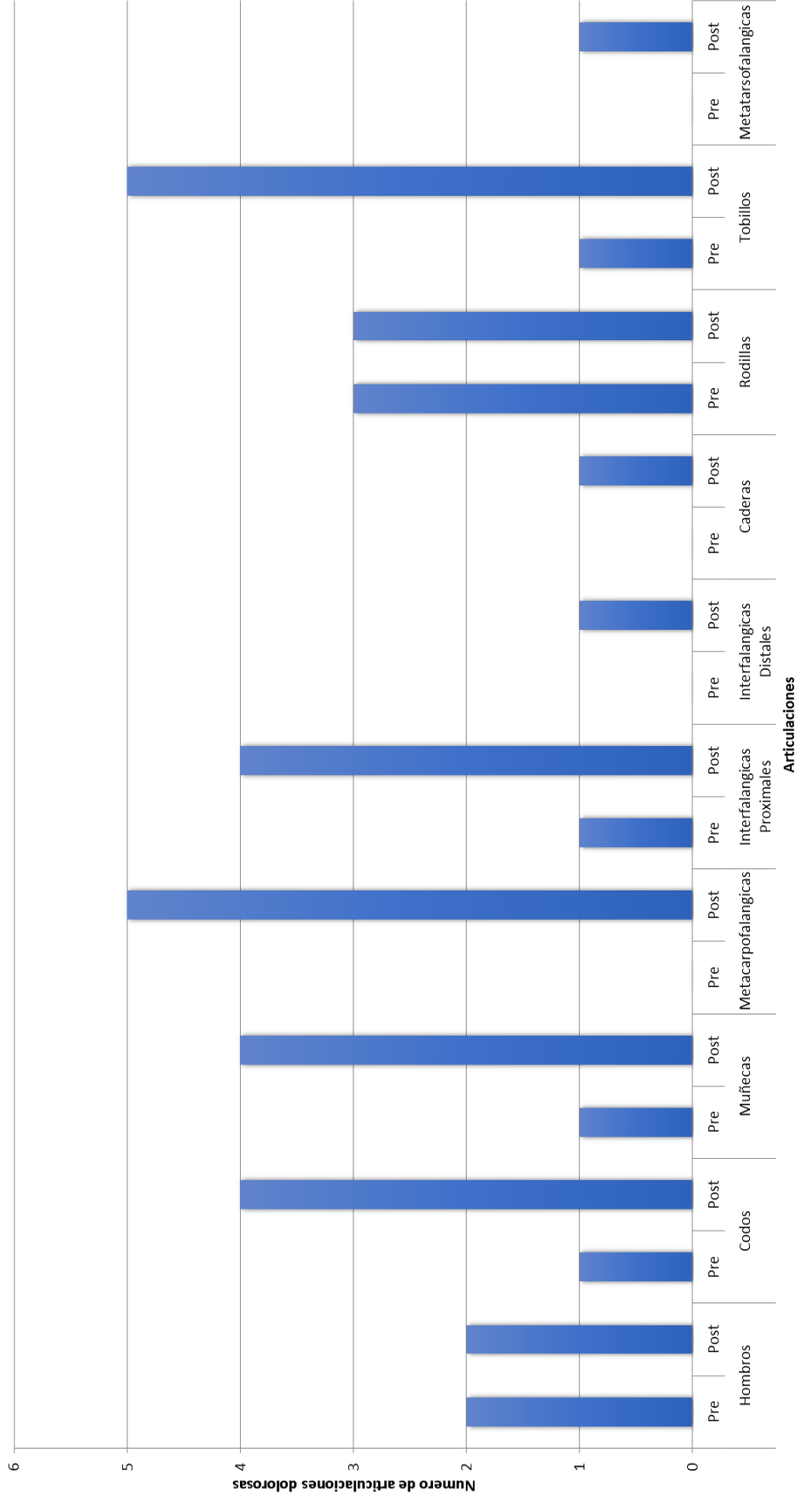
**TABLA 11. CALIDAD DE VIDA SEGÚN HAQ EN PACIENTES CON CHIKUNGUNYA DEL HOSPITAL UNIVERSIDAD DEL NORTE ENTRE ENERO DEL 2015 A ENERO DEL 2016**

	<b>AR POSITIVO</b>	<b>AR NEGATIVO</b>
<b>HAQ</b>		
Mediana	1,5	0,87
Rango intercuartil	0.25 - 1.9875	0.45 - 1.85
<1	2 (40%)	16 (55.2%)
≥1	3 (60%)	13 (44.8%)

En la tabla 11 se expresa la calidad de vida según el HAQ (Health Assessment Questionnaire) que evidencio una marcada discapacidad en la realización de sus actividades diarias en los pacientes positivos para artritis reumatoide posterior a la infección del virus del chikungunya con un valor de 1.5 a diferencia de los pacientes con un resultado negativo para la enfermedad con un HAQ de 0.87.



**Grafico 1. Compromiso articular en pacientes positivos para Artritis Reumatoide pre y post infeccion por virus del Chikungunya en el Hospital Universidad del Norte**



Podemos observar en el Grafico 1 el número de articulaciones afectadas antes y después del cuadro viral reflejando exacerbación del compromiso articular, definido como dolor o inflamación, en todas las articulaciones examinadas con excepción del hombros y rodillas donde no hubo cambios.

#### 4. DISCUSION

La enfermedad por el virus del chikungunya es una de las causas más comunes de artritis febril. (28) Las manifestaciones más comunes son la fiebre, las poli artralgias simétricas o poli artritis, mialgias y el rash maculopapular, sabemos que cerca de un 80% de los pacientes que desarrollan la sintomatología musculo esquelética, esta persiste por 3 meses o más, causando gran dificultad y discapacidad en su calidad de vida. (28) Las poliartralgias tendrán periodos de recrudescencia y de remisión, y son las articulaciones distales (dedos, muñecas, rodillas, tobillos y codos) las más afectadas, sin embargo, también se presenta compromiso axial. El compromiso por el cual los alfavirus entre ellos el del chikungunya, desencadenan artritis, es material de investigaciones en curso. (28) Los alfavirus que inducen a artritis reumatoide tienen además la particularidad de compartir las vías patológicas inflamatorias, y el compromiso de la línea celular de los macrófagos como punta de lanza, además que el virus promueve la perdida de hueso, logrando disrupción de la activación del RANKL y la osteoprotegerina, aumentando la resorción ósea debido a la osteoclastogenesis e inhibición de la osteoblastogenesis. (29)

En este estudio se destaca la importancia del grado de compromiso articular posterior a la primo infección y una posible relación con la artritis reumatoide ya sea como un factor iniciador o desencadenante de la enfermedad; sin embargo, debido a tener una muestra pequeña y la limitante en la obtención de ciertas pruebas serológicas, hace que no podamos determinar el chikungunya como un causal de artritis reumatoide, y en nuestros resultados se demostró la no significancia estadística; aun así pensamos que si bien no podemos catalogarlo como una causal de artritis reumatoide, podríamos hacer un acercamiento a que esta entidad viral pueda ser un factor gatillo, entre otros, para iniciar la autoinmunidad en los individuos con artritis reumatoide, teniendo en cuenta que algunos estudios proponen al virus del Chikungunya como agente crioglobulinemico que puede inducir artritis reumatoides e incluso espondiloartropatias seronegativas en individuos genéticamente susceptibles. (29) Es importante resaltar que en la literatura y en estudios en poblaciones y en descripciones de casos, se han identificado factor reumatoide y anti-CCP positivos en el 12.5 – 57.1% de los pacientes, cifras que no es despreciable si tenemos en cuenta la afectación articular, la discapacidad y el alto costo laboral y en salud pública que representa esta entidad; además en un caso importado al Japón se encontró incluso el marcador Matriz Metaloproteinasas-3 elevado, después de 4

meses de la primo infección, donde previamente había estado negativo (30), esto nos muestra la dificultad diagnóstica si nos basamos en la serología para artritis reumatoide, sin embargo se necesita mayor población para poder determinar la significancia estadística.

Importante resaltar la disminución en la calidad de vida de los pacientes, la cual quedó evidenciada en el uso del HAQ y también importante se torna que en aquellos pacientes que resultaron con diagnóstico de artritis reumatoide, el dolor y/o inflamación articular fue mayor luego del cuadro viral, que antes del mismo. Queda pues el estímulo de seguir estudiando la relación entre estas dos entidades no solo para determinar si hay causalidad, sino para definir mejores tratamientos durante la enfermedad viral para, si es el caso, prevenir la entidad autoinmune.

## 5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El virus del chikungunya viene generando en los últimos años un aumento en la incidencia de artritis crónica. En este estudio se destaca la importancia del grado de compromiso articular previo y posterior a la infección por el virus del chikungunya, donde posterior a la noxa infecciosa aumenta de manera importante la afectación de nuevos grupos articulares con empeoramiento de la sintomatología articular ya instaurada previa al cuadro viral. No fue posible demostrar una relación estadística significativa debido a factores delimitantes, como la falta de exámenes de laboratorios específicos para el diagnóstico y el tamaño de la muestra tomada para la realización del estudio. Se hace énfasis en el compromiso de la capacidad funcional y una disminución considerable en la calidad de vida de estos pacientes. Usando este estudio se pretende generar un marco de referencia para despertar el interés en seguir indagando sobre la relación entre esta enfermedad y los reumatismos crónicos.

Se hace necesario hacer nuevos estudios para determinar el real impacto de la fiebre por Chikungunya en la condición osteoarticular de la población afectada, para tal fin los estudios deben ser con una mayor población y que involucren muchos más centros de salud y hospitalarios, donde se evalúen con detenimiento y sin restricciones todas las variables a estudiar, esto es tener acceso a toda la serología, clinimetría, exámenes físicos y especialistas idóneos, para evaluar de manera objetiva la verdadera evolución de los pacientes hacia enfermedad articular y que provienen de haber padecido Chikungunya. Además se hace necesario la observación periódica, por un periodo de hasta 3 años, donde los paciente puedan ser seguidos y determinar en ellos si efectivamente existe patología articular o autoinmunidad, partiendo de la base fisiopatológica de la enfermedad por virus del Chikungunya, donde se ha observado perpetuación de la patología articular hasta 3 años después de la primo infección.

## 7. BIBLIOGRAFIA

(1) Renault P, FAU SJ, Sissoko DF, Balleydier EF, Larrieu SF, Filleul LF, et al. A major epidemic of chikungunya virus infection on Reunion Island, France, 2005-2006. The American journal of tropical medicine and hygiene JID - 0370507 1211.

(2) Mathew AJ, Goyal V, George E, Thekkemuriyil DV, Jayakumar B, Chopra A, et al. Rheumatic-musculoskeletal pain and disorders in a naïve 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):1306-1312.

(3) Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus chikungunya en las Américas. (2011). Organización panamericana de la salud y CDC. Pp. 4-14.

(4) Chopra A, Anuradha VF, Ghorpade RF, Saluja M. Acute Chikungunya and persistent musculoskeletal pain following the 2006 Indian epidemic: a 2-year prospective rural community study. Epidemiology and infection JID - 8703737 0516.

(5) Marimoutou C, Vivier EF, Oliver MF, FAU BJ, Simon F. Morbidity and impaired quality of life 30 months after chikungunya infection: comparative cohort of infected and uninfected French military policemen in Reunion Island. Medicine JID - 2985248R 0917.

(6) Foissac MF, Javelle EF, Ray SF, Guerin BF, Simon F. Post-Chikungunya rheumatoid arthritis, Saint Martin. Emerging infectious diseases JID - 9508155 0220.

(7) Mora C, Gonzalez AF, Diaz JF, Quintana G. Financial cost of early rheumatoid arthritis in the first year of medical attention: three clinical scenarios in a third-tier university hospital in Colombia]. Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud JID - 8205605 1021.

(8) FAU BG, FAU NP, Wallston KA. Pain coping strategies and depression in rheumatoid arthritis. Journal of consulting and clinical psychology JID - 0136553 1107(0022-006; 0022-006).

(9) Ivorra J, Batlle-Gualda EF, Lopez C. Relationship between individual radiographic findings and disability in rheumatoid arthritis]. Reumatologia clinica JID - 101293923

EDAT- 2009/05/01 00:00 MHDA- 2009/05/01 00:01 CRDT- 2011/07/29 06:00 PHST- 2008/09/04 received] PHST- 2008/11/27 accepted] PHST- 2009/04/08 aheadofprint] AID - S1699-258X (09)00012-6 pii] AID - 10.1016/j.reuma(TRUNCADO) 1002(1699-258; 1699-258).

(10) Instituto Nacional de Salud [sede Web] Bogotá, Colombia: Direccion de Vigilancia y Analisis del Riesgo, Subdireccion de Prevencion Vigilancia y Control en Salud Publica, Grupo de enfermedades transmitidas por vectores; 2015 [Semana 19 de2015]. Resumen Chikungunya SEMANA 19 DE 2015. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/Noticias/Chikungunya/Resumen%20Chikungu%C3%B1a%20SEMANA%2019%202015.pdf>.

(11) Bouquillard É, Combe B. A report of 21 cases of rheumatoid arthritis following Chikungunya fever. A mean follow-up of two years. *Joint Bone Spine* 2009 12;76(6):654-657.

(12) Javelle E, Ribera A, Degasne I, Gaillardière 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 03/11;9(3):e0003603.

(13) FAU WS, Lecuit M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *The New England journal of medicine* JID - 0255562 0402.

(14) Chen W, Foo S, Sims NA, Herrero LJ, Walsh NC, Mahalingam S. Arthritogenic alphaviruses: new insights into arthritis and bone pathology. *Trends Microbiol* 2015 1;23(1):35-43.

(15) Thiberville S, Moyon N, Dupuis-Maguiraga L, Nougaiere A, Gould EA, Roques P, et al. Chikungunya fever: Epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Res* 2013 9;99(3):345-370.

(16) Horcada ML, Díaz-Calderón C, Garrido L. Chikungunya Fever. Rheumatic Manifestations of an Emerging Disease in Europe. *Reumatología Clínica (English Edition)* (0).

- (17) Kucharz EJ, Cebula-Byrska I. Chikungunya fever. *Eur J Intern Med* 2012 6;23(4):325-329.
- (18) Burt F, Chen W, Mahalingam S. Chikungunya virus and arthritic disease. *The Lancet Infectious Diseases* 2014 9;14(9):789-790.
- (19) Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, Mahalingam S, Heise MT. Chikungunya: a re-emerging virus. *The Lancet* 2012 2/18–24;379(9816):662-671.
- (20) Jaffar-Bandjee MC, Das T, Hoarau JJ, Krejbich Trotot P, Denizot M, Ribera A, et al. Chikungunya virus takes centre stage in virally induced arthritis: possible cellular and molecular mechanisms to pathogenesis. *Microb Infect* 2009 12;11(14–15):1206-1218.
- (21) McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine* JID - 0255562 1220.
- (22) Ankoor Shah E. William St. Clair. Artritis Reumatoide. En Barnes PJ. Longo DL, Fauci AS, et al, editores. *Harrison principios de medicina interna*. Vol 2. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012. p. 2738-2745.
- (23) Phuklia W, Kasisith J, Modhiran N, Rodpai E, Thannagith M, Thongsakulprasert T, et al. Osteoclastogenesis induced by CHIKV-infected fibroblast-like synoviocytes: A possible interplay between synoviocytes and monocytes/macrophages in CHIKV-induced arthralgia/arthritis. *Virus Res* 2013 11/6;177(2):179-188.
- (24) Nakaya HI, Gardner J, Poo Y, Major L, Pulendran B, Suhrbier A. Gene profiling of Chikungunya virus arthritis in a mouse model reveals significant overlap with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2012;64(11):3553-3563.
- (25) Miner JJ, Aw Yeang HX, Fox JM, Taffner S, Malkova ON, Oh ST, et al. Brief Report: Chikungunya Viral Arthritis in the United States: A Mimic of Seronegative Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology* 2015;67(5):1214-1220.
- (26) Kam Y, Ong EKS, Rénia L, Tong J, Ng LFP. Immuno-biology of Chikungunya and implications for disease intervention. *Microb Infect* 2009 12;11(14–15):1186-1196.

(27) Ali Ou Alla S, Combe B. Arthritis after infection with Chikungunya virus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2011 6;25(3):337-346.

(28) Arroyo-Avila M, Vila LM. Rheumatic Manifestations in Patients with Chikungunya Infection. (2015). *P R Health Sci J*, 34(2), pp.71 - 77.

(29) Herrero LJ, Foo S-S, Sheng K-C, Chen W, Forwood MR, Bucala R, Mahalingam S. 2015. Pentosan polysulfate: a novel glycosaminoglycan-like molecule for effective treatment of alphavirus-induced cartilage destruction and inflammatory disease. *J Virol* 89:8063–8076. doi:10.1128/JVI.00224-15.

(30) Imai, K., Nakayama, E., Maeda, T., Mikita, K., Kobayashi, Y., Mitarai, A., Honma, Y., Miyake, S., Kaku, K., Miyahira, Y. and Kawana, A. (2016). Chikungunya Fever in Japan Imported from the Caribbean Islands. *Jpn J Infect Dis*, 69(2), pp.151-153.