

## Investigación original

# 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



Jorge Abella<sup>a,b,\*</sup>, Ángela Rojas<sup>b,c</sup>, Cilia Rojas<sup>d</sup>, Federico Rondón<sup>a,b,e</sup>, Yimy Medina<sup>a,b,e</sup>, Marvin Peña<sup>a</sup>, Alfonso Campo<sup>f</sup>, Ángela Rico<sup>g</sup> y Marcela Mercado<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>b</sup> Grupo de Investigación en Inmunología Celular y Autoinmunidad, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>c</sup> Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>d</sup> Área de laboratorio clínico, Unidad de Reumatología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>e</sup> Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>f</sup> Grupo Gestión del Riesgo, Respuesta Inmediata del Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia

<sup>g</sup> Laboratorio de arbovirus, Grupo de Virología, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 26 de febrero de 2019

Aceptado el 18 de octubre de 2019

On-line el 23 de noviembre de 2019

### Palabras clave:

Chikungunya

Artropatía por chikungunya

Calidad de vida

Factor reumatoide

## RESUMEN

**Introducción:** La artropatía por virus de chikungunya (CHIKV) es una complicación frecuente secundaria a la infección inicial por este virus con un alto riesgo de progresión a secuelas funcionales y de calidad de vida.

**Objetivo:** Identificar las características clínicas, inmunológicas, de discapacidad funcional y de deterioro de la calidad de vida en una muestra de pacientes colombianos con artropatía crónica por CHIKV.

**Métodos:** Se evaluó un grupo de 94 pacientes en una ciudad colombiana durante la epidemia por CHIKV en el periodo 2014-2015.

**Resultados:** En los 94 pacientes la edad media fue de 57 años, siendo el 76% mujeres y el 100% de la población afectada perteneció 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. Se identificó positividad para factor reumatoide en el 1,06%, anticuerpos anticitrulina en el 0%, niveles detectables de IL-6 en el 64,9% y de IL-17 en el 7,45% de los pacientes. La severidad de la actividad articular se exploró con la escala DAS28, identificando un 55,3% con actividad moderada, un 40,4% actividad leve y un 4,2% con actividad alta. El HAQ-DI identificó un compromiso funcional moderado en el 45,7%, con puntaje medio de 1,02. La calidad de vida medida con la escala SF-36 mostró que todos los dominios evaluados fueron afectados con mayor compromiso de los dominios dolor, rol físico y rol emocional.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jorgeabella477@hotmail.com](mailto:jorgeabella477@hotmail.com) (J. Abella).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2019.10.003>

0121-8123/© 2019 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Conclusiones:** En los pacientes afectados por artropatía crónica por CHIKV se observó artralgias, artritis, deterioro funcional y de la calidad de vida en la mayoría de la población estudiada, por lo que es necesario adoptar medidas terapéuticas en todos estos niveles para una intervención adecuada en esta patología.

© 2019 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Clinical and immunological features of post-chikungunya chronic arthritis and its effect on functional ability and quality of life in a cohort of Colombian patients

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Chikungunya  
Chikungunya arthropathy  
Quality of life  
Rheumatoid factor

**Introduction:** Post-chikungunya chronic arthritis is a common complication of the acute infection caused by this virus, with high risk of functional and quality of life sequelae.

**Objective:** To identify the clinical, immunological, functional disability, and quality of life sequelae in a sample of Colombian patients with chronic arthropathy due to chikungunya virus (CHIKV).

**Methods:** A group of 94 patients was evaluated in a Colombian city during the CHIKV epidemic in the period 2014-2015

**Results:** The mean age of the patients was 57 years, with 76% women, and 100% were from a low socioeconomic level. The joint disease was symmetric, with arthritis in 30%, and mostly in small and large joints of the upper limbs. Rheumatoid factor was positive in 1.06% and anti-citrulline antibodies in 0%. There were detectable levels of IL6 in 64.9%, and IL 17 in 7.45% of patients. The severity of disease activity was determined using the DAS28 score, identifying 55.3% with moderate activity, 40.4% mild activity, and 4.2% with high activity. The HAQ-DI identified a moderate functional limitation in 45.7%, with a mean score of 1.02. The quality of life measured with the SF-36 scale showed that each domain evaluated were affected with greater compromise in pain, physical, and emotional role domains.

**Conclusions:** In patients with post-chikungunya chronic arthritis, joint disease, functional, and quality of life sequelae were observed in the majority of the studied group. Treatment in the physical, mental, and functional spheres is necessary to achieve an adequate intervention in this disease.

© 2019 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La infección por el virus de chikungunya (CHIKV) produce un cuadro febril agudo exantemático de corta duración, con un impacto limitado en la mortalidad, sin embargo, con importantes secuelas en gran parte de los individuos afectados por el compromiso articular a corto y mediano plazos<sup>1</sup>.

De acuerdo con estimaciones de la Organización Panamericana de la Salud, para el 2016 se reportaron 351.334 casos sospechosos y 152.769 casos confirmados, con una tasa de incidencia global de 50,51 casos por cada 1.000 habitantes y 172 fallecidos en toda la región de las Américas<sup>2</sup>. Dentro de las complicaciones de la infección se encuentra la artropatía crónica por CHIKV definida como la persistencia de artritis o artralgia por más de 3 meses en un paciente con infección confirmada por clínica o por laboratorio<sup>3,4</sup>. La artropatía crónica por CHIKV es informada frecuentemente por las distintas series a escala mundial, con reportes de hasta un 78% a los 2 años del episodio de infección aguda<sup>5-7</sup>. Este compromiso

articular que afecta a individuos de todas las edades, sin embargo, con tendencia a peor pronóstico a mayor edad, ha demostrado generar un impacto negativo en la calidad de vida, en la funcionalidad y en la esfera psicológica medido por escalas genéricas como el 36-item Short-Form Health Survey questionnaire (SF-36) y el General Health Questionnaire (GHQ-12)<sup>7</sup>.

Otro aspecto de la enfermedad aún en estudio es el perfil inmunológico, identificándose ciertas moléculas predictoras de riesgo de cronicidad, como los altos títulos de factor de necrosis tumoral alfa, interleucina (IL)-8, IL-6 e IL-12<sup>8-10</sup> en la fase aguda, y en la fase crónica la persistencia de niveles elevados IL-6, IL-17, IL-1B, IL-8, proteína quimioatrayente de monocitos<sup>11-12</sup>, sugiriendo vías de interacción entre la respuesta inmunológica inicial innata y la posterior respuesta adaptativa vía Th17 como mediadores del proceso de cronicidad. Todos estos procesos asociados al riesgo de generar erosiones plantean la posibilidad de la medición del factor reumatoide y de los anticuerpos antipeptido cíclico citrulinado como potenciales biomarcadores de severidad.

En Colombia, el pico de la epidemia se identificó entre los años 2014 y 2015, con un reporte de 19.566 casos acumulados al finalizar el 2016<sup>13</sup> y 1.110 casos a la semana epidemiológica 50 en el 2017<sup>14</sup>, indicando un gran volumen de población en riesgo de presentar artropatía por CHIKV y sus secuelas funcionales. Es importante describir las características clínicas de la enfermedad en nuestra población e identificar predictores de pronóstico y poder generar directrices terapéuticas no solamente en el ámbito farmacológico, sino también en los campos de rehabilitación y de soporte social. El objetivo de nuestro estudio fue describir las características clínicas, la presencia de seropositividad para factor reumatoide, anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado y los niveles de IL-6 e IL-17 como potenciales marcadores de cronicidad. También se midieron la discapacidad funcional y la afectación de la calidad de vida mediante escalas genéricas en una muestra de pacientes colombianos con artropatía crónica por CHIKV.

## Materiales y métodos

Es un estudio con diseño observacional, transversal, con una muestra poblacional procedente de la ciudad y cabecera municipal del municipio de San Juan de Nepomuceno, Bolívar (Colombia), durante los meses de junio y julio del año 2015. Se consideró criterio de inclusión edad de 18 años o mayor, el cumplimiento de la definición de caso sospechoso o confirmado por clínica para infección por CHIKV y la presencia de síntomas articulares por más de 3 meses de duración, y como criterios de exclusión, el diagnóstico previo o sospecha clínica de enfermedades osteoarticulares inflamatorias o no inflamatorias de base y la sospecha o el diagnóstico clínico o de laboratorio de infección por otros virus artrítogénicos. La muestra se basó en pacientes captados de casos hospitalarios y comunitarios, que cumplieron los criterios de inclusión y aceptaron participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado. A los participantes se les realizó toma de muestra de sangre venosa que se refrigeró a  $-70^{\circ}\text{C}$  para transporte y posterior estudio bioquímico. A cada participante, luego de la toma de la muestra, se le diligenciaron las escalas HAQ-DI, SF-36, DAS28 (examen osteoarticular realizado por un residente de reumatología), dada su estandarización y validación como herramientas para la evaluación de la severidad del grado de funcionalidad, calidad de vida y de actividad articular, respectivamente. Se realizó una encuesta para la toma de información clínica y sociodemográfica. Se procedió a realizar el procesamiento de las muestras en un laboratorio de referencia de la ciudad de Bogotá (Colombia) para la determinación de niveles de proteína C reactiva (PCR: turbidimetría, Spin react turbilatex, SPINREACT), factor reumatoide (FR: turbidimetría, Spin react turbilatex, SPINREACT), anticuerpos contra el péptido cíclico citrulinado (QUANTA LITE CCP3 IgG EIA, INOVA), IgG Chikungunya Virus (Human Anti-Chikungunya Virus IgG ELISA Kit, Abcam), IL-6 (Thermo Scientific<sup>TM</sup> Pierce<sup>TM</sup> Human IL-6 ELISA Kits, Thermo Fisher Scientific) e IL-17 (Thermo Scientific<sup>TM</sup> Pierce<sup>TM</sup> Human IL-17 ELISA Kits, casa comercial Thermo Fisher Scientific). El protocolo se sometió al comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia dando su aprobación para el desarrollo del mismo. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado para

el ingreso al estudio. El estudio cumple con los requisitos para la investigación en humanos según la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia y que son acordes con las normas y estándares éticos en investigación en humanos de la Declaración de Helsinki de 1964.

### Se tuvieron en cuenta las siguientes definiciones<sup>4</sup>:

- *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 antichikungunya o aumento de 4 veces en el título de anticuerpos específicos IgG para CHIKV en muestras pareadas con diferencia de 15 días entre la toma de ellas.

## Análisis estadístico

Toda la información de cada variable recopilada en los formularios de recolección de datos fue codificada y transcrita en una base de datos del programa Excel 2010 (Microsoft office para Windows 10) para su posterior exportación y análisis en el paquete estadístico STATA 13 (Statacorp. 1985). Se verificó la información obtenida con el fin de eliminar errores en la información, evitar duplicados, errores de digitación o valores extremos. Para la descripción de las variables cuantitativas se utilizaron estadísticos de resumen de medidas de tendencia central según su distribución estadística. Para el caso de variables cualitativas se emplearon frecuencias absolutas y porcentajes. Los datos serán presentados mediante tablas y gráficos.

## Resultados

Inicialmente, se identificaron 1.850 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 pacientes (76%) pertenecen al sexo femenino. La edad media del grupo fue de  $57 \pm 14,9$  años, con una duración media de la sintomatología de  $278 \pm 87,8$  días; el 100% presentó 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 perteneció a estrato socioeconómico bajo y con un 45% de la población total sin ningún tipo de escolaridad (tablas 1 y 2).

En el 95% de los casos se documentó fiebre, erupción cutánea, mialgias, cefalea, fatiga, dolor abdominal y náuseas/emesis, lumbalgia en el 63,4% y en menos del 50% se identificaron conjuntivitis y adenopatías. Se identificó

**Tabla 1 – Características demográficas de la población con artropatía por CHIKV, San Juan Nepomuceno, Bolívar, Colombia, 2015**

Características de los pacientes	n = 94
Edad (años), media (±DE)	57 (±14,99)
Peso (kg), media (±DE)	70,5 (±12,87)
Índice de masa corporal, media (±DE)	26,8 (±4,17)
Sexo (%)	
Mujeres	76
Hombres	24
Nivel educativo (%)	
Ninguno	45,7
Primaria	34
Secundaria	14,9
Universitario pregrado	4,3
Universitario con posgrado:	1
Tabaquismo (%)	
Sí, actual	7,5
Exfumador	27,7
No	64,9

DE: desviación estándar.

Fuente: investigación de campo, grupo investigador.

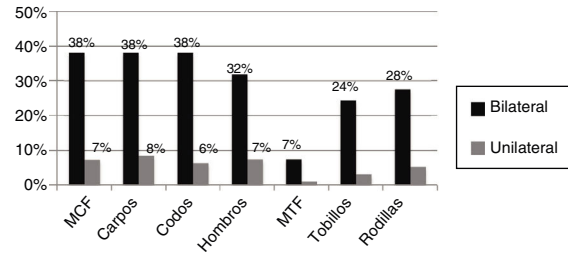
**Tabla 2 – Características clínicas de la población con artropatía por CHIKV, San Juan Nepomuceno, Bolívar, Colombia, 2015**

Características de los pacientes	n = 94
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
Náuseas/emesis	97,9
Conjuntivitis	31,9
Adenopatías	41,5
Lumbalgia	63,8
Tiempo de evolución en días, media ± DE	278 ± 87,84)
Requerimiento de hospitalización al inicio del cuadro (%)	
Sí	11,7
No	88,3
Pacientes con articulaciones inflamadas al examen físico (%)	
Sí	29,8
No	70,2
Número de articulaciones inflamadas, media (±DE)	2,21 (±1,26)
Número de articulaciones dolorosas subjetivo, media (±DE)	4,46 (±3,10)
Valor de la escala visual análoga del estado global del paciente (0-10), media (±DE)	5,85 (±2,53)

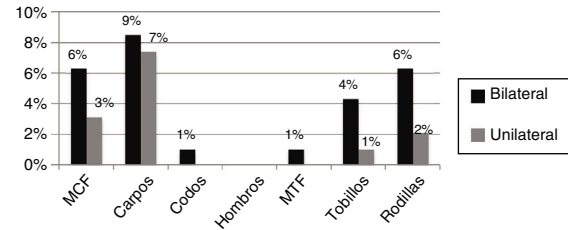
DE: desviación estándar.

Fuente: investigación de campo, grupo investigador.

sinovitis, en el momento de la evaluación, en el 29,8%, con una media de 2,21 ± 1,26 articulaciones inflamadas. La distribución articular se representa en las figuras 1 y 2, identificándose un cuadro predominantemente simétrico, comprometiendo articulaciones grandes y pequeñas de miembros superiores, rodillas y tobillos.



**Figura 1 – Distribución de articulaciones dolorosas, San Juan Nepomuceno, Bolívar, Colombia, 2015.**



**Figura 2 – Distribución de articulaciones inflamadas detectadas por examen físico, San Juan Nepomuceno, Bolívar, Colombia 2015.**

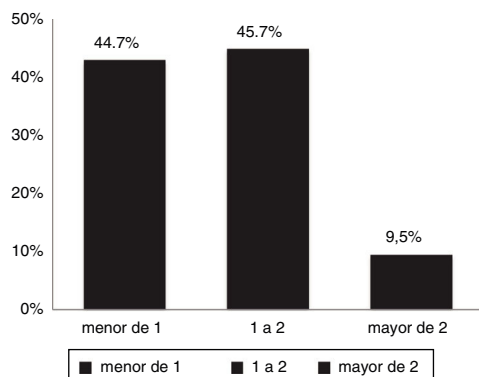
**Tabla 3 – Escalas de actividad (DAS28), funcionales (HAQ-DI) y de calidad de vida (SF-36), San Juan Nepomuceno, Bolívar, 2015**

Características de los pacientes	n = 94
SF-36, media (±DE)	
Funcionamiento físico	54,2 (±31,4)
Rol físico	24,7 (±41,4)
Rol emocional	25,2 (±42,8)
Energía/fatiga	53,1 (±22,2)
Bienestar emocional	61,9 (±21,7)
Funcionamiento social	63,7 (±27,1)
Dolor	48,6 (±21,5)
Salud general	54,0 (±19,1)
DAS 28 (PCR)	
Valor numérico, media (±DE)	3,07 (±0,79)
% de pacientes con baja actividad	40,4
% de pacientes con moderada actividad	55,3
% de pacientes con alta actividad	4,2
HAQ-DI, media (±DE)	1,01 (±0,60)

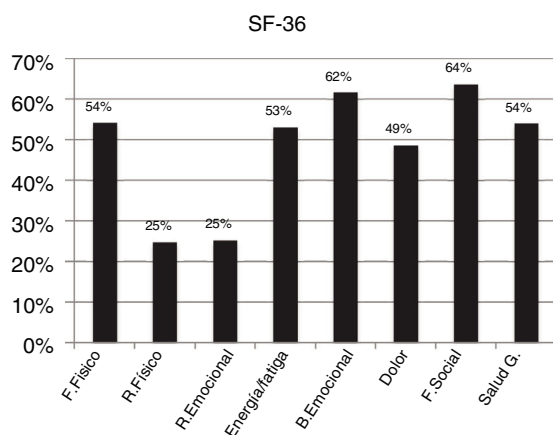
DE: desviación estándar.

Fuente: investigación de campo, grupo investigador.

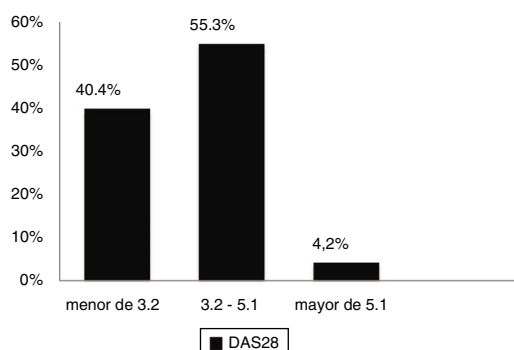
En la escala de actividad DAS28 se observó que el 40,4% presentó una baja actividad (DAS28 < 3,2), el 55,3% moderada (DAS28 3,2-≥ 5,1) y solo el 4,2% (4 pacientes) alta (DAS28 > 5,1). En la escala funcional HAQ-DI, el 44,7% presentó compromiso leve (puntaje menor de 1), 45,7% moderado (puntaje entre 1 y <2) y el 9,5% severo (puntaje de 2 o mayor). En la escala genérica de calidad de vida SF-36 se identificó mayor compromiso del rol físico, emocional y dolor (porcentajes menores al 50%); sin embargo, todos los dominios de esta prueba fueron afectados y ninguno logró una puntuación mayor al 65% (tabla 3 y figuras 3-5).



**Figura 3 – Distribución de puntajes en escala HAQ-DI, San Juan Nepomuceno, Bolívar, Colombia 2015.**



**Figura 4 – Severidad del compromiso en la escala SF-36, San Juan Nepomuceno, Bolívar, Colombia, 2015.**



**Figura 5 – Severidad de la actividad articular por escala DAS28, San Juan Nepomuceno, Bolívar, Colombia, 2015.**

Inmunológicamente, se identificó que el 100% de los participantes presentó niveles detectables de IgG para CHIKV. La positividad para FR solo se identificó en un paciente (1,06%) y ninguno reportó positividad para anti-CCP. Los niveles medios de PCR fueron de  $4,42 \pm 7,10$  mg/l. Del total de pacientes, el 64,9% presentó niveles detectables de IL-6, con un valor medio de  $4,51 \pm 6,09$  pg/ml en la población total y el 7,45% de la población total presentó niveles detectables de IL-17, con un valor medio de  $1,51 \pm 9,39$  pg/ml. En el grupo de pacientes con artritis, los niveles de IL-6 fueron de  $7,93 \pm 6,16$  pg/ml y en el grupo

**Tabla 4 – Características inmunológicas de la población con artropatía por CHIKV, San Juan Nepomuceno, Bolívar, Colombia, 2015**

Características de los pacientes	n = 94
<b>PCR mg/l, media <math>\pm</math> DE</b>	
Población completa	$4,42 \pm 7,1$
Población con artritis	$5,92 \pm 9,47$
Población sin artritis	$3,78 \pm 5,79$
Población con baja actividad por DAS28	$2,0 \pm 2,48$
Población con moderada actividad por DAS28	$5,78 \pm 8,88$
Población con alta actividad por DAS28	$9,75 \pm 1,89$
Pacientes positivos a anti-CCP U/ml (%)	0
Pacientes positivos a factor reumatoide U/ml (%)	1
Pacientes positivos a IgG CHIKV (%)	100
<b>Niveles de IL-6 pg/m, media <math>\pm</math> DE</b>	
Población completa	$4,51 \pm 6,09$
Población con artritis	$7,93 \pm 6,16$
Población sin artritis	$6,43 \pm 6,47$
% de pacientes con niveles detectables	64,9
<b>Niveles de IL-17 pg/ml, media <math>\pm</math> DE</b>	
Población completa	$1,51 \pm 9,39$
Población con artritis	$10 \pm 13,57$
Población sin artritis	$30 \pm 38,44$
% de pacientes con niveles detectables	7,4
<b>Niveles de IL-6 de acuerdo con DAS28 (PCR) pg/ml, media <math>\pm</math> DE</b>	
Baja actividad por DAS28	$4,14 \pm 5,93$
Moderada actividad por DAS28	$4,61 \pm 6,40$
Alta actividad por DAS28	$6,82 \pm 3,48$
<b>Niveles de IL-17 de acuerdo con DAS28 (PCR) pg/m, media <math>\pm</math> DE</b>	
Baja actividad por DAS28	0
Moderada y alta actividad por DAS28	$20,28 \pm 30,39$

DE: desviación estándar.  
Fuente: investigación de campo, grupo investigador.

sin presencia de artritis los niveles de IL-6 fueron de  $6,43 \pm 6,47$  pg/ml. Los niveles medios de IL-17 en el grupo con artritis fueron de  $10 \pm 13,57$  pg/ml y en el grupo sin artritis fue de  $30 \pm 38,44$  pg/ml. En la discriminación de valores de IL-6 de acuerdo con el grado de actividad de la enfermedad estadiada por la escala DAS28, se identificó en el rango de actividad leve ( $< 3,2$ ) un valor medio de IL-6 de  $4,14 \pm 5,93$  pg/ml, en el rango de actividad moderada (3,2-5,1) de  $4,61 \pm 6,40$  pg/ml y en el rango de alta actividad ( $> 5,1$ ) de  $6,82 \pm 3,48$  pg/ml. En el caso de la IL-17, dado que 7 pacientes presentaron niveles detectables (6 de ellos en el grupo de actividad moderada, uno 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  $20,28 \pm 30,39$  pg/ml (tablas 3 y 4).

## Discusión

Es notoria la variabilidad en el comportamiento clínico de los pacientes que desarrollan manifestaciones articulares crónicas por CHIKV; algunos estudios, como el de Chopra et al.<sup>15</sup> en India en el 2012, reportan tan solo un 4% de persistencia sintomática a un año; sin embargo, otros hasta un 60-75%



de acuerdo con cohortes francesas de las islas Reunión en el año 2013<sup>16,17</sup>. Se observa así una importante heterogeneidad del compromiso articular a través de la geografía y posiblemente del fenotipo de la enfermedad. El diseño de este 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 CHIKV en la población latina. En nuestro escenario, los síntomas clínicos persistieron alrededor de 9 meses luego del cuadro agudo, aproximadamente 2/3 de la población pertenece al sexo femenino, al igual que lo reportado por otros autores<sup>5,16,18,19</sup>, sugiriendo algún tipo de susceptibilidad en las mujeres. La población identificada perteneció principalmente a estratos socioeconómicos bajos, con poca o nula escolaridad en su mayoría, posiblemente reflejando algún tipo de sesgo de selección; sin embargo, no se descarta que dicha población tenga mayor riesgo de adquirir la enfermedad por el desconocimiento sobre los cuidados de depósitos de agua para el consumo, dada la asociación de esta variable y la replicación del vector<sup>14</sup>.

Es importante mencionar que el compromiso articular predominante fue simétrico con sinovitis, alrededor del 30% de los casos, similar al encontrado en otras series de casos que también reportan sinovitis entre el 20 y el 65%<sup>5,20,21</sup>, y presencia de dolor de características inflamatorias independiente de la presencia de inflamación articular hasta en el 70% de los pacientes afectados<sup>6</sup>. La literatura internacional reporta frecuencias variables de positividad para FR y anti-CCP, encontrándose positividad para FR en entre el 12 y el 43% en India<sup>22</sup>, y del 30 al 50% para FR/anti-CCP de acuerdo con series de casos francesas<sup>19,23</sup>, posiblemente reflejando en algunos de estos grupos un perfil clínico más severo y con mayor riesgo de erosiones. Estudios previos en población colombiana reportan un 4,2%<sup>24</sup> de seropositividad para estos anticuerpos, siendo similar a lo encontrado por Manimunda et al.<sup>20</sup> también en India y Schilte et al.<sup>17</sup> en Francia, pudiendo esto reflejar distintos criterios de selección a través de los estudios; en algunos pudo 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 podría indicar un fenotipo menos agresivo con menor riesgo de progresión a enfermedad erosiva a largo plazo, requiriéndose estudios longitudinales y de seguimiento en estas poblaciones para aclarar esta hipótesis. De igual manera, el hecho de identificar una baja prevalencia de elevación de niveles de IL-17 apoya un perfil clínico menos severo y posiblemente con un mejor pronóstico a largo plazo o la posible selección de pacientes en una fase relativamente temprana (en el primer año de la enfermedad) en la que posiblemente aún no se ha inducido una diferenciación hacia la línea Th17, como es identificado en otros tipos de artritis inflamatorias.

En el perfil de citocinas, en nuestra población fue significativo el porcentaje de pacientes con niveles detectables de IL-6, encontrándose en el 65%, siendo cercano a los datos reportados por Jaller et al.<sup>24</sup> en población también colombiana, con un 95% de positividad para este marcador. Por otro lado, los niveles de IL-17 en nuestro estudio solo fueron detectables en el 7,4%. Esto apoya el papel significativo de la IL-6 en el mecanismo fisiopatológico de persistencia del proceso inflamatorio

articular, sin poderse descartar otros efectos sistémicos. Una limitación de nuestro trabajo fue la evaluación transversal de los pacientes, lo que limitó la posibilidad de evaluar a largo plazo el perfil de estas citocinas y su posible evolución en el tiempo.

La artropatía por CHIKV ha demostrado de forma importante generar un compromiso funcional, emocional y de calidad de vida en las distintas poblaciones afectadas<sup>7,19,20</sup>, con estimaciones del impacto económico en las islas Reunión entre los años 2005 y 2006 de 34 millones de euros anuales<sup>17</sup>. Nuestra población evidenció el mismo patrón reportado, con un compromiso significativo de la calidad de vida relacionada con la salud, con mayor deterioro en los dominios dolor, rol físico y rol emocional, sin embargo, con compromiso general de todos los aspectos evaluados por la escala SF-36. En la evaluación de la capacidad funcional, la escala genérica HAQ-DI<sup>25</sup> identificó en nuestra población un grado moderado de compromiso funcional cercano a la mitad de la población y un compromiso severo definido como un puntaje de HAQ-DI entre 2 a 3 casi en el 10% de los pacientes, permitiendo inferir que el grado de limitación funcional en esta población, la mayoría en edad productiva, generó 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 podría ser afectado, siendo fundamental la realización de estudios prospectivos a largo plazo que evalúen el impacto de la enfermedad en las esferas laborales, sociales y psicológicas.

Las limitaciones de nuestro estudio radicarón en su carácter transversal, que no permitió el seguimiento temporal de estos pacientes para la realización de evaluaciones prospectivas de marcadores de riesgo de erosión (FR y anti-CCP) y el hecho que nuestra población presentaba un curso clínico relativamente temprano comparado con otros estudios que involucraron poblaciones con pacientes con 1 y 3 años de evolución sintomática.

Como conclusión, nuestro estudio evidenció el significativo compromiso funcional y de la calidad de vida en los afectados con casi un tercio de pacientes con presencia de artritis en los primeros 9 meses posteriores a la infección aguda y más del 60% con niveles detectables de IL-6 como posible marcador inmunológico de cronicidad, sin embargo, con una baja seropositividad para factor reumatoide y anti-CCP. Se requieren estudios prospectivos de seguimiento a estas poblaciones para vigilar el comportamiento clínico, funcional, de marcadores serológicos de severidad y dado el importante compromiso de la calidad de vida es importante adoptar medidas terapéuticas tanto a nivel farmacológico como del entorno social y funcional en este grupo poblacional.

---

## Financiación

El presente trabajo tuvo la financiación de:

1. Asociación Colombiana de Reumatología mediante convocatoria pública del año 2016.
2. Convocatoria nacional de proyectos para el fortalecimiento de la investigación, creación e innovación de la

Universidad Nacional de Colombia 2016-2018, código Hermes 35925, Código Quipu: 202010026761.

## Conflicto de Intereses

Ninguno.

## Agradecimientos

Dr. Carlos Saavedra, médico internista, infectólogo, MSc en epidemiología clínica. Departamento de Medicina Interna. Universidad Nacional de Colombia.

## BIBLIOGRAFÍA

- Al-Araimi T, Mittoo S. Chikungunya. *Ann Intern Med*. 2015;162:531-2.
- Organización Mundial de la Salud. Número de casos reportados de chikungunya en países o territorios de las Américas 2013-2016. OMS/OPS. 2016.
- Mejía C-R, López-Vélez R. Alfavirus tropicales artritogénicos. *Reumatol Clín*. 2017;14:97-105.
- Instituto Nacional de Salud. Lineamientos de la vigilancia en salud pública, entomología y de laboratorio en transmisión autóctona del virus chikungunya en Colombia fase II. 2014:1-12.
- 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;89:440-7.
- 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;47:469-75.
- 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;51:1315-22.
- 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).
- Chirathaworn C, Poovorawan Y, Lertmaharit S, Wuttirattanakowit N. Cytokine levels in patients with chikungunya virus infection [Internet]. *Asian Pac J Trop Med*. 2013;6:631-4, [http://dx.doi.org/10.1016/S1995-7645\(13\)60108-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1995-7645(13)60108-X).
- Ng LFP, Chow A, Sun YJ, Kwek DJC, Lim PL, Dimatac F, et al. IL-1B IL-6, and RANTES as biomarkers of Chikungunya severity. *PLoS One*. 2009;4:1-8.
- 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;56:134-8.
- Chaitanya 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;24:265-71.
- Instituto Nacional de Salud de Colombia. Boletín Epidemiológico Número 52 de 2016-Colombia. Boletín Epidemiológico Sem. 2016;52:50-2.
- Instituto Nacional de Salud de Colombia. Boletín Epidemiológico Número 52 de 2016-Colombia. Boletín Epidemiológico Sem. 2016;52:95-8.
- Chopra A, Anuradha V, Chorpade R, Saluja M. Acute Chikungunya and persistent musculoskeletal pain following the 2006 Indian epidemic: A 2-year prospective rural community study. *Epidemiol Infect*. 2012;140:842-50.
- 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 [Internet]. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R9. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3672753&tool=pmcentrez&rendertype=Abstract>.
- Schilte C, Staikovskiy 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*. 2013;7:e2137.
- 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;65:1306-12.
- 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:e0003603.
- Manimunda SP, Vijayachari P, Uppoor R, Sugunan AP, Singh SS, Rai SK, et al. Clinical progression of chikungunya fever during acute and chronic arthritic stages and the changes in joint morphology as revealed by imaging. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010;104:392-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2010.01.011>.
- 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;15:249, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-15-249>.
- Chopra A, Anuradha V, Lagoo-Joshi V, Kunjir V, Salvi S, Saluja M. Chikungunya virus aches and pains: An emerging challenge. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2921-2.
- 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;76:654-7.
- Jaller J, Segura A, Vidal J, Parody A, Jaller R, Caballero D, et al. Respuesta Inmunitaria de una población caribe colombiano infectada con virus chikungunya. *Rev Colomb Reumatol*. 2016;23:85-91.
- Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1, <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-1-20>.