Impacto del compromiso articular por medidas de resultado en reumatología, según género y edad en pacientes con artritis por chikungunya en la población del Atlántico.

JENNIFER CAROLINA MARTINEZ ZAPATA
YERLENIS GALVIS CRESPO
ALBERTO DAVID CABANA JIMENEZ

POSGRADO DE MEDICINA INTERNA
UNIVERSIDAD SIMÓN BOLÍVAR
BARRAQUILLA (ATLÁNTICO), COLOMBIA
2020

JENNIFER CAROLINA MARINEZ ZAPATA
YERLENIS GALVIS CRESPO
ALBERTO DAVID CABANA JIMENEZ

Trabajo de Investigación requisito para optar al título de:

Especialista en Medicina Interna

Tutor Metodológico:

Andrés Ángelo Cadena Bonfanti

Coordinador Posgrado Medicina Interna

POSGRADO DE MEDICINA INTERNA

UNIVERSIDAD SIMÓN BOLÍVAR

BARRAQUILLA (ATLÁNTICO), COLOMBIA

2020

Dedicatoria

A Dios quien con su bendición llena siempre nuestras vidas, y la de todas nuestras familias por estar siempre presentes.

A nuestros padres por haber sido el apoyo a lo largo de toda la carrera universitaria y a lo largo de nuestras vidas.

A todas las personas especiales que nos acompañaron en esta etapa, aportando a la formación tanto profesional y como ser humano, a nuestros compañeros de promoción y docentes que nos acompañaron en este largo camino y que aportaron a la formación profesional.

Agradecimientos

Agradecer en estas líneas la ayuda que muchas personas y colegas nos han prestado durante el proceso de investigación y redacción de este trabajo. En primer lugar, quisiéramos agradecer a nuestros padres que nos han ayudado y apoyado en todo el producto, al Dr. Andrés Ángelo Cadena Bonfanti, por haber orientado en todos los momentos que necesitamos sus consejos. También queremos agradecer a la Universidad Simón Bolívar y a los directivos y colaboradores de la Clínica de Costa.

Resumen

Objetivo: Evaluar el compromiso articular por medidas de resultado en reumatología, según género y edad en pacientes con artritis por chikungunya en la población del atlántico.

Métodos: Estudio de caso-control, diseño observacional analítico, de pacientes con CHIKV de nuestra cohorte con artritis (n=60) y controles sin artritis (n=60). Con seguimiento a los pacientes con artritis durante un año. Los pacientes con artritis por CHIKV tendrán una visita del estudio cada 4 meses (3 puntos de tiempo) las exacerbaciones de la enfermedad serán determinados por las Medidas de Resultados en Reumatología (OMERACT) Cuestionario de “Aumento de severidad de artritis”. Los controles se evaluarán en un único punto de tiempo.

Resultados: En la primera fase del estudio muestran en el grupo de casos la distribución de frecuencia entre las variables de género y grupo etario, predomino el G2 en hombres con un 60% y en mujeres del 53,33%; en el G3 las mujeres representan un 33,33% respecto al 13,33% en los hombres; para el G1 los hombres representan el 26,66%y las mujeres un 13,33%.
En el grupo de controles el grupo etario predominante fue el G3 en mujeres con un 20% y en hombres 0%; en los G1 y G2, el porcentaje para hombres del 6,66% contraste con el 0%. El compromiso articular múltiple afecta entre 70-100% de los pacientes; suele ser simétrico y afecta pequeñas articulaciones de manos y pies, aunque ocasionalmente ataca grandes articulaciones.

Conclusiones: La infección por virus de CHIKV puede generar en individuos predispuestos un cuadro de artropatía crónico 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 porcentaje en el sexo masculino, pero con 2/3 de

la población estudiada del sexo femenino. La mayor parte de los participantes mostraron un gran componente de tipo dolor poliarticular de forma persistente por lo que se considera importante realizar un seguimiento de la evolución clínica y del perfil inmunitario

Palabras Clave: Interleucina-2, artritis recurrente, chikungunya.

Abstract

Objective:
To assess joint involvement by rheumatology outcome measures, according to gender and age in patients with chikungunya arthritis in the Atlantic population ".

Methods: Case-control study, analytical observational design, of CHIKV patients from our cohort with arthritis (n = 60) and controls without arthritis (n = 60). Follow-up with arthritis patients for one year. Patients with CHIKV arthritis will have a study visit every 4 months (3 time points). Exacerbations of the disease will be determined by the Rheumatology Outcomes Measurements (OMERACT) "Increased Arthritis Severity" Questionnaire. Controls will be evaluated at a single point in time.

Results: In the first phase of the study, the frequency distribution between the variables of gender and age group was shown in the group of cases, G2 predominated in men with 60% and in women with 53.33%; in G3, women represent 33.33% compared to 13.33% in men; for G1, men represent 26.66% and women 13.33%.

Conclusions: In predisposed individuals, CHIKV virus infection can generate a chronic arthropathy picture that is not very well characterized in the long term with important functional consequences. In our population, as in the data reported worldwide, there is a commitment of individuals in an average age with a higher percentage in the male sex, but with 2/3 of the studied population of the female sex. Most of the participants showed a large component of the polyarticular pain type persistently, which is why it is considered important to monitor the clinical evolution and the immune profile

Key words: Interleukin-2, recurrent arthritis, chikungunya.

Contenido

Pág.

1. **Problema de Investigación** **12**
2. **Objetivos** **18**
3. **Marco Teórico** **19**
4. **Diseño Metodológico** **25**
5. **Resultados y Discusiones** **46**
6. **Conclusiones y Recomendaciones** **52**
7. **Referencias Bibliográficas** **54**

Lista de figuras

Pág.

Figura 1. Los Efectos pleiotrópicos de la interleucina-2 en el control de la autoinmunidad. 13
Figura 2. Mecanismo propuesto de la patógena activa de la artritis CHIKV. 14
Figura 3. Expansión y activación de Treg mediada por IL-2. 20
Figura 4. Cuestionario de siestas de artritis reumatoide. 34
Figura 5. Articulaciones evaluadas en la Puntuación de Actividad de la Enfermedad. 35
Figura 6. Cuestionario de Evaluación de la Salud. 37
Figura 7. Grafica relación grupos caso y controles con variables sociodemográficas (sexo y edad). 43
Figura 8. Grafica distribución de frecuencia por grupo casos y controles con variables sociodemográficas y resultados DAS-28.. 44
Figura 5. Grafica distribución de frecuencia por grupo casos y controles con variables sociodemográficas y resultados OMERACT-FQ 44

Lista de tablas

Pág.

Tabla 1. Tipo de muestreo para grupos casos / controles 27
Tabla 2. Operacionalización de las variables..... 33
Tabla 3. Relación grupos caso y controles con variables sociodemográficas (sexo y edad)..... 46
Tabla 4. Distribución de frecuencia grupos casos y controles con variables sociodemográficas y promediado de resultados de pruebas clínicas. 47

Lista de Anexos

Pág.

Anexo 1. Carta solicitud permiso para investigacion. 56
Anexo 2. Consentimiento informado.. 58
Anexo 3. Formato de evaluación de síntomas crónicos del paciente con chikungunya 2020..... 65
Anexo 4. Formato de informe de caso que incluye la evaluación de síntomas crónicos y IL-2. 67
Anexo 5. Registro de inscripción de participantes. 81
Anexo 6. Encuesta telefónica de seguimiento a pacientes en estudio. 82
Anexo 7. Formulario de cadena de custodia. 88
Anexo 8. Aprobaciones. 89

Introducción

El virus del Chikungunya en la actualidad es considerado un problema de salud pública en el continente americano, dada la gran expansión que ha tenido en los últimos años trayendo consigo miles de personas infectadas por este virus.

La artropatía por CHIKV es una complicación frecuente de la infección inicial por este virus que genera un compromiso articular y de tejidos blandos que genera secuelas funcionales y de calidad de vida en los pacientes. La importancia de la enfermedad radica en dos factores, por un lado, la tasa elevada de ataque de la infección aguda, así 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 (1).

En África, Asia y Sudamérica predominan las infecciones por alfavirus, trasmitidas por picaduras de mosquito, acompañadas frecuentemente de artralgias y en menor medida, de artritis (2), que podemos ver en nuestro medio en viajeros transcontinentales o inmigrantes (3 – 5). Aunque la infección por Chikungunya se está convirtiendo en un problema importante de salud pública en muchos países, no se la considera una enfermedad que amenaza la vida.

Considerando que la respuesta inmunitaria regula el control de la enfermedad, esta dependerá de la situación inmunitaria subyacente en cada paciente, tal como la presencia de un estado reumatológico premórbido (artritis reumatoide) (6 - 8). La respuesta linfocitaria T CD4 + (LTh), se basa en la liberación de interleucinas (IL) específicas. Las células Th1 producen: IL2, interferón gamma (INF), factor de necrosis tumoral (TNF), con características proinflamatorias. Las células Th2, secretan IL4, IL5, IL6 e IL10 y promueven la producción de anticuerpos mediada por los linfocitos B (9, 10).

El presente estudio busca determinar la correlación entre las células Tregs y la artralgia asociada a CHIKV, puede proporcionar una evaluación preclínica de la terapia de dosis baja IL-2 para la artritis CHIKV y perspectivas sobre el uso de esta terapia novedosa para la artritis viral en general.

1. Problema de Investigación

1.1 Planteamiento del Problema

El nombre de Chikungunya deriva del lenguaje Kimakonde y significa “caminar encorvado” (1) refiriéndose a como se ven las personas con artralgias, siendo esta una de las manifestaciones típicas de esta enfermedad (11).

La infección por Chikungunya es una enfermedad transmitida por la picadura del mosquito hembra Aedes aegypti o Aedes albopictus (12), los mismos vectores transmisores del dengue, los cuales tiene hábitos de alimentación diurna, con mayor intensidad en las primeras horas de la mañana y las últimas de la tarde, ubicándose específicamente en zonas o países tropicales y subtropicales (11).

A nivel mundial, esta enfermedad es endémica en Africa, sudeste Asia e india, descrita por primera vez durante brote ocurrido en el sur de Tanzania en 1952(54) y, durante los 50 años siguiente, fue aislada en Africa y Asia, donde causo brotes ocasionales. En 2004 se registró también un brote en Kenia que se propaga a lugares vecinos del océano indico. Debido al desplazamiento de viajero viremicos, el virus se propago a indonesia, maldivias y Tailandia. En 2007 se notificó el primer caso de transmisión local en Europa en un brote localizado en la región nororiental de Italia, en la que se registraron 197 casos. Así, se confirmó que en Europa pueden darse brotes víricos transmitidos por Aedes albopictus. Durante 2010 se continuaron registrando casos en Asia sudoriental y se notificó otro brote en La Reunión, isla situada en el Océano Índico. Los viajeros virémicos importaron de nuevo el virus a Europa, Estados Unidos y Taiwán.

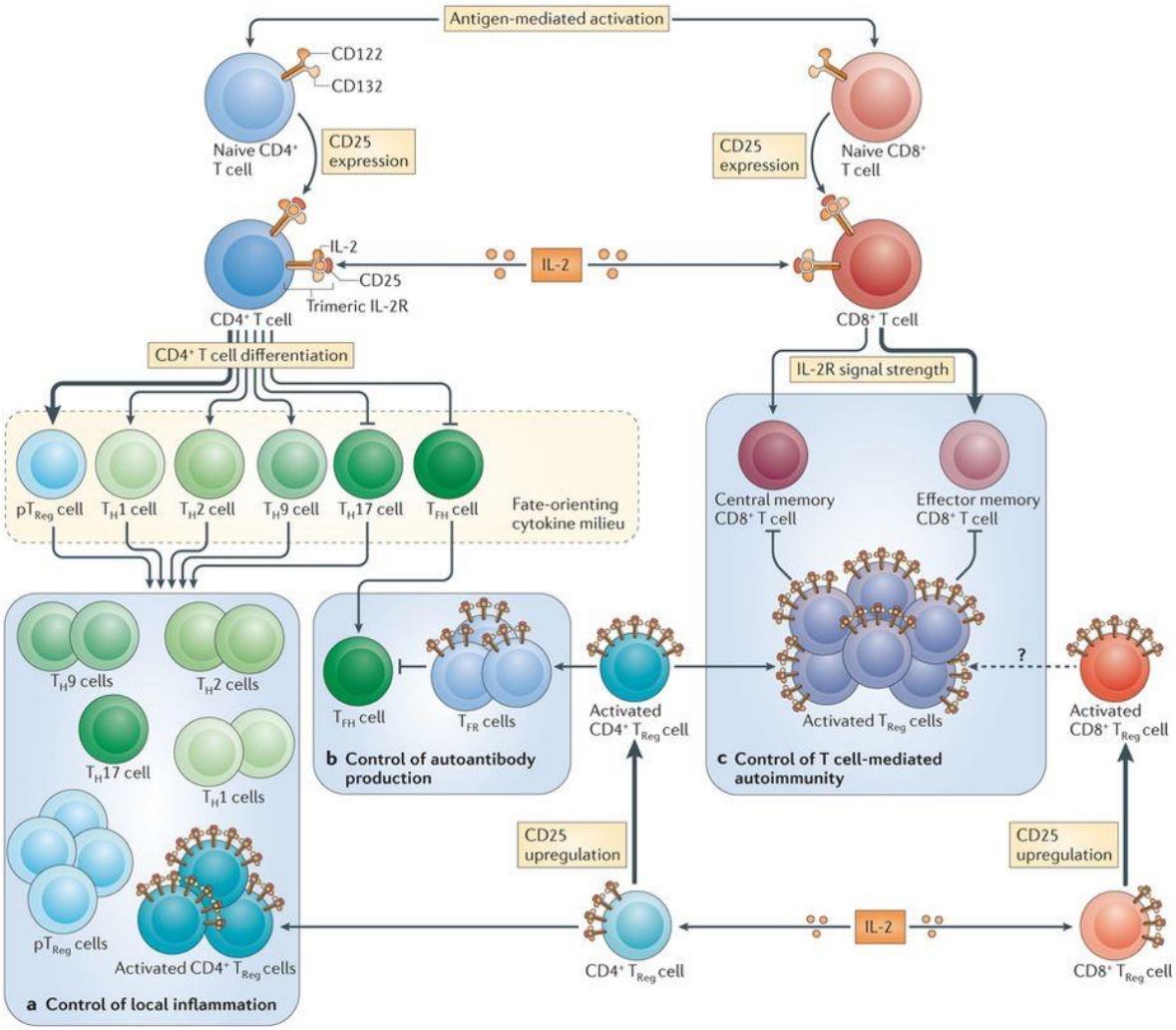
Según cifras de la organización mundial de la salud (OMS) para el año 2016 se reportaron 152.012 casos de chikungunya y 172 muertes confirmadas en el continente americano (13), siendo este brote uno de los más importantes debido a su gran expansión, afectando en la actualidad a más de 40 países de este continente.

Colombia es el tercer país del continente americano con mayor número de casos, según reportes de la Organización Panamericana de la Salud, desde 2014 a 2018, se han notificado al Sistema nacional de vigilancia epidemiológica (Sivigila) 488 996 casos de chikungunya, siendo el 2015 el año con la mayor proporción de casos e incidencia a nivel nacional.

El CHIKV presentó una 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 (14). 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 (15, 16), produciendo estas complicaciones 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.

El virus del chikungunya (CHIKV) es un alfavirus propagado por mosquitos que causa artritis persistente en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes. Actualmente no existe un tratamiento estándar basado en evidencia para la artritis crónica de CHIKV. En la propuesta actual buscamos identificar una diana terapéutica para la artritis recurrente-remitente asociada con la infección por CHIKV. Nuevas terapias basadas en dosis baja de interleucina-2 (IL-2) para las enfermedades autoinmunes han demostrado aumentar las exacerbaciones (Figura 1) y puede que sean útiles en las exacerbaciones de la artritis por CHIKV (Figura 2).

Figura 1. Los Efectos pleiotrópicos de la interleucina-2 en el control de la autoinmunidad.



Fuente: The promise of low-dose interleukin-2 therapy for autoimmune and inflammatory diseases. Nature Reviews Immunology.

Tras la unión y coestimulación del receptor de células T, las células T CD4 + o CD8 + vírgenes de forma transitoria CD25 responden a la interleucina-2 (IL-2) a través del receptor de IL-2 trimérico de alta (IL-2R). El destino de la diferenciación de las células T CD4 + depende del entorno de las citoquinas: IL-12 e IL-18 favorecen la diferenciación de las células T helper 1 (TH1); IL-4 e IL-33 favorecen a las células TH2; el factor de crecimiento transformante (TGFb) y la IL-4 favorecen a las células TH9; TGF, IL-1, IL-6 e IL-23 favorecen a las células TH17; TGF' favorece a las células T reguladoras inducidas periféricamente (pTReg); e IL-6 e IL-21 favorecen a las células ayudantes foliculares T (TFH). Como parte del entorno orientado al destino, la IL-2 favorece la diferenciación de las células TH1, TH2, TH9 y pTReg, e inhibe la diferenciación de las células TH17 y TFH. El destino de la diferenciación de las células T CD4 + y CD8 + está influenciado por la intensidad de la señalización de IL-2, con una mayor intensidad de la que señal favorece la diferenciación en células pTReg y células T de memoria de efectora. Las células TReg expresan de forma constitutiva CD25 y responden vigorosamente a IL-2 regulando al alza CD25 y volviéndose más potentes (activadas) las células supresoras. Algunas de estas células migran a los centros germinales de los donde se conocen como células reguladoras foliculares T (TFR). Todos estos cambios juntos contribuyen a que el equilibrio inmune se incline hacia la regulación en el lugar de la inflamación, especialmente: favorece la diferenciación de las células T CD4 + ingenuas en células pTReg en lugar de células TH17 (parte a); ayudando a controlar la producción de autoanticuerpos favoreciendola diferenciación de las células T_{FR} sobre las células TFH (parte b); y controlar las células T efectoras CD8 + autorreactivas al aumentar el número y la función de las células TReg (parte c). Los mecanismos de la actividad supresora de las células CD8 + TReg in vivo aún no se han determinado.

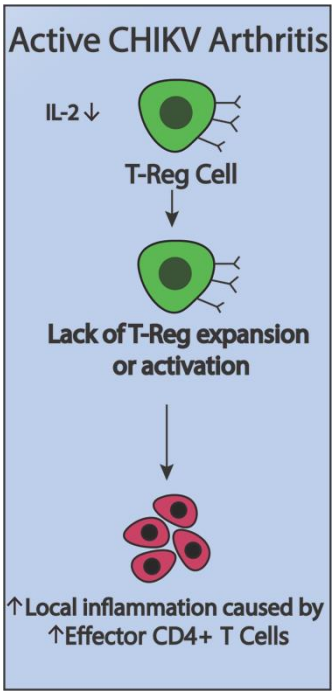


Figura 2. Mecanismo propuesto de la patógena activa de la artritis CHIKV. Proponemos que la artritis CHIKV activa está asociada con deficiencia de IL-2 que media la función de las células Treg lo que resulta en la falta de expansión y activación de Treg permitiendo la inflamación local causada por Teffs que puede ser mejorada por administración de IL-2.

Por lo anteriormente expuesto el objeto principal de esta investigación es entender mejor el papel de IL-2 en las poblaciones de células Treg en la artritis por CHIKV.

La hipótesis central es que la actividad crónica de la artritis CHIKV se asocia con niveles deficientes de Treg mediados por IL-2 y la dosis baja de IL-2 es un potencial terapéutico.

1.2 Justificación

El CHIKV se introdujo en las Américas por primera vez en 2013 causando dos millones de infecciones en más de treinta países (17). El CHIKV causa una artritis debilitante crónica en una cuarta parte de los individuos infectados (18). Los brotes locales de chikungunya ya se han producido en Florida y las Islas Vírgenes Estadounidenses (19). Actualmente no existe un tratamiento estándar basado en evidencia para la artritis crónica de CHIKV. En la propuesta actual, buscamos identificar dianas terapéuticas para la artritis recurrente-remitente asociada con la infección por CHIKV.

Al igual que la artritis reumatoide, la artritis CHIKV crónica se caracteriza en gran medida por los síntomas recurrentes y remitentes (20)4. Se desconocen los mecanismos involucrados en el desarrollo de la artritis crónica por CHIKV y la fisiopatología detrás de las recaídas de los síntomas. Nuestra cohorte colombiana (n=500) de pacientes afectados por CHIKV (18) ofrece una oportunidad única para comprender mejor la inmunología de las llamaradas de artritis CHIKV.

Nuestros datos preliminares sugieren que la alteración de la función reguladora de células T (Treg) puede desempeñar un papel en la patogénesis de la artritis CHIKV. Las Tregs controlan la activación de la respuesta inmune, que es fundamental para equilibrar la activación y la supresión inmunes. Específicamente, las Tregs producen moléculas que suprimen la maduración de las células presentadoras de antígeno (APC) y la activación del efector CD4+ células T (Teff). La falta de Tregs puede predisponer a la artritis al permitir reacciones inflamatorias y autoinmunes desreguladas. La artritis CHIKV se asocia con la infiltración de un gran número de células Teff en el Sinovium (21, 22). De hecho, en los modelos de ratón la presencia de células Teff es obligatoria para el desarrollo de la artritis (21). Curiosamente, una reducción en Tregs se ha

asociado con la artritis crónica por CHIKV, lo que sugiere que el equilibrio entre el desarrollo de Tregs y las células de Teff puede contribuir a las secuencias a largo plazo asociadas a CHIKV (23).

Nuestros datos preliminares de pacientes con artritis CHIKV muestran alteración de las vías génicas implicadas en la función Treg y disminución de la producción de IL-2 (24). Mientras que la terapia de dosis alta IL-2 se asocia con efectos secundarios graves, nuevas terapias de dosis baja de IL-2 son capaces de activar los receptores IL-2 en Tregs que tienen un umbral de activación 20 veces más bajo que los receptores IL-2 que se encuentran en las células Teff, estimulando la expansión y activación de las Treg (25). De hecho, se ha demostrado que las terapias basadas en IL-2 en bajas dosis para la enfermedad autoinmune regulan la Tregs (25 – 27) y pueden ser útiles en las exacerbaciones de artritis por CHIKV.

2. Objetivos

2.1 Objetivo General

Evaluar el compromiso articular por medidas de resultado en reumatología, según género y edad en pacientes con artritis por chikungunya en la población del atlántico

Objetivos específicos

- Determinar intensidad de las exacerbaciones y duración de la inflamación de artritis en pacientes con chikungunya en nuestra cohorte de pacientes en comparación con los controles.

- Estimar funcionalidad por las Medidas de Resultados en Reumatología artritis en pacientes con chikungunya en nuestra cohorte de pacientes en comparación con los controles

3. Marco Teórico

3.1 La interleucina-2 (IL-2) para la artritis por CHIKV.

La artritis por el chikungunya es una condición debilitante responsable de una morbilidad significativa (28) y la pérdida de la productividad económica (28, 29). El virus del chikungunya (CHIKV) es un alfavirus propagado por mosquitos. Se estima que afecta a un millón de personas al año (30) y causa artritis persistente en una cuarta parte de los pacientes (18). El potencial artrítico de CHIKV no es único; otros alfaviruses como Mayaro, Sinbis, Ross River y O'nyong'nyong también causan artritis grave (31). Actualmente no existe un tratamiento estándar basado en la evidencia para la artritis inducida por los alfavirus.

Se necesita una investigación de la patogénesis específica de la artritis crónica por CHIKV para desarrollar tratamientos dirigidos. Nuestros datos preliminares sugieren que la alteración de las poblaciones reguladoras de células T (Treg) puede desempeñar un papel en la patogénesis de la artritis por CHIKV. Las Tregs controlan la activación del efector CD4+ e n las células (Teff) y la falta de Tregs puede predisponer a la artritis. La artritis por CHIKV se asocia con la infiltración de un gran número de células Teff en la sinovia. Curiosamente, una reducción en Tregs se ha asociado con la artritis crónica por CHIKV (23). Además, en los modelos de ratón la presencia de células Teff es obligatoria para el desarrollo de la artritis (21).

A menudo, la proporción de Treg a Teff se establece en la infección inicial, es afectada por factores como la cantidad de antígeno y la duración de la exposición al antígeno. Estos factores impulsan la expansión y diferenciación de las células T. Por ejemplo, en nuestra cohorte colombiana de 500 pacientes CHIKV encontramos que 4 o más días de síntomas virales iniciales era un predictor significativo de dolor articular persistente (18). Esta mayor duración de la exposición al antígeno puede afectar la diferenciación de células T en Teffs frente a Tregs.

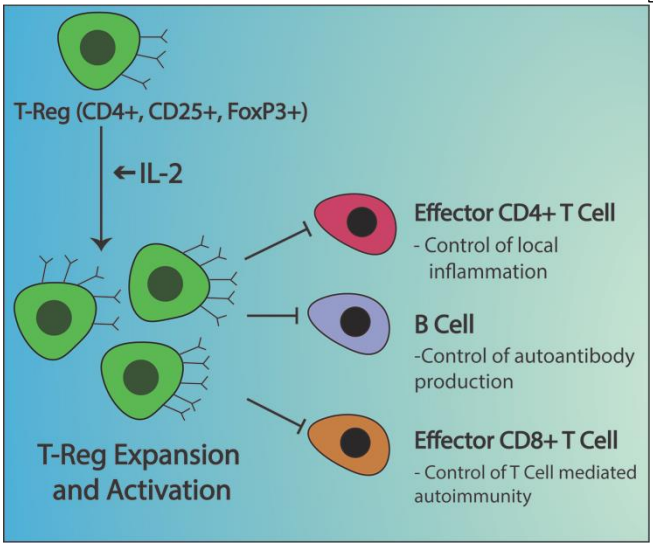
Esto es consistente con los hallazgos de Kulkarni et al. que han demostrado que la frecuencia de las células Treg fue menor en pacientes con artritis chikungunya aguda y crónica que en individuos recuperados y en controles (23). La supresión de las respuestas inmunitarias por Tregs después de la infección viral se cree que limita las últimas etapas de la inmunidad específica del patógeno como un medio de minimizar el daño tisular asociado (32). La artritis por CHIKV puede ser el resultado de respuestas deficientes de las T-reg como resultado de una infección viral temprana grave.

La fisiopatología de las exacerbaciones de la artritis por CHIKV son notables. Después de la infección viral, una fracción de las células T se vuelven a las células de memoria. La relación entre los sesgos de Teff y Treg después de la exposición a antígenos virales puede causar la reactivación y expansión de las poblaciones de células de memoria. En nuestra cohorte de CHIKV, los pacientes con artritis crónica por CHIKV informaron que los desencadenantes más comunes de los brotes de artritis fueron infecciones virales no específicas o ejercicio, cualquiera de los cuales podría causar la activación pasajera de células inflamatorias específicas de CHIKV conllevando a una activación inmune transitoria (33). Una investigación adicional de cómo estos desencadenantes pueden afectar las respuestas de las células T pueden desbloquear posibles vías terapéuticas.

Nuestros datos preliminares de pacientes con artritis por CHIKV muestran alteración de las vías génicas implicadas en la frecuencia de Treg y disminución de la producción de IL-2 (24), una citoquina que estimula la expansión y activación de las Treg (Figura3). En nuestros datos preliminares, utilizamos la secuenciación de metilación del ADN para determinar qué vías génicas se alteran en la artritis por CHIKV con el fin de utilizar un enfoque imparcial para identificar las vías que podrían ser responsables de la patogénesis de la artritis para una evaluación adicional. En esta propuesta, investigaremos más a fondo una vía Treg identificada a partir de nuestros experimentos.

Durante la metilación del ADN, los grupos metilo se unen para alojar ADN en sitios de CpG alterando la transcripción del gen y, por lo tanto, la expresión de proteínas. En la artritis reumatoide, la metilación del ADN de un gen implicado en la diferenciación de la las T-reg, las repeticiones de glicoproteína-A predominantes (GARP), conduce a una disminución de la transcripción genética, la expresión de proteínas y se correlaciona con la gravedad de la artritis (34). Sorprendentemente, nuestros datos preliminares identificaron la metilación alterada del ADN en este mismo gen de los pacientes con artritis por CHIKV en comparación con los controles saludables (q .0.0125; s.0.31).

Figura 3 Expansión y activación de Treg mediada por IL-2. Los marcadores Tregs presentan marcadores CD4+, CD25+ y FoxP3+. En respuesta a IL-2 las células Treg se someten a expansión y activación con mayor expresión de CD25+. Las actividades de las Treg incluyen la inhibición de los CD4+ efectores en las células T, las células B y del efector CD8+ en las células T. Las células T efectoras CD4+ juegan un papel importante en la patogénesis de la artritis por CHIKV.



También encontramos metilación alterada de genes involucrados en la diferenciación de las Treg (MTMR7 y RPTOR) y el principal complejo de histocompatibilidad (MHC) clase II (HLADRB5, HLADRB1 y HLADQA1) en nuestra cohorte de pacientes. Utilizando El Análisis de Caminos de Ingenuidad R, una herramienta bioinformática que utiliza algoritmos para determinar los efectos inmunológicos de los cambios en la metilación del ADN, se espera que nuestros cambios de metilación de ADN identificados conduzcan al aumento de la presentación del autoantígeno resultando en la producción de células autoreactivas CD4+ Teff. Por lo tanto, dicha metilación puede contribuir a una respuesta inflamatoria autoreactiva impulsada por las células T-eff en las articulaciones de los pacientes con CHIKV que experimentan artritis.

Para determinar si la infección CHIKV per se causa alternancias en los patrones de metilación de los marcadores asociados a las Treg, probamos la hipótesis in vitro. Encontramos que la metilación del ADN en las células inmunitarias del huésped se produce en respuesta a la infección por CHIKV in vitro, incluida la metilación alterada de las vías Treg y las vías de señalización intracelular Treg (Fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K)). La combinación de datos clínicos e in vitro sugiere que la modulación de las vías Treg puede ser un área importante de estudio para determinar los tratamientos específicos para la artritis por CHIKV.

Nuestra cohorte colombiana (n=500) es la mayor cohorte de pacientes con CHIKV en las Américas que se ha seguido longitudinalmente (18) y ofrece una oportunidad ideal para comprender mejor la inmunología de la artritis viral y los tratamientos potenciales. Realizamos un estudio de control de casos anidado comparando las concentraciones séricas de citoquinas durante la infección aguda de CHIKV en casos (n= 121) que informaron de la presencia de dolor articular crónico frente a controles coincidentes entre la edad y el sexo (n= 121) que informaron de recuperación a los 20 meses después de la infección (24). Curiosamente,

observamos que los niveles bajos de IL-2 durante la infección aguda era predictiva para dolor articular crónico.

Se sabe que la IL-2 previene las enfermedades autoinmunes promoviendo la diferenciación de las células T ingenuas en Tregs (35), la expansión y activación de las Tregs (26). La artritis por CHIKV se caracteriza por una infiltración de un gran número de células CD4+ Teff en el tejido articular, y las células CD4+ Teff son conocidas por ser importantes en la inflamación articular por CHIKV (21) y el dolor articular crónico. Este fracaso de la tolerancia de las células T contribuye a la patogénesis de la artritis por CHIKV (23).

La Il-2 recombinante, aldesleucina, está disponible desde 1992 (25). El primer ensayo clínico que muestra que la dosis baja de IL-2 es segura, clínicamente eficaz e induce células Treg en una enfermedad autoinmune y estudios tempranos de vasculitis inducida por hepatitis C fueron publicados en 2011 (36). Mientras que la terapia con IL-2 de dosis alta se asocia con un perfil de seguridad pobre que causa el síndrome de fuga vascular y disfunción multiorgánica (25), se ha demostrado que la terapia con IL-2 en dosis bajas estimula Tregs, es bien tolerada, y ha sido exitosa en la modulación inmune de múltiples enfermedades autoinmunes, como la diabetes tipo 1 (37) y recientemente en la artritis reumatoide (no publicada).

La capacidad de dosis bajas de IL-2 para estimular preferentemente Tregs en comparación con Teffs se debe a la alta sensibilidad de las Tregs a la IL-2. Las Tregs son únicas entre las células T en que constituyentemente expresan un receptor IL-2 de alta afinidad que sólo está presente en Teffs una vez activado (25). Además, la señalización inducida por IL-2 y la activación a la baja del gen se producen a concentraciones notablemente más bajas de IL-2 en Tregs que en Teffs. Tregs tienen un umbral de activación 10-20 veces inferior para IL-2 que Teffs y la activación de numerosos genes importantes para la función celular requieren dosis de IL-2 que son 100 veces más bajas para Tregs que para Teffs (38). Proponemos

evaluación adicional de la eficacia de la activación de T-reg mediada por IL-2 en dosis bajas en artritis por CHIKV.

4. Diseño Metodológico

4.1 Tipo de Estudio

El presente trabajo de Investigación según su finalidad es aplicada de tipo cuantitativo, analítica, observacional, estudio de casos (con artritis) y controles (sin artritis) a pacientes con CHIKV.

La cohorte con artritis (n=60) y controles sin artritis (n=60). Y seguimientos a los pacientes con artritis durante un año. Los pacientes con artritis por CHIKV tendrán una visita del estudio cada 4 meses (3 puntos de tiempo) las exacerbaciones de la enfermedad serán determinados por las Medidas de Resultados en Reumatología (OMERACT) Cuestionario de “Aumento de severidad de artritis” 13. Los controles se evaluarán en un único punto de tiempo.

4.2 Área de Estudio

El área de estudio será el Distrito de Barranquilla, ubicado en el departamento del Atlántico al noreste de Colombia sobre la margen occidental del río Magdalena a 7,5 km de su desembocadura en el mar Caribe; su población es de 1.228.621 personas, lo que la convierte en la cuarta ciudad más poblada del país.

El estudio propuesto incluirá la inscripción de pacientes del Departamento del Atlántico, Colombia, que se encuentra en el plano costero del Caribe. Hemos estado involucrados en el seguimiento de los pacientes afectados por chikungunya u otros arbovirus y sus familias desde hace más de 5 años. Hay un gran interés entre esta población por participar en la investigación para entender mejor la artritis por chikungunya, debido a que el impacto en la salud en la comunidad es inmenso. Las colaboraciones entre el gobierno local del Departamento Atlántico, la Universidad George Washington y múltiples socios clínicos han facilitado la investigación clínica en esta área.

4.3 Población y Muestra

Población objetivo: Pacientes con antecedentes de chikungunya con y sin artritis persistente.

Población accesible: Pacientes de la cohorte de mecanismos de artritis chikungunya en las Américas (CAMA) de Atlántico, Colombia.

Población elegible: Pacientes que se ajustan a los siguientes criterios de inclusión/exclusión.

Criterios de Inclusión para el caso de Chikungunya

- Hombres y mujeres de 18 a 100 años
- Confirmación serológica de CHIKV por ELISA IgM e IgG
- Pacientes con síntomas de artritis evidenciado por la presencia de dolor articular autoinformado y evidencia clínica de sinovitis durante al menos 3 meses.
- Pacientes sin síntomas de artritis con ausencia de dolor articular y clínica de sinovitis durante al menos 3 meses
- Disposición a participar en el estudio, como lo demuestra la firma del documento de consentimiento informado.
- Capacidad para entender y cumplir con los procedimientos planificados del estudio.

Criterios de Exclusión:

- Prisioneros, debido al riesgo de coacción
- Falta de confirmación de CHIKV.

4.3.1 Tamaño de la muestra, tipo de muestreo:

Se consultaron a todos los pacientes de la cohorte original de pacientes con Chikungunya confirmados en laboratorio (n=123) de la cohorte de Mecanismos de Artritis de Chikungunya en las Américas (CAMA siglas en inglés) y aquellos que informaron de artritis continua atribuible a chikungunya se definieron como casos de artritis por CHIKV. Los pacientes que autoreportaron la ausencia de artritis se definieron como casos de control de CHIKV.

Tipo de muestreo probabilístico - aleatorio estratificado, donde se divide la población en grupos en función de un carácter determinado (casos / controles) y después se muestrea cada grupo aleatoriamente, para obtener la parte proporcional de la muestra.

Tabla 1. Tipo de muestreo para grupos casos / controles

TIPO DE MUESTREO	PROBABILISTICO - ALEATORIO ESTRATIFICADO
UNIVERSO	123
UNIDAD DE MUESTREO	PERSONAS
PROBABILIDAD DE OCURRENCIA (p)	0,5
NIVEL DE CONFIANZA	97,00%
ERROR MAXIMO DE ESTIMACION	10,00%
TECNICA DE RECOLECCION DE DATOS	PERSONAL
TIPO DE PREGUNTAS	CERRADAS DE SELECCIÓN MULTIPLE
FECHA DE INICIO	15 DE ABRIL DE 2013
FECHA DE FINALIZACION	19 DE ABRIL DE 2013
TOTAL INSTRUMENTO APLICADO	**60**

Fuente: Matriz de Tamaños Muestrales para diversos márgenes de error y niveles de confianza, al estimar una proporción en poblaciones FINITAS

Se solicitó el permiso al administrador y director médico de la Institución por medio de una carta a fin de que se nos autorizara el ingreso y el permiso pertinente para realizar el estudio (anexo 1).

Una vez obtenido el permiso, y partiendo del objetivo principal de nuestro estudio; Los pacientes firmaron un Consentimiento Informado antes de iniciar con el estudio, donde se detallaron los puntos a tratar dentro de la investigación. Los resultados de esta evaluación serán entregados a la institución para que adopten las medidas pertinentes (Anexo 2).

Descripción de las actividades de reclutamiento: Los pacientes con y sin artritis con antecedentes de infección por chikungunya fueron reclutados de nuestra cohorte de chikungunya en Colombia. Los procedimientos de consentimiento informado garantizarán que los participantes comprendan los objetivos, procedimientos, riesgos, beneficios y derechos del estudio. Se utilizó el consentimiento informado aprobado por el comité de ética (Protocolo: Protocolo de Vigilancia Arboviral colombiana comité de ética #121611 aprobado por el GWU comité de ética, Washington, D.C., EE. UU. (FWA00005945) y el comité de ética de la Clínica de la Costa, Colombia (FWA IORG0008529)). Los pacientes que firmen el consentimiento informado y acepten participar se les hará una entrevista y se les extraerán de 30 a 50 ml de sangre en la primera visita del estudio. Se siguió a estos pacientes durante un año durante este estudio observacional durante dos puntos de tiempo adicionales a los 4 y 8 meses para evaluar las fluctuaciones en la gravedad de la enfermedad.

4.4 Recolección de Datos

En primer lugar, todas las distribuciones de datos se examinaron en busca de valores atípicos y de no normalidad. Si es necesario, se intentará que la transformación de registro natural cree normalidad o se recodificará en deciles. Los datos que faltan no se imputaron. Los niveles iniciales de Treg, Teff, la relación

Treg/Teff y de IL-2 se compararon entre los casos de artritis por CHIKV frente a los controles no artríticos utilizando t-tests entre grupos de 2 colas (o una prueba Kruskal-Wallis no paramétrica si no se pueden normalizar los datos). Para probar la hipótesis de que las "inflamaciones" de la artritis irán acompañadas de mayores niveles de Teff, y la reducción de Treg y Treg/Teff, así como la reducción de IL-2, se usó el modelo de regresión mixto de efectos fijos con covariables y resultados que varían en el tiempo.

Retención: Este estudio implicó tres visitas presenciales y extracciones de sangre cada cuatro meses durante un año. Programas de compromiso de pacientes se utilizarán para garantizar la retención, con contacto repetido con los pacientes para la difusión de resultados y sesiones didácticas sobre la prevención de infecciones arbovirales y el manejo de las afecciones artríticas.

Fuentes de datos: Se le hizo una entrevista a cada paciente para completar el formulario de informe de caso y una muestra de sangre que se utilizó para análisis de laboratorio.

- Formulario de informe de caso: Este documento incluye preguntas sobre los síntomas del chikungunya y la artritis específicamente la Puntuación de Actividad de la Enfermedad-28 (del inglés DAS-28) que es una medida de la gravedad de la artritis que incluye los recuentos de articulaciones dolorosas e hinchadas, una medida de la salud global del paciente y sangre del paciente para la proteína C reactiva (PCR) se recogerán y las Medidas de Resultados en Reumatología (del inglés OMERACT) Flare Questionnaire Score27 para definir períodos de exacerbaciones relativas.
- Análisis de las muestras de sangre: se analizaron cada muestra de sangre para la cuantificación de PCR por ELISA utilizando el kit DE ELISA de PCR humano invitrogen, poblaciones de subconjuntos de células T utilizando citometría de flujo para cuantificar las poblaciones de T-regs y T-effs, y

niveles de citoquinas relevantes para la función de células T incluyendo IL-2, TGF e IL-10 por Luminex β.

4.4.1 Operacionalización de variables

4.4.2

Tabla 2. Operacionalización de las variables.

Variable	Sub variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición	Criterios de clasificación (niveles de la variable)
Sociodemográfica	Sexo	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades solamente: hombre o mujer.	Cualitativa	Nominal	0: Femenino 1: Masculino
	Edad	Tiempo transcurrido en años a partir del nacimiento	Cuantitativa discreta	Numeral	De 18 a 26 años De 27 a 59 años 60 años y más
Pruebas clínicas	Puntuación de actividad de la enfermedad-28 (del inglésDAS-28) (FASE I)	Una medida de la gravedad de la enfermedad de la artritis que incluye la evaluación del número de articulaciones hinchadas (de las 28), el número de articulaciones dolorosas (de las 28), la proteína reactiva C (PCR), una «evaluación global de la salud» (indicada marcando una línea de 10 cm entre muy buena y muy mala).	Cuantitativa	Escala de medición para formar una puntuación proporcionada	Estos resultados se introducen en una fórmula matemática compleja para producir la puntuación general de la actividad de la enfermedad. Un DAS28 superior a 5,1 implica enfermedad activa, menos de 3,2 de baja actividad de la enfermedad y menos de 2,6 remisión. En comparación con la primera de las visitas emparejadas seleccionadas (V1), el empeoramiento del DAS28 en la segunda visita (V2; 1,2 o 0,6 unidades si DAS28 en V1 era 3,2) se utilizó para identificar exacerbaciones coherentes con una definición utilizada en estudios recientes[13].
	Medidas de resultados en	El OMERACT-FQ contiene 5 elementos para calificar el dolor,	Cuantitativa	Cociente	La puntuación es la suma de las respuestas de los 5 dominios.

	reumatología (OMERACT), - Cuestionario de "exacerbaciones" de Artritis reumatoide (OMERACT-FQ)[27] (FASE I)	la función física, la rigidez, la fatiga y la participación durante la semana pasada utilizando escalas de clasificación numéricas de 11 puntos (0 a ninguno a 10 o severo)			Rango de puntuación es de 0–50 donde 0 no hay aumento de artritis a 50 son síntomas extremos)
	Intensidad de la "exacerbación" (FASE I)	Intensidad de la "exacerbación" se reporta 0-10 con 10 siendo el más intenso.	Cuantitativa	Cociente	Intensidad de al menos 4/10 en la escala de gravedad consistente con "exacerbación"[27]
	Duración de la inflamación (FASE I)	Duración medida en días	Cuantitativa	Cociente	Duración (> 7 días) consistente con "exacerbación"[27]
	Proteína C reactiva (FASE II)	Una medida de inflamación	Cuantitativa	Cociente	<3 mg/L - Sin inflamación >3 mg/L -Inflamación
	Subconjuntos de células T (FASE II)	Usaremos el citometro celular BD LSR Fortessa X-20 en el Núcleo de Citometría de Flujo de la GWU para caracterizar la población de células T por tinción de anticuerpos superficiales para cuantificar las poblaciones de subconjuntos de células T incluyendo **T-regs** ($CD3^+CD4^+CD25^{hi/int+}FoxP3$) y **T-effs** ($CD3^+CD4^+$ con expresión diferencial de CD45RA, CD62L, CD95), así como marcadores de activación que sugieren la activación inmune transitoria durante las exacerbaciones.	Cuantitativa	Cociente	Evaluaremos las poblaciones de Tregs, Teffs, Treg/T-eff ratio

	Niveles de citoquinas (FASE II)	Niveles de IL-2 además de un panel de otras citoquinas/quimioquinas asociadas a células T, incluyendo TGF e IL-10 se determinarán usando Luminex.β	Cuantitativa	Cociente	Promedio (IQR) en participantes sanos normales >18 años de edad[28]. IL-2: 14 (9.4–15.9) IL-10 12.6 (8.5–16.7)

4.4.3 Instrumentos.

Se realizó la evaluación de elegibilidad con el formato de evaluación de síntomas crónicos del paciente con chikungunya 2020, según el historial previo respecto a los criterios A y B de inclusión y los criterios adicionales (Anexo 3) y un formulario de informe de caso que incluye la evaluación de síntomas crónicos y IL-2, así como la relación con la artritis (Anexo 4).

Se diseñó un instrumento de registro de inscripción de participantes que incluye datos personales como nombre, fecha de nacimiento, y datos de contacto (Anexo 5) y la encuesta telefónica para seguimiento a pacientes en estudio (Anexo 6).

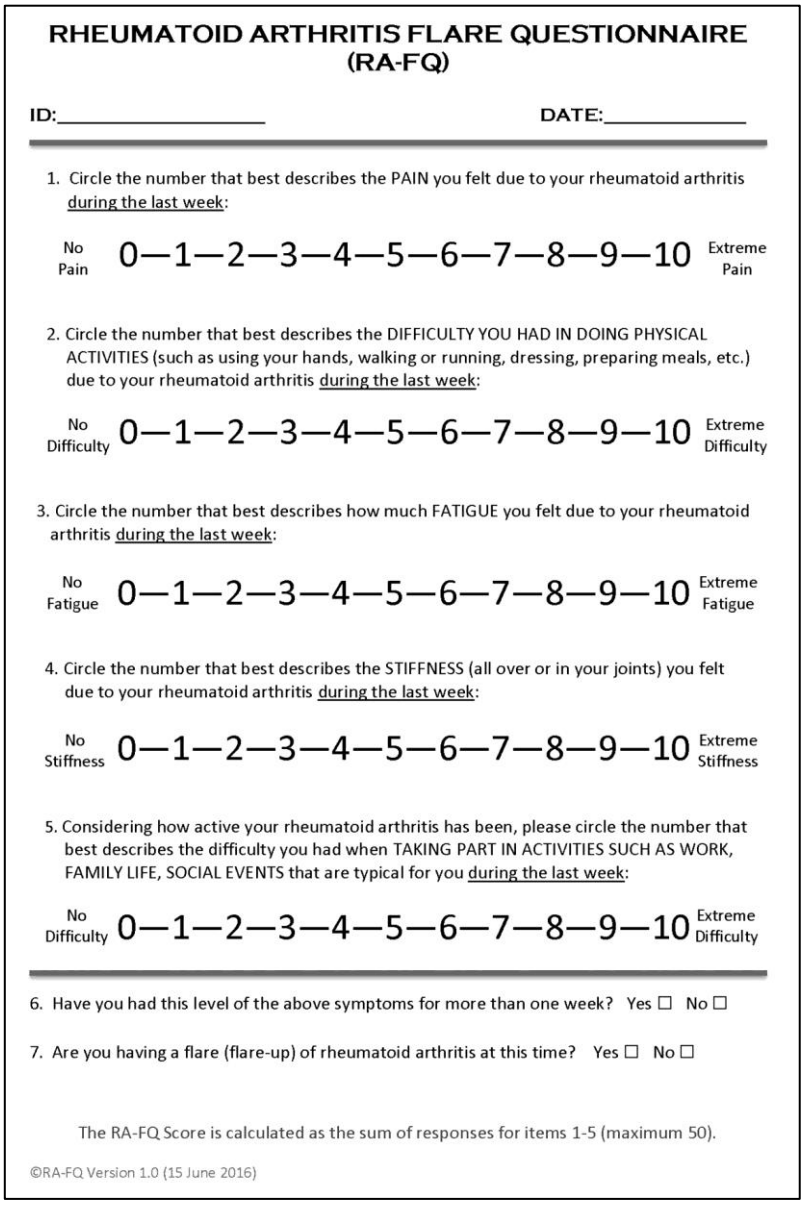
Formulario de Cadena de Custodia: El propósito de este formulario es seguir las muestras recogidas desde el momento de la inscripción del participante y la extracción de sangre al laboratorio (Anexo 7).

4.5 Fase de Análisis de Datos

Se realizó estadística descriptiva, con promedios y desviación estándar para variables cuantitativas, porcentajes y frecuencias para variables cualitativas. En paquete estadístico SPSS V 20. Considerando la valoración en la puntuación del formulario de informe del caso, bajo los parámetros descrito en la figura 4.

Artritis por Chikungunya - Cuestionario de “Exacerbaciones” (CA-FQ), ésta es una versión en español de las medidas de resultado en ensayos clínicos de reumatología (OMERACT) Cuestionario de artritis reumatoide- Cuestionario de “exacerbaciones” (RA-FQ) (39) que se muestra en la Figura 4. La puntuación numérica se calcula sumando los números seleccionados de los cinco dominios con una puntuación total posible de 50. En general, las ‘exacerbaciones’ están indicadas por una puntuación total >25, más de una semana de síntomas, y la clasificación del paciente de una "inflamación". Sin embargo, se recomienda el uso continuo de la puntuación de la “exacerbaciones”. Cabe destacar que la pregunta uno es una escala analógica visual para el dolor (VAS) y se utiliza comúnmente en la investigación de chikungunya.

Figura 4. Cuestionario de siestas de artritis reumatoide



RHEUMATOID ARTHRITIS FLARE QUESTIONNAIRE (RA-FQ)

ID:_____ DATE:_____

1. Circle the number that best describes the PAIN you felt due to your rheumatoid arthritis during the last week:

No Pain 0—1—2—3—4—5—6—7—8—9—10 Extreme Pain

2. Circle the number that best describes the DIFFICULTY YOU HAD IN DOING PHYSICAL ACTIVITIES (such as using your hands, walking or running, dressing, preparing meals, etc.) due to your rheumatoid arthritis during the last week:

No Difficulty 0—1—2—3—4—5—6—7—8—9—10 Extreme Difficulty

3. Circle the number that best describes how much FATIGUE you felt due to your rheumatoid arthritis during the last week:

No Fatigue 0—1—2—3—4—5—6—7—8—9—10 Extreme Fatigue

4. Circle the number that best describes the STIFFNESS (all over or in your joints) you felt due to your rheumatoid arthritis during the last week:

No Stiffness 0—1—2—3—4—5—6—7—8—9—10 Extreme Stiffness

5. Considering how active your rheumatoid arthritis has been, please circle the number that best describes the difficulty you had when TAKING PART IN ACTIVITIES SUCH AS WORK, FAMILY LIFE, SOCIAL EVENTS that are typical for you during the last week:

No Difficulty 0—1—2—3—4—5—6—7—8—9—10 Extreme Difficulty

6. Have you had this level of the above symptoms for more than one week? Yes ☐ No ☐

7. Are you having a flare (flare-up) of rheumatoid arthritis at this time? Yes ☐ No ☐

The RA-FQ Score is calculated as the sum of responses for items 1-5 (maximum 50).

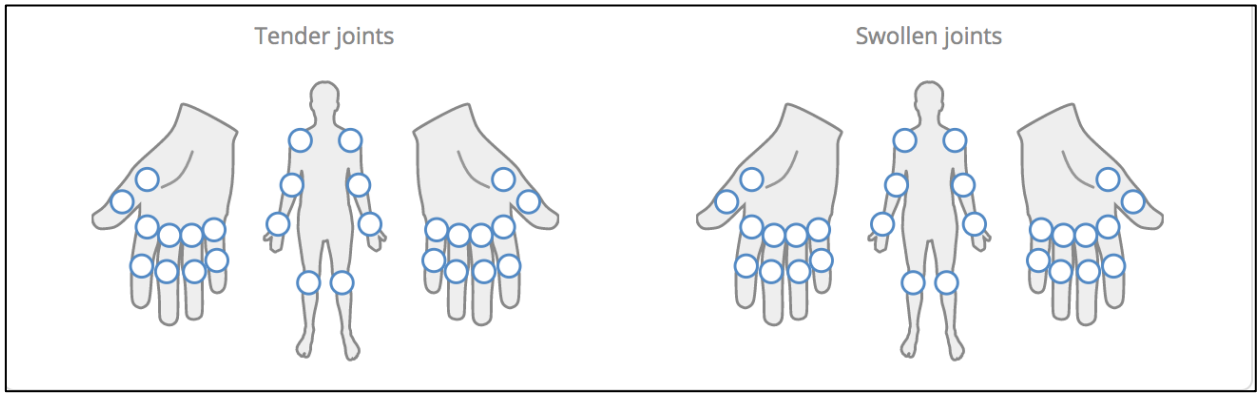
©RA-FQ Version 1.0 (15 June 2016)

La Puntuación de Actividad de la Enfermedad-28 (DAS28-CRP) es una medida de la actividad de la enfermedad. Los valores DAS28-CRP (40) oscilan entre 2.0 y 10.0, mientras que los valores más altos significan una mayor actividad de la enfermedad. Un DAS-CRP por debajo del valor de 2.6 se interpreta como Remisión. El DAS28-CRP utiliza 28 juntas diferentes para su cálculo (Figura 5):

- Articulaciones interfalángicas proximales (10 articulaciones)

- Articulaciones metacarpofalángicas (10)
- Muñecas (2)
- Codos (2)
- Hombros (2)
- Rodillas (2)

Figura 5. Articulaciones evaluadas en la Puntuación de Actividad de la Enfermedad



Al mirar estas articulaciones, se cuenta tanto el número de articulaciones con sensibilidad al tocar y la hinchazón. Además, se mide la proteína C reactiva. El paciente también realiza una evaluación subjetiva de la actividad de la enfermedad durante los 7 días anteriores en una escala entre 0 y 100, donde 0 es "sin actividad" y 100 es "la actividad más alta posible".

El DAS-CRP se calcula como:

DAS-CRP=0.56 * \sqrt{TEN28} + 0.28 * \sqrt{SW28} + 0.36 \times \ln(CRP+1) + 0.014 * SA+0.96

Con:

- TEN28: Número de articulaciones con dolor a la palpación.
- SW28: Número de articulaciones hinchadas.
- CRP: Proteína C reactiva.

- SA: evaluación subjetiva de la actividad de la enfermedad por parte del paciente durante los 7 días anteriores en una escala entre 0 y 100 ("0": sin actividad, "100": mayor actividad posible).

El DAS28-CRP proporciona una indicación absoluta de la actividad de la enfermedad de una escala de 0.49 a 9.07

- Un valor DAS-CRP >5.1 corresponde a una alta actividad de la enfermedad.
- Un valor de DAS-CRP entre 3.2 y 5.1 corresponde a una actividad moderada de la enfermedad.
- Un valor de DAS-CRP entre 2,6 y 3,2 corresponde a una baja actividad de la enfermedad.
- Un valor DAS-CRP < 2.6 corresponde a remisión.

American College of Rheumatology ACR 20. El ACR20 es una medida compuesta definida como una mejora del 20% en el número de las articulaciones hinchadas y una mejora del 20% en tres de los siguientes cinco criterios: evaluación global del paciente, evaluación global del médico, medida de la capacidad funcional [más a menudo Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ)], escala de dolor analógico visual y tasa de sedimentación de eritrocitos o proteína C reactiva (CRP). Para los efectos de nuestro estudio utilizaremos el número de articulaciones sensibles y el número de articulaciones hinchadas, y una mejora del 20% en tres de los siguientes cinco criterios: evaluación global del paciente, evaluación global del médico, capacidad funcional medida por el Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ)], escala visual del dolor analógico, proteína C reactiva (CRP).

Utilizaremos el índice de evaluación de la salud del cuestionario de discapacidad (HAQ) (Figura 6). El HAQ (41) es un índice que mide la calidad de vida relacionada con la salud y también es recomendado por el American College of Rheumatology (ACR) para medir la funcionalidad física. Para cada elemento, hay una escala de

dificultad de cuatro niveles que se puntúa de 0 a 3, que representa normal (sin dificultad) (0), alguna dificultad (1), mucha dificultad (2) e incapaz de hacer (3). Hay 20 preguntas en ocho categorías de funcionamiento: vestirse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcance, agarre y actividades habituales.

Figura 6. Cuestionario de Evaluación de la Salud

Versión Española del Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Traducida y adaptada por J. Esteve-Vives, E. Batlle-Gualda, A. Reig y Grupo para la Adaptación de HAQ a la Población Española

	Durante la <u>última semana</u>, ¿ha sido usted capaz de...	Sin dificultad	Con alguna dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de hacerlo
Vestirse y asearse	1) Vestirse solo, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?	☐	☐	☐	☐
	2) Enjabonarse la cabeza?	☐	☐	☐	☐
Levantarse	3) Levantarse de una silla sin brazos?	☐	☐	☐	☐
	4) Acostarse y levantarse de la cama?	☐	☐	☐	☐
Comer	5) Cortar un filete de carne?	☐	☐	☐	☐
	6) Abrir un cartón de leche nuevo?	☐	☐	☐	☐
	7) Servirse la bebida?	☐	☐	☐	☐
Caminar	8) Caminar fuera de casa por un terreno llano?	☐	☐	☐	☐
	9) Subir cinco escalones?	☐	☐	☐	☐
Higiene	10) Lavarse y secarse todo el cuerpo?	☐	☐	☐	☐
	11) Sentarse y levantarse del retrete?	☐	☐	☐	☐
	12) Ducharse?	☐	☐	☐	☐
Alcanzar	13) Coger un paquete de azúcar de 1 Kg de una estantería colocada por encima de su cabeza?	☐	☐	☐	☐
	14) Agacharse y recoger ropa del suelo?	☐	☐	☐	☐
Prensión	15) Abrir la puerta de un coche?	☐	☐	☐	☐
	16) Abrir tarros cerrados que ya antes habían sido abiertos?	☐	☐	☐	☐
	17) Abrir y cerrar los grifos?	☐	☐	☐	☐
Otras	18) Hacer los recados y las compras?	☐	☐	☐	☐
	19) Entrar y salir de un coche?	☐	☐	☐	☐
	20) Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?	☐	☐	☐	☐

La puntuación de componente más alta de cada categoría determina la puntuación de la categoría, a menos que se requieran ayudas o dispositivos. La dependencia del equipo o la asistencia física aumenta una puntuación más baja al nivel de 2 para representar con mayor precisión la discapacidad subyacente. Un método de puntuación complementario ignora las puntuaciones de las ayudas y los dispositivos

al calcular las puntuaciones de las categorías y representa la discapacidad residual después de los esfuerzos compensatorios. Las ocho puntuaciones de categoría se promedian en un HAQ puntuación en una escala de cero (sin discapacidad) a tres (completamente discapacitado). La escala no es realmente continua, pero tiene 25 valores posibles (es decir, 0, 0,125, 0,250, 0,375 ... 3). La puntuación HAQ no se calcula cuando el paciente proporciona respuestas en menos de seis categorías.

La discapacidad medida por el HAQ repetidamente se ha correlacionado con las tasas de mortalidad, la progresión del envejecimiento y la utilización de los recursos de atención médica. Para obtener información adicional sobre la puntuación y el análisis, consulte el sitio web de ARAMIS, http://aramis.stanford.edu,y Bruce B y Fries JF, The Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ): A Review of Its History, Issues, Progress, y Documentación (42).

El valor del índice HAQ se puede interpretar en términos de tres categorías:

- De 0 a 1: Dificultades leves para una discapacidad moderada,
- Del 1 al 2: Discapacidad de moderada a grave,
- De 2 a 3: Discapacidad grave a muy grave.

La puntuación media reportada en los estudios de osteoartritis es 0.8 y 1.2 en estudios de artritis reumatoide. Es de 0,49 en la población general.

Sistema de Información de Medición de Resultados Reportados por el Paciente (PROMIS)-29 El PROMIS-29 evalúa 7 dominios (Depresión, Ansiedad, Función Física, Interferencia del Dolor, Fatiga, Trastorno del Sueño y Capacidad para Participar en Roles Sociales y Actividades) con 4 preguntas para cada dominio. Cada uno de los perfiles PROMIS incluye una escala de clasificación numérica (NRS) adicional de intensidad de dolor 0-10. Al igual que con otros instrumentos PROMIS, los perfiles son universales en lugar de específicos de la enfermedad. Evalúan todos los dominios de los últimos siete días, excepto la función física, que no tiene ningún período de tiempo especificado.

Los instrumentos PROMIS se puntúan mediante calibraciones a nivel de artículo. Esto significa que la forma más precisa de puntuar un instrumento PROMIS es utilizar el Servicio de Puntuación de Medidas de Salud (https://www.assessmentcenter.net/ac_scoringservice) o una herramienta de recopilación de datos que calcule automáticamente las puntuaciones (por ejemplo, Centro de evaluación, puntuación automática de REDCap) porque esto es más preciso que usar las tablas para buscar la puntuación de escala.

Cada pregunta suele tener cinco opciones de respuesta que varían en valor de uno a cinco. Para encontrar la puntuación sin procesar total para un formulario corto con todas las preguntas respondidas, sume los valores de la respuesta a cada pregunta. Por ejemplo, para el formulario adulto de 8 elementos, la puntuación sin procesar más baja posible es 8; la puntuación más alta posible es 40 (ver todas las tablas de puntuación de forma corta en el Apéndice 1). Todas las preguntas deben ser respondidas para producir una puntuación válida utilizando las tablas de puntuación. Si un participante ha omitido una pregunta, utilice el Servicio de puntuación HealthMeasures (https://www.assessmentcenter.net/ac_scoringservice) para generar una puntuación final.

4.6 ASPECTOS ETICOS

De acuerdo al artículo 11 de la Resolución Nª 008430 de 1993 del Ministerio de salud colombiano "Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud", este estudio es considerado como una investigación con riesgo mínimo, puesto que en la ejecución de la investigación se procederá a extraer 30-50 cc de sangre venosa, indispensable para la materialización del objeto de esta investigación.

Es importante aclarar que a todos los sujetos participantes se les llevará a cabo el consentimiento informado con el fin de que estos den su autorización para su participación y ante todo que tengan el conocimiento exacto acerca de los riesgos y/o beneficios a los que se van a someter.

El proceso de consentimiento informado será realizado por escrito y se llevará a cabo por un miembro del equipo antes de la recolección de las muestras. Los pacientes tendrán la oportunidad de hacer preguntas y pueden decidir no participar luego de que todas sus dudas les hayan sido aclaradas por parte de un miembro del equipo de estudio. El equipo se asegurará de que el paciente haya entendido el consentimiento y que reciba una copia de este antes de que acepte participar colocando su firma en el documento.

Puede que los pacientes sean contactados posteriormente para responder algunas preguntas del seguimiento si éstas surgen con respecto a sus muestras de sangre.

Se asegurará la confidencialidad de la información al no incluir el nombre de los pacientes en las muestras de laboratorio ya que estas tendrán la fecha dibujada y el número del paciente en estudio el cual será un código para cada uno. No se utilizarán otros identificadores en las muestras o en las bases de datos. Una lista de identificación del material enlazará los datos del paciente con sus códigos y se mantendrá en un lugar seguro y cerrado. Sólo el personal del estudio tendrá acceso a los datos. Todos los archivos de datos electrónicos estarán protegidos por

contraseña y los que contengan cualquier tipo de identificación de los pacientes se mantendrán separados del conjunto de los datos principales.

No hay riesgo asociado con el estudio aparte del riesgo de punción venosa y la pérdida de confidencialidad. La venopunción es el procedimiento normal de extracción de sangre en el que se inserta una aguja en la vena y se extrae la sangre. Cuando se toman muestras de sangre, existen posibilidades de hematomas y de molestias leves en la zona. Raramente, puede ocurrir un desmayo o infección. Siempre que sea posible, las muestras del estudio se obtendrán al mismo tiempo que los laboratorios de rutina (estándar de cuidado) para que no haya ningún riesgo adicional para el sujeto. Independientemente del valor de la hemoglobina y/o hematocrito de un paciente las muestras no serán tomadas si los de médicos o algún otro personal sientan que los pacientes pueden ser perjudicados por este procedimiento.

Se aclara que las investigaciones futuras que impliquen pruebas y/o investigaciones genéticas sólo se realizarán en aquellas donde el sujeto autorice su uso mediante su firma. Las muestras que se puedan almacenar luego de que el paciente/padre lo autorice serán en la Universidad de George Washington. Los investigadores con la aprobación futura del comité de ética tendrán acceso a las muestras del estudio. Se considerará destruir las muestras a los 50 años de su almacenamiento. Las muestras se pueden compartir con los colaboradores.

Los pacientes involucrados en este estudio no incurrirán en costos adicionales y no recibirán ninguna compensación. Se les aclarará a los pacientes que no tendrán ningún beneficio directo por su participación, pero sí que la información que sea recolectada y analizada puede servirles a otras personas en un futuro.

5. Resultados y Discusiones

5.1 Resultados

Tabla 3. Relación grupos caso y controles con variables sociodemográficas (sexo y edad)

CASOS			
Genero	**Grupos etarios**		
	G1: 18 -26 años	**G2: 27 – 59 años**	**G3: 60 años y mas**
Hombres	4	9	2
Mujeres	11	45	29
CONTROLES			
Hombres	1	1	0
Mujeres	0	0	3

Los resultados en la primera fase del estudio muestran en el grupo de casos la distribución de frecuencia entre las variables de género y grupo etario, predominó el G2 en hombres con un total de 9 pacientes y en mujeres con 45 pacientes; en el G3 las mujeres representaron 29 pacientes con respecto a 2 pacientes en los hombres; para el G1 los hombres representaron 4 pacientes y las mujeres 11 pacientes.

En el grupo de controles el grupo etario predominante fue el G3 en mujeres con un total de 3 pacientes y en hombres sin grupo control; en los G1 y G2, el número para hombres fue 1 paciente respectivamente y sin grupo control para mujeres en G1 y G2.

Figura 7. Grafica relación grupos caso y controles con variables sociodemográficas (sexo y edad).

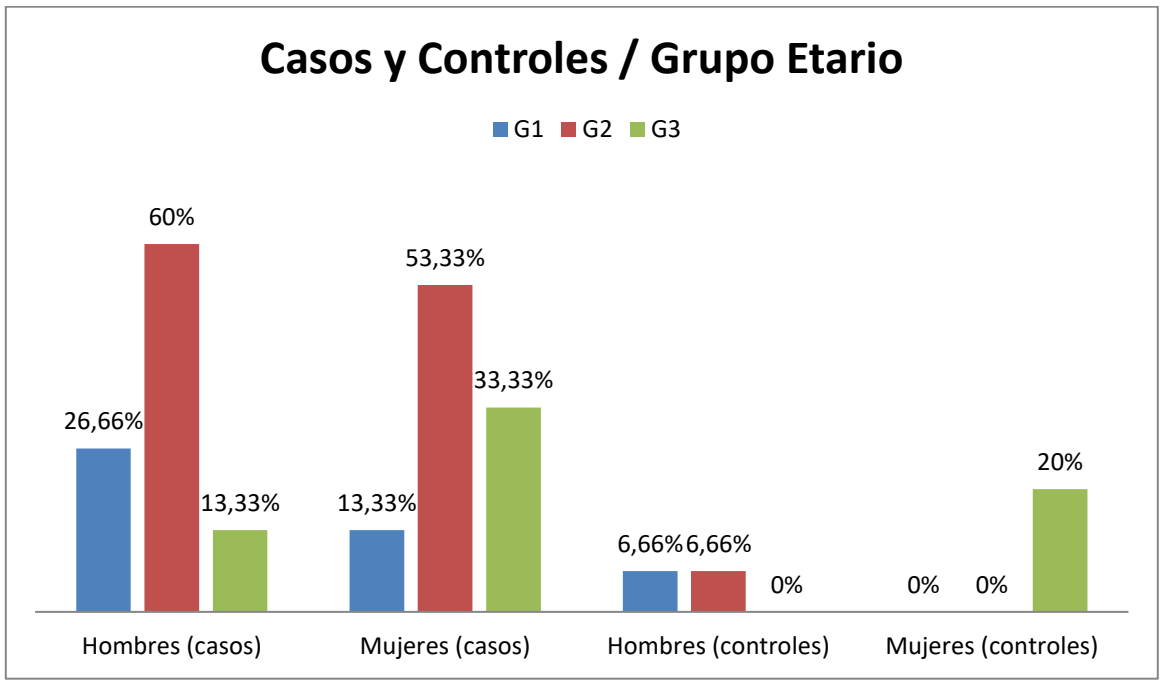


Tabla 4. Distribución de frecuencia grupos casos y controles con variables sociodemográficas y promediado de resultados de pruebas clínicas.

CASOS												
Genero	**Grupos etarios / Medidas de Resultados (pruebas clínicas)**											
	DAS-28			**OMERACT-FQ**			**Intensidad de la "exacerbación"**			**Duración de la inflamación**		
	G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3
Hombres	2.5	9.2	2	2,5	9.2	2	2.5	9.2	2	2,5	9.2	1
Mujeres	2.5	58.2	10.8	2.5	58.2	10.8	2.5	58.2	10.8	2.5	50.2	10.8
CONTROLES												
Hombres	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
Mujeres	0	0	1.5	0	0	1.5	0	0	1.5	0	0	1,5

Figura 8. Grafica distribución de frecuencia por grupo casos y controles con variables sociodemográficas y resultados DAS-28.

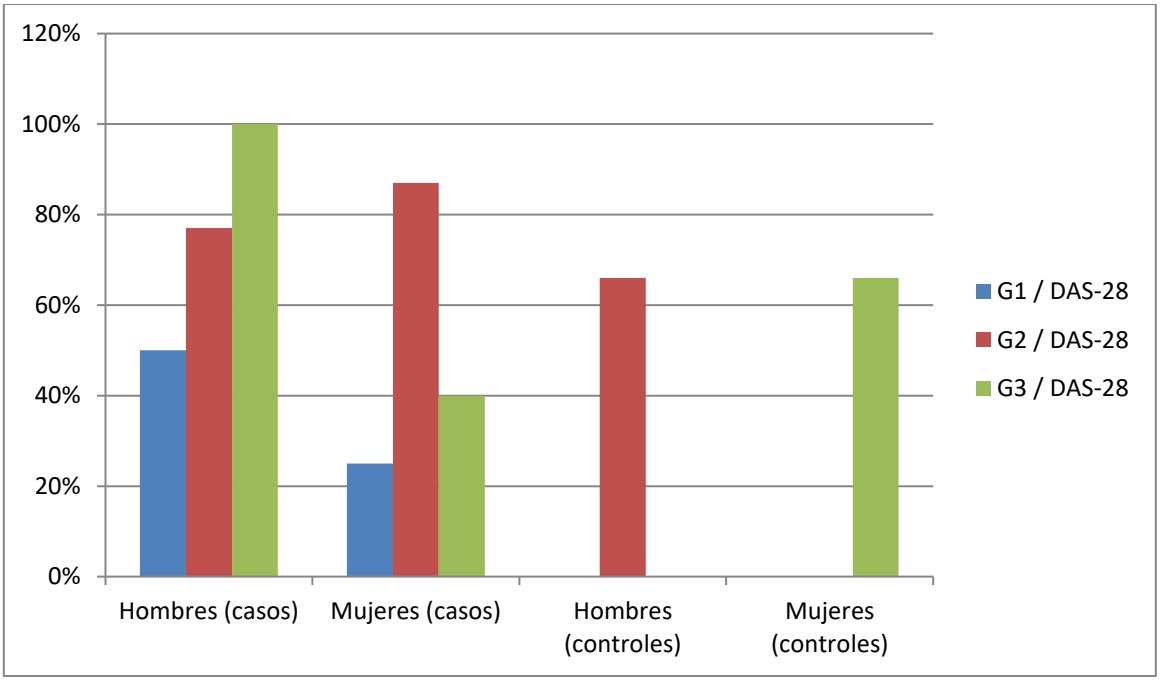
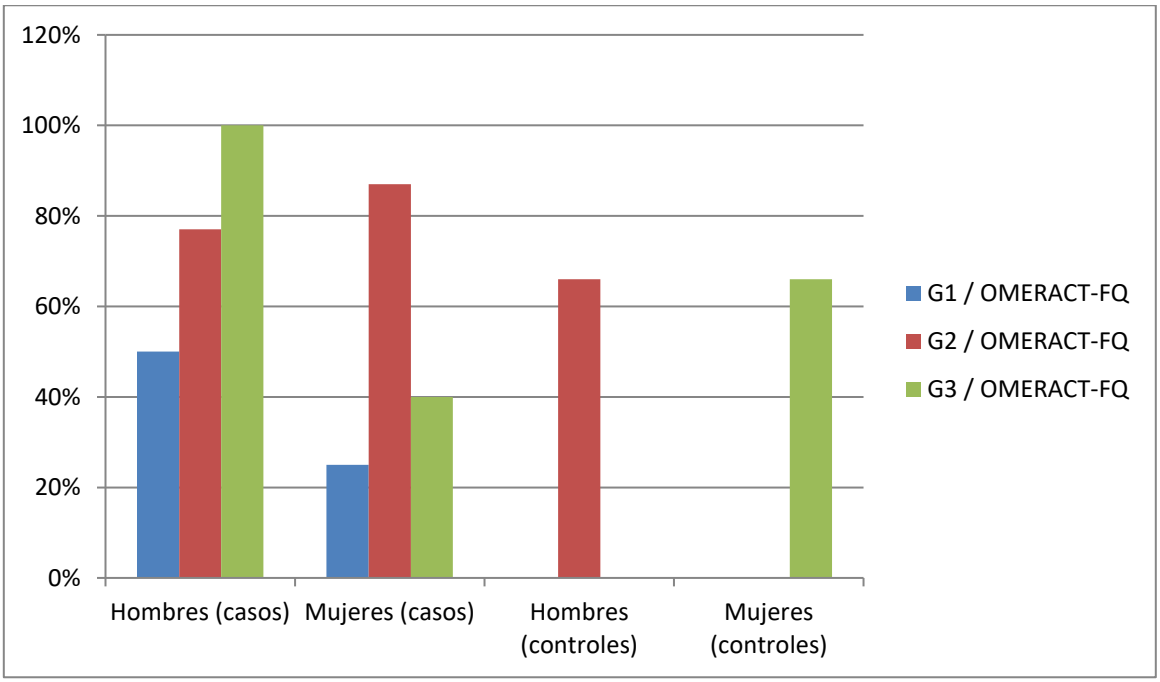


Figura 9. Grafica distribución de frecuencia por grupo casos y controles con variables sociodemográficas y resultados OMERACT-FQ.



En el grupo de casos de los hombres G1 (18 a 26 años) el 2,5 de los pacientes presentaron exacerbación de 80 hasta 100 según la escala de dolor y dificultad para actividad física, fatiga y rigidez durante la última semana; la duración de la inflamación y rigidez leve (2.5) a moderada (2.5) se presentó entre 6 a 30 días, actualmente el 2.5 de los pacientes del grupo G1 tuvo aumento de la severidad de los síntomas por artritis por chikungunya. Para el grupo de control no se presentaron reportes (0).

En el grupo de casos mujeres G1 el 2.5 de los pacientes presentaron exacerbación de 50 hasta 90 según la escala de dolor y dificultad para actividad física, fatiga y rigidez durante la última semana; la duración de la inflación y rigidez leve (2.5) se presentó entre 1 a 5 días, actualmente el 2.5 de los pacientes presentan severidad aumentada de artritis por chikungunya. Para el grupo de control no se presentaron reportes (0%).

En el grupo de casos de los hombres G2 (27 a 59 años) el 9.2 de los pacientes presentaron exacerbación de 80 hasta 100 según la escala de dolor y dificultad para actividad física, fatiga y rigidez durante la última semana; la duración de la inflación y rigidez leve (6.6), moderada (1.3) y severa (1.3), presente entre 1 a 15 días, actualmente el 2.6 de los pacientes presentaron severidad aumentada de artritis por chikungunya. Para el grupo control 1 paciente presento exacerbación de 20 hasta 70 según la escala de dolor y dificultad para actividad física, fatiga y rigidez durante la última semana; la duración de la inflación y rigidez moderado (1,5%) se presentó entre 6 a 30 días, actualmente el 1,5% presenta severidad aumentada de artritis por chikungunya.

En el grupo de casos mujeres G2, 58 paciente presentaron exacerbación de 50 hasta 100 según la escala de dolor y dificultad para actividad física, fatiga y rigidez durante la última semana; la duración de la inflación y rigidez leve (24), moderada (16) y severa (8), presente entre 6 a 30 días, actualmente 16 personas presentan

severidad aumentada de artritis por chikungunya. Para el grupo de control no se presentaron reportes (0%).

En el grupo de casos de los hombres G3 (60 años y más) todos los pacientes presentaron exacerbación fue de 50 hasta 100 según la escala de dolor y dificultad para actividad física, fatiga y rigidez durante la última semana; la duración de la inflación y rigidez leve (1 paciente), presente entre 6 a 15 días, actualmente ningún paciente presento severidad aumentada de artritis por chikungunya. Para el grupo de control no se presentaron reportes (0%).

En el grupo de casos de las mujeres G3 (60 años y más), 10 paciente presentaron exacerbación fue de 40 hasta 60 según la escala de dolor y dificultad para actividad física, fatiga y rigidez durante la última semana; la duración de la inflación y rigidez leve (10 paciente), presente entre 1 a 5 días, actualmente 0 pacientes presentan severidad aumentada de artritis por chikungunya. Para el grupo control 17 paciente presentaron exacerbación de 20 hasta 70 según la escala de dolor y dificultad para actividad física, fatiga y rigidez durante la última semana; la duración de la inflación y rigidez leve (1 paciente) se presentó entre 6 a 30 días, actualmente 1 paciente presenta severidad aumentada de artritis por chikungunya.

5.2 Discusiones

La infección por el virus del Chikungunya es una enfermedad remergente cuya prevalencia mundial ha aumentado, convirtiéndose en un problema de salud pública. En este trabajo de investigación de casos y controles con respecto a la correlación de las variables sociodemográficas (género), mostró que, aunque la proporción mayor se presentó en el sexo masculino en un 60% aproximadamente que 2/3 de la población estudiada perteneciente al sexo femenino al igual que lo reportado por otros autores (43 - 46), posiblemente revelando algún tipo de susceptibilidad aún no explorada en el sexo femenino.

Dentro de los hallazgos del presente estudio refiere que la principal complicación es la artralgia prolongada, como se encuentra descrito, del 25% al 80% en las mujeres y del 50 al 100% en hombres, valor que se asocian a la prevalencia evidenciada en el estudio de la Isla Reunión en el Océano Indico, donde alcanza hasta en un 70%, al cabo de los 3 años de pos-infección (47). En el estudio de Borgherini realizado en la Isla Reunión, se describe una prevalencia de artralgia prolongada en el 63% de los casos estudiados (48).

A pesar de que las manifestaciones reumáticas son fluctuantes para la infección por el virus del Chikungunya, se ha descrito que la artritis es simétrica; estas manifestaciones también pueden presentarse en otro tipo de patologías en las cuales la historia clínica cursa por dolor articular. Debido a esto, se ve en la necesidad de realizar un diagnóstico diferencial utilizando análisis serológicos que sean capaces de descartar otras afecciones. Las articulaciones de las manos, rodillas y tobillos fueron las más afectadas en los pacientes del estudio, No se encontró diferencias de estas características en la literatura revisada (49 - 52).

El alto porcentaje de sujetos con afección articular es similar a lo descrito por Carey (53), según el cual, el compromiso articular múltiple afecta entre 70-100% de los pacientes; suele ser simétrico y afecta pequeñas articulaciones de manos y pies, aunque ocasionalmente ataca grandes articulaciones. Así mismo, la artralgia es un síntoma persistente en cualquiera de las fases de la enfermedad, aunque debe señalarse que, en este caso, según los valores normales de la enfermedad, se encuentra cercano al límite inferior del intervalo estándar de 70 a 100%.

6. Conclusiones y Recomendaciones

6.1 Conclusiones

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

Del total de la población analizada la mayor proporción corresponde a mujeres entre la tercera, cuarta y quinta década (G2); no obstante, es de resaltar que el sexo con mayor número de pacientes de manera general para este grupo etario con infección por virus del Chikungunya corresponde al masculino (60%), teniendo en cuenta la proporción de géneros con respecto al total de la población analizada.

En nuestra población al igual que los datos reportados a nivel mundial se observa compromiso de individuos en una edad media (alrededor de los 48 años grupo G2: 27 hasta 59) con un mayor porcentaje en el sexo masculino, pero con 2/3 de la población estudiada del sexo femenino.

La mayor parte de los participantes mostraron un gran componente de tipo dolor poliarticular de forma persistente (leve a moderada), por lo que se considera importante realizar un seguimiento de la evolución clínica y del perfil inmunitario, así mismo continuar la segunda fase de la investigación.

Teniendo en cuenta la persistencia de la sintomatología crónica, que esto a su vez genera un gran impacto a nivel funcional; con la limitación de la realización de actividades cotidianas presentando de este modo gran incidencia no sólo a nivel fisiológico sino en el desempeño laboral y de calidad de vida de los pacientes.

6.2 Recomendaciones

El seguimiento de los pacientes a través de un estudio de cohortes, con mediciones seriadas del perfil de citoquinas, subconjunto de células T y proteína C reactiva 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 distractores permitiría derivar conclusiones confiables sobre factores predisponentes y de riesgo para la enfermedad

Realizar seguimiento periódico de los pacientes que hayan sido diagnosticado con infección por chikungunya para evaluar remisión y posibles exacerbaciones de artritis por chikungunya, además de identificar posibles factores alivien o desencadenantes dicha sintomatología.

Evaluar la respuesta al manejo actual y realizar ajustes en el tratamiento (analgésico, antinflamatorio) que ayude a la mejoría y alivio de los síntomas discapacitantes que padecen los pacientes durante la recurrencia de la artritis por el virus.

Realizar recomendaciones puntuales sobre cambios en el estilo vida, evitar actividad física de alta intensidad ya que estas pueden llevar a cronicidad en la sintomatología.

.

7.Referencias Bibliográficas

1. Organización Mundial De La Salud. Número de casos reportados de chikungunya en países o territorios de las Américas 2013-2016. OMS/OPS. 2016.
2. Toivanen P, Manninen R. Microorganisms and the locomotor system. En: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblat ME, Weisman MH, editors. Rheumatology. 3ª ed. Edinburgh: Mosby; 2003. pg 1039-53
3. Siera F, Pascual E. Presentación clínica de las infecciones del aparato locomotor. En: González CM, editor. Monografías SER. Artritis infecciosas. 1ª ed. ; Madrid: editorial Médica Panamericana; 2006. pg 3-15
4. Naides SJ. Viral Artrhitis. En: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblat ME, Weisman MH, editors. Rheumatology. 3ª ed. Edinburgh: Mosby; 2003. Pg 1105-13. 23.
5. Moore TL. Pathogenesis and diagnosis of viral artritis. En: Up To Date, version 15.2; 2007. http://www.uptodate.com
6. . Essackjee K, Goorah S, Ramchurn S, 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.
7. Rajapakse S, Rodrigo C, Rajapakse A. Atypical manifestations of chikungunya infection. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2010;104:89–96.

8. Schilte C, Staikowsky 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.
9. Chaaitanya I, Muruganandam N, Sundaram S, Kawalekar O, Sugunan A, Manimunda S, et al. Role of proinflammatory cytokines and chemokines in chronic arthropathy in CHIKV infection. Viral Immunol. 2011;24:265–71.
10. Rashad AA, Mahalingam S, Keller PA. Chikungunya virus: emerging targets and new opportunities for medicinal chemistry. J. Med. Chem. 2014;57:1147–66.
11. Morens DM, Fauci AS. Chikungunya at the door--deja vu all over again? N Engl J Med. 2014;371(10):885-7.
12. JARAMILLO BNR. Infección por el virus del Chikungunya. Revista CES MEDICINA Volumen. 2014;28(2)
13. OPS/OMS. Número de casos reportados de fiebre chikungunya en las Américas – Casos acumulados 2016 [updated 19 Febrero 2017; cited 2017 10 Julio]. Available from: http://www.paho.org/hq../index.php?option=com_topics&view=readall&cid=5932&Itemid=40931&lang=es.
14. Mejía C-R, López-Vélez R. Alfavirus tropicales artritogénicos. Reumatol Clínica [Internet]. 2017. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X17300256
15. Instituto Nacional de Salud. Lineamientos De La Vigilancia En Salud Pública, Entomológia y De Laboratorio En Transmisión Autoctona Del Virus Chikungunya En Colombia Fase II. 2014;1–12.
16. 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.
17. Organización Mundial de la Salud - Organización mondiale de la Santé. Enfermedad de Chikungunya: carencias y oportunidades en la salud pública y la investigación en las Américas - Chikungunya: lacunes et opportunités en matiére de recherche et de santé

publique dans les Amériques. Registro Epidemiológico Semanal - Relevé épidémiologique hebdomadaire. 2016;90(42):571-576.

18. Frequency of Chronic Joint Pain Following Chikungunya Virus Infection (Frecuencia del dolor articular crónico después de la infección por el virus de Chikungunya). Artritis y Reumatología. 2018;70(4):578-584. doi:10.1002/art.40384.
19. Kendrick K, Stanek D, Mortal CBMM, 2014. Notas sobre el terreno: transmisión del virus chikungunya en los Estados Unidos continentales—Florida, 2014. cdcgov
20. Borgherini G, Poubeau P, Jossaume A, et al. Arte persistente asociado con el virus Chikungunya: Un estudio de 88 pacientes adultos en la isla de Reunión. CLIN INFECT DIS. 2008;47(4):469-475. doi:10.1086/590003.
21. Teo T-H, Lum F-M, Claser C, et al. Un papel patógeno para las células T CD4+ durante la infección por el virus del chikungunya en ratones. El Journal of Immunology. 2013;190(1):259-269. doi:10.4049/jimmunol.1202177.
22. Persistent Chronic Inflammation and Infection by Chikungunya Arthritogenic Alphavirus in Spite of a Robust Host Immune Response (Inflamación crónica persistente e infección por chikungunya Arthritogenic Alphavirus in Spite of a Robust Host Immune Response). El Journal of Immunology. 2010;184(10):5914-5927. doi:10.4049/jimmunol.0900255.
23. Kulkarni SP, Ganu M, Jayawant P, Thanapati S, Ganu A, Tripathy AS. Células T reguladoras y IL-10 como moduladores del resultado de la enfermedad de chikungunya: un estudio preliminar. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017;36(12):2475-2481. doi:10.1007/s10096-017-3087-4.
24. Chang AY, Tritsch S, Reid SP, et al. El perfil de citoquina en la infección aguda por chikungunya es predictivo de la artritis crónica 20 meses después de la infección. Enfermedades. 2018;6(4):95. doi:10.3390/diseases6040095.
25. Klatzmann D, Abbas AK. La promesa de dosis bajas de interleucina-2 para enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Nat Rev Immunol. 2015;15(5):283-294. doi:10.1038/nri3823.

26. Ye C, Marca D, Zheng SG. Dirigido a IL-2: un efecto inesperado en el tratamiento de enfermedades inmunológicas. Signal Transduct Target Ther. 2018;3(1):2. doi:10.1038/s41392-017-0002-5.
27. Pham MN, Herrath von MG, Vela JL. Células T reguladoras específicas del antígeno y dosis bajas de IL-2 en el tratamiento de la diabetes tipo 1. Immunol frontal. 2016;6(3):1007. doi:10.3389/fimmu.2015.00651.Hospital San Rafael de Facatativa,Triage y clasificación, Julio 3 del 2015.
28. Krishnamoorthy K, Harichandrakumar KT, Krishna Kumari A, Das LK. Carga de chikungunya en la India: estimaciones de los años de vida ajustados por discapacidad (DALY) perdidos en la epidemia de 2006. J Vector Borne Dis. 2009;46(1):26-35.
29. Gopalan SS, Journal of vector borne diseases Das A, 2009. Impacto económico de los hogares de una enfermedad emergente en términos de gastos catastróficos de atención médica de su propio bolsillo y pérdida de productividad: investigación de un .... searchproquestcom
30. Organización De la Salud de Los Estados Unidos de Salud. Chikungunya: Datos, Mapas y Estadísticas.
31. Global emergence of Alphaviruses that cause arthritis in humans (Emergencia global de Alphavirus) que causan artritis en humanos. Ecología y Epidemiología de Infecciones. 2015;5(1):29853. doi:10.3402/iee.v5.29853.
32. Lund JM, Hsing L, Pham TT, Rudensky AY. Coordinación de la inmunidad de protección temprana a la infección viral por células T reguladoras. Ciencia. 2008;320(5880):1220-1224. doi:10.1126/science.1155209.
33. Gleeson M. Función inmune en el deporte y el ejercicio. J Appl Physiol. 2007;103(2):693-699. doi:10.1152/japplphysiol.00008.2007.
34. Haupt S, S-ntgerath VSA, Leipe J, Schulze-Koops H, Skapenko A. La metilación de un promotor alternativo intragénico regula la transcripción de GARP. Biochim Biophys Acta. 2016;1859(2):223-234. doi:10.1016/j.bbagrm.2015.11.003.

35. Liao W, Lin J-X, Leonard WJ. Citoquinas de la familia IL-2: nuevos conocimientos sobre las funciones complejas de IL-2 como un amplio regulador de la diferenciación de células auxiliares T. Opinión actual en Inmunología. 2011;23(5):598-604. doi:10.1016/j.coi.2011.08.003.
36. Saadoun D, Rosenzwajg M, Joly F, et al. Regulatory T-cell responses to low-dose interleukin-2 in HCV-induced vasculitis. N Engl J Med. 2011;365(22):2067-2077. doi:10.1056/NEJMoa1105143.
37. Hartemann A, Bensimon G, Payan CA, et al. Low-dose interleukin 2 in patients with type 1 diabetes: a phase 1/2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2013;1(4):295-305. doi:10.1016/S2213-8587(13)70113-X.
38. Yu. Selective IL-2 responsiveness of regulatory T cells through multiple intrinsic mechanisms support the use of low-dose IL-2 therapy in Type-1 diabetes.on the low-dose IL-2 therapy in Type-1 diabetes. Diabetes. 2015;64(6):db141322-db142183. doi:10.2337/db14-1322.Gurau C. Tailoring e-service quality through CRM. Managing Service Quality. 2003;13(6):520-531.
39. Identificación de bengalas en artritis reumatoide: fiabilidad y validación de construcción del conjunto de dominios de núcleo de destellos de OMERACT RA. RMD Abierto. 2016;2(1):e000225. doi:10.1136/rmdopen-2015-000225.
40. Prevoo MLL, Hof MAV, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van De Putte LBA, Van Riel PLCM. Puntuaciones de actividad de la enfermedad modificadas que incluyen veintiocho recuentos articulares de desarrollo y validación en un estudio longitudinal prospectivo de pacientes con artritis reumatoide. Artritis y reumatismo. 1995;38(1):44-48. doi:10.1002/art.1780380107.
41. Bruce B, Fries JF. El Cuestionario de Evaluación de la Salud de Stanford: dimensiones y aplicaciones prácticas. Resultados de Health Qual Life . 2003;1(1):20. doi:10.1186/1477-7525-1-20.
42. Bruce B, Fries JF. El Cuestionario de Evaluación de la Salud de Stanford: una revisión de su historia, problemas, progreso y documentación. El Journal of Rheumatology. 2003;30(1):167-178.

43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. C. S. Chikungunya Virus-associated Long-term Arthralgia: A 36-month Prospective Longitudinal Study. PLOS. 2013 Marzo; 7(3).
48. G B. Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: a study of 88 adult patients on reunion island. Clin Infect Dis. 2015 Agosto; 47(4).
49. CDC and OPS. Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus chikungunya en las Américas. Washington, D.C2011.
50. Barba J. Fiebre chikungunya. ¿Es acaso la próxima amenaza? Rev Latinoam Patol Clin Med Lab. 2015; 62: 20-32.
51. Restrepo B. Infección por el virus del Chikungunya. Rev CES Med. 2014; 28: 313.
52. Wilson, M. La fiebre de Chikungunya. UpToDate, 2016.
53. Epidemiológica 15 año 2015. 4. Carey DE. Chikungunya and dengue: a case of mistaken identity? J Hist Med Allied Sci. 1971;26(1):243–62.

54. Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Salud. Circular conjunta externa N° 014 de 2014. Alerta N° 2 por eventual introducción en América de la fiebre de Chikungunya; MSPS -INS, 2014.
55. Dubrulle, M., et al. *Chikungunya virus and* Aedes *mosquitoes: Saliva is infectious as soon as two days after oral infection*. PLoS One. 2009
56. Goyal, M., et al. *Recent development in the strategies projected for chikungunya vaccine in humans*. Drug Design Development and Therapy, 2018.

Anexos

Anexo 1. Carta solicitud permiso para investigación.

CLÍNICA DE LA COSTA

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
CLÍNICA DE LA COSTA LTDA.

Barranquilla,12 de enero 2017

Doctor
ANDRES CADENA BONFANTI
Investigador Principal
Clínica de la Costa Ltda.
Cra. 50 80-90
Ciudad

Ref.: "Estudio de vigilancia arboviral Colombiana (EVAC).

Estimado Dr. Cadena

Nos permitimos informales que con fecha del 11 de enero de 2017 y como consta en el acta 164 el Comité de Ética en investigación de la Clínica de la Costa Ltda.: reviso y aprobó los siguientes documentos del estudio en referencia.

- ✓ Protocolo del estudio
- ✓ Manual de operaciones
- ✓ Consentimiento informado para la participación en la investigación
- ✓ Historia clínica del paciente con enfermedad fiebre agudo

Hojas de Vida de Investigadores Principales por Sitio:

- ✓ Hoja de vida de investigador principal, Aileen Yu-Hen-Chang. MD MSPH, Universidad de George Washington.
- ✓ Hoja de vida del investigador principal, Liliana Encinales Jiménez. MD Sociedad de investigación aliada.
- ✓ Hoja de vida del investigador principal, Alexandra Porras Ramírez, PhD, Universidad del Bosque.
- ✓ Hoja de vida del investigador principal, Teófilo José Ruiz Arteta.MD, Sociedad de investigación aliada.
- ✓ Hoja de vida del investigador principal, Andrés Ángelo Cadena Bonfanti. MD, Clínica de la Costa Ltda.
- ✓ Hoja de vida del investigador principal, Osvaldo Elías Lara Sarabia. MD, Clínica de la Costa Ltda.
- ✓ Hoja de vida de la coordinadora, Viviana Regina Vitali Andrade.
- ✓ Hoja de vida del Bacteriólogo, Brenda Guerra Duran
- ✓ Hoja de vida del Bacteriólogo, Víctor Hugo Martínez Giraldo.

El comité de ética en investigación de la clínica de la costa está conformado por diez (10) miembros y se requiere la participación de seis (6) de ellos para lograr el quórum, a continuación, relaciono los miembros de este comité que participaron en la revisión y aprobación de los documentos.

Carrera 50 80-144 Tel: 3369999 Ext -280 Fax: 3736200
comitedelacosta@gmail.com

- José Francisco Castro Bolívar, Químico Farmacéutico (Presidente)
- Cynthia Manotas Altamar, Medico (Presidente Suplente)
- Dayira Esther Reyes Molina, Bacterióloga (Secretaria)
- Reina María Bawab Miguel, Bacterióloga (Representante científico)
- Hugo Alvarado Olaya, Abogado (Representante No científico)
- Henry Joseth González Torres, Biólogo (Representante No científico))
- Jureisy Dayana Osorio Martelo, Técnica en manejo de viveros (Miembro de la comunidad).

Atentamente,

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
CLÍNICA DE LA COSTA LTDA.

JOSE FRANCISCO CASTRO BOLÍVAR
Presidente del Comité de Ética
En investigación Clínica de la Costa Ltda.

Anexo 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

THE GEORGE WASHINGTON UNIVERSITY

WASHINGTON, DC

Fecha de Aprobación del IRB: 01/12/2017

Consentimiento informado para la participación en la investigación

Título del estudio de investigación: Vigilancia Arboviral en Colombia

IRB# 121611

Investigadores:

Aileen Chang, MD MSPH, The George Washington University
Liliana Encinales, MD, Allied Research Society
Alexandra Porras, PhD, Universidad El Bosque
Andrés Cadena, MD, Clínica de La Costa
Ivan Zuluaga, MD, Sicac Barranquilla
Evelyn Mendoza, MSc, PHD. Universidad Libre
Wendy Rosales, MSc, PHD. Universidad Libre

¿Por qué estoy siendo invitado a participar en un estudio de investigación?

Le invitamos a participar en un estudio de investigación para promover la comprensión de los virus propagados por mosquitos como el dengue, zika, chikungunya, etc.

¿Qué debo saber sobre un estudio de investigación?

- El médico o profesional en salud de nuestro grupo le explicará este estudio de investigación.
- La decisión de participar depende de usted.
- Puede optar por no participar.
- Puede aceptar participar y luego cambiar de opinión.
- Su decisión será respetada sin cuestionamientos
- Puede hacer todas las preguntas que desee antes de decidir.

¿Con quién puedo hablar?

Si tiene preguntas, inquietudes o quejas, hablar con el equipo de investigación 5 3369999 Ext. 209 de ***Andrés Cadena Bonfanti acadena@clinicadelacosta.co***

Esta investigación está siendo supervisada por un comité Ético. Usted puede hablar con ellos al 5 3369999 Ext. 280 o por correo electrónico comitedeetica@clinicadelacosta.co

GW
IRB NUMBER: 121611
IRB APPROVAL DATE: 10/14/2019
IRB EXPIRATION DATE: 01/05/2020

Fecha de Aprobación del IRB: 01/12/2017

Consentimiento informado para la participación en la investigación

- Si sus preguntas, inquietudes o quejas no están siendo respondidas por el equipo de investigación.
- Tiene preguntas sobre sus derechos como sujeto de investigación.

¿Por qué se está realizando esta investigación?

Los virus propagados por los mosquitos se han convertido recientemente en un tema importante en el campo de la investigación médica. Poco se sabe sobre la historia natural y la transmisión de estos virus. Áreas particulares de investigación podrían incluir análisis de causas biológicas de la enfermedad en el cuerpo relacionadas con la microcefalia, Guillan-Barre y la artritis. La recolección de muestras a lo largo del tiempo puede ser útil para examinar los cambios que ocurren en individuos o grupos en el tiempo. Entender la inmunología de tales infecciones puede conducir a avances en diagnósticos, terapias y vacunas.

El propósito de este estudio es evaluar a los pacientes que pueden estar infectados con enfermedades transmitidas por mosquitos o voluntarios sanos y seguirlos para comprender la inmunología de la infección en Colombia. La recolección de muestras incluye sangre y / orina y / o líquido oral y / o muestras de leche materna para análisis y análisis futuros. El exceso de muestras de tejido o líquido tomadas como parte del cuidado clínico rutinario también se pueden almacenar en el banco de muestras como exceso de placenta, líquido amniótico, líquido cefalorraquídeo, líquido sinovial, tejido sinovial u otras muestras de tejido que de otro modo serían descartadas.

¿Cuánto tiempo durará la investigación?

El estudio de investigación dura de 1-2 años.

¿Cuántas personas serán estudiadas?

Esperamos que alrededor de 1000 personas participen en todo el estudio.

¿Qué sucede si estoy de acuerdo en participar en esta investigación?

Los pacientes serán vistos para una evaluación médica (aproximadamente 1 hora) con el personal médico que puede incluir un cuestionario, un drenaje de sangre de 50 ml, recolección de orina y recolección de líquido oral. Si hay otras muestras adicionales como leche materna o tejido adicional de los procedimientos que ha tenido, también se

GW
IRB NUMBER: 121611
IRB APPROVAL DATE: 10/14/2019
IRB EXPIRATION DATE: 01/05/2020

Fecha de Aprobación del IRB: 01/12/2017

Consentimiento informado para la participación en la investigación

pueden almacenar tales como placenta, tejido sinovial, etc. Se le puede contactar para futuras oportunidades de investigación, si corresponde.

¿Qué sucede si estoy de acuerdo en estar en la investigación, pero más tarde cambio de opinión?

No tiene que participar y esto no afectará su atención médica. Si decide abandonar la investigación, no habrá ninguna consecuencia. Si decide abandonar la investigación, póngase en contacto con el investigador para que el investigador pueda excluirlo de la lista de participantes en el estudio.

¿Hay alguna forma de estar en este estudio podría ser malo para mí?

Los riesgos y molestias asociados con la participación en este estudio no son mayores que los que se encuentran habitualmente en la vida cotidiana o durante el desempeño o exámenes físicos o psicológicos de rutina.

¿Estar en este estudio me ayudará de alguna manera?

No hay beneficios para usted por su participación en esta investigación. No podemos prometer ningún beneficio a los demás de su participación en esta investigación. Sin embargo, los posibles beneficios para otros incluyen futuros tratamientos para las enfermedades transmitidas por mosquitos.

¿Qué sucede con la información recopilada para la investigación?

En la medida permitida por la ley, limitamos su información personal a las personas que tienen que revisarla. No podemos prometer el secreto completo. El IRB y otros representantes de esta organización pueden inspeccionar y copiar su información. Otros incluyen: el Departamento de Defensa de los Estados Unidos y otras instituciones de investigación.

Los datos y especímenes serán retenidos en la Universidad George Washington en los Estados Unidos con el propósito de investigación futura por al menos 50 años.

GW
IRB NUMBER: 121611
IRB APPROVAL DATE: 10/14/2019
IRB EXPIRATION DATE: 01/05/2020

Fecha de Aprobación del IRB: 01/12/2017

Consentimiento informado para la participación en la investigación

¿Cómo se protegerá mi privacidad e información médica?

Los investigadores y los proveedores de atención médica protegerán la privacidad de la información que lo identifica y se relaciona con su salud y condiciones físicas y mentales pasadas, presentes y futuras, o con la prestación de atención médica. Si usted acepta participar en esta investigación, la información de salud protegida será usada y compartida con otros para propósitos del estudio. El uso y la liberación de información protegida sobre la salud es con el propósito de recopilar datos para este estudio.

Información Protegida de Salud para ser compartida: Nombre, Fecha de nacimiento e información de contacto.

Quién puede revelar su información médica protegida: El investigador y los otros miembros del equipo de investigación pueden obtener su información de salud individual de:

Clínicas: La Clínica de la Costa- ESE centro de salud Fundación Magdalena

Y desde hospitales, clínicas, proveedores de atención médica y planes de salud que brindan atención médica durante el estudio

Todas las pruebas se realizan sólo porque usted está en este estudio. Los resultados del estudio serán enviados a usted.

No firmar este formulario o cancelar su permiso posteriormente no afectará su tratamiento de atención médica fuera del estudio, el pago por atención médica de un plan de salud o la posibilidad de obtener beneficios del plan de salud. Sin embargo, si usted no da permiso para usar su información de salud, no puede participar en este estudio porque su información de salud es necesaria para llevar a cabo este estudio.

Esta Autorización no tiene una fecha de caducidad.

Sin embargo, puede cancelar esta autorización en cualquier momento. Incluso si cancela esta autorización, los investigadores todavía pueden usar la información de salud protegida que ya tienen sobre usted; Sin embargo, no se recopilará ninguna nueva información de salud ni nuevos especímenes biológicos después de cancelar su permiso.

Para cancelar su permiso, tendrá que enviar una carta a Aileen Chang indicando que usted está cancelando su autorización. Esta carta debe ser firmada, fechada y enviada a la siguiente dirección: 2150 Pennsylvania Ave. Suite de 5-416 Washington, DC 20037

GW
IRB NUMBER: 121611
IRB APPROVAL DATE: 10/14/2019
IRB EXPIRATION DATE: 01/05/2020

Fecha de Aprobación del IRB: 01/12/2017

Consentimiento informado para la participación en la investigación

¿Qué más necesito saber?

Los estudios genéticos se pueden realizar en sus muestras para entender cómo el virus afecta sus genes. Esta información es confidencial.

Los investigadores han tomado medidas para minimizar los riesgos conocidos o esperados. El cuidado de tales lesiones se facturará de la manera habitual a usted o a su compañía de seguros. También debe notificar de inmediato al médico del estudio en caso de cualquier lesión como resultado de estar en el estudio. Usted no recibirá ningún pago financiero por cualquier lesión o enfermedad. Usted no renuncia a ningún derecho de responsabilidad por lesiones personales mediante la firma de este formulario.

Podemos enviarle los resultados de este estudio.

Sus muestras serán almacenadas y utilizadas para futuras investigaciones. Por favor coloque su elección a continuación:

( ) Acepto que mis muestras se utilizarán para futuras investigaciones.

( ) NO estoy de acuerdo con que mis muestras se usen para futuras investigaciones.

- Como parte del análisis de sus muestras, los investigadores pueden hacer pruebas genéticas. La investigación genética es una investigación que estudia los genes, incluidas las características genéticas y las versiones de genes que los padres transmiten a los niños. La investigación genética puede incluir buscar información, como apariencia personal y bioquímica, secuencias de genes, puntos de referencia genéticos, historias médicas individuales y familiares, reacciones a medicamentos y respuestas al tratamiento. Los resultados del estudio de las muestras de este proyecto se utilizarán solo con fines de investigación, y es posible que le digan los resultados de las pruebas. Su privacidad es muy importante para nosotros y utilizaremos medidas de seguridad para protegerla. A pesar de todas las medidas de seguridad que utilizaremos, no podemos garantizar que su identidad nunca se conozca.
- La información de identificación será retenida por la Clínica La Costa para contactar a los participantes con respecto a futuros estudios, que pueden ser elegibles.

GW IRB NUMBER: 121611
IRB APPROVAL DATE: 10/14/2019
IRB EXPIRATION DATE: 01/05/2020

Fecha de Aprobación del IRB: 01/12/2017

Consentimiento informado para la participación en la investigación

Bloque de firmas para adultos

Al firmar a continuación, usted acepta que la información anterior se le ha explicado y que ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Usted entiende que puede hacer preguntas sobre cualquier aspecto de esta investigación durante el curso del estudio y en el futuro. Su firma documenta su permiso para participar en esta investigación.

_____
Nombre del sujeto impreso

_____ _____
Firma del sujeto Fecha

_____ _____
Firma de la persona que obtiene el consentimiento Fecha

GW IRB NUMBER: 121611
IRB APPROVAL DATE: 10/14/2019
IRB EXPIRATION DATE: 01/05/2020

CONSENTIMIENTO DE LIBERACIÓN DE AUDIO Y VIDEO

Por la presente autorizo al Estudio de Vigilancia Arboviral a utilizar mi imagen de video y/o grabación de audio en su video para el proyecto titulado, El Estudio de *Vigilancia Arboviral Colombiana* en su presentación. Indico debajo del nombre que deseo aparecer con mi imagen y/o voz. Entiendo que al firmar este formulario, estoy lanzando todas las grabaciones a él / ella para este propósito expresado. Certifico además que soy mayor de 18 años.

Nombre (Imprimir): _____

Firma: _____

Fecha: _____

Por favor inicial: Solo video: _____

Sólo audio: _____

Audio y vídeo: _____

Nombre que se utilizará con vídeo/audio en la presentación (Por favor, imprima claramente)

_____

Iniciales del investigador _____

Anexo 3. Formato de evaluación de síntomas crónicos del paciente con chikungunya 2020.

Confidential

Evaluacion de Elegibilidad

Redcap Número de paciente

_____

Hola, estamos evaluando la elegibilidad de los pacientes para participar en un estudio de la artritis causada por la chikungunya. En cada paciente que participe, realizaremos un diagnóstico formal de laboratorio de la exposición al virus chikungunya, evaluaremos cualquier síntoma de artritis y mediremos los niveles de interleucina-2 y células T reguladoras que pueden contribuir a la artritis. Esta información ayudará en el desarrollo de terapias para la artritis por chikungunya y tiene el potencial de ayudar a las personas afectadas por la chikungunya.

Nombre

_____

Numero de telefono 1

_____

Numero de telefono 2

_____

Dirección

_____

Dirección de correo electronico

_____

Si el paciente tiene un historial previo de chikungunya según los criterios A y B y cumple con los criterios de inclusión adicionales, confirmaremos la presencia de anticuerpos contra chikungunya y los invitaremos a participar en la primera visita de estudio en noviembre.

1. El paciente debe informar una infección previa por chikungunya. Para ser elegible para la evaluación del estudio, el paciente debe cumplir con los criterios A o B. Si el paciente cumple con los criterios A o B, confirmaremos la presencia de anticuerpos IgG de chikungunya de una muestra de sangre antes de la inscripción al estudio en el programa de estudio.

- ◯ Criterio A: Paciente que presentó fiebre mayor a 38°C, artralgia grave o artritis de comienzo agudo y eritema multiforme o síntomas que no se explican por otras condiciones médicas; que resida o haya visitado un municipio en donde se tenga evidencia de la circulación del virus Chikungunya o esté ubicado en un municipio con radio 30 kilómetros a municipios con circulación viral.
- ◯ Criterio B: Confirmación serológica de chikungunya por ELISA IgM o IgG or con PCR
- ◯ Sin historia de infección con chikungunya. Este paciente no es elegible para el estudio.

2. 60 pacientes de chikungunya con artritis y 60 pacientes de chikungunya sin artritis se inscribirán en el estudio. Seleccione en qué grupo pertenece el paciente:	◯ Grupo Artritis: Pacientes con síntomas de artritis evidenciado por la presencia de dolor articular autoinformado y evidencia clínica de sinovitis durante al menos 3 meses. ◯ Grupo Sin Artritis: Sin síntomas de artritis, como lo demuestra la falta de dolor articular autoreportado y no evidencia hay clínica de sinovitis durante al menos 3 meses.

3. Criterios de Inclusión Adicionales. Los pacientes deben responder afirmativamente a los siguientes criterios para su inclusión en el estudio.

	Sí	No
Hombres y mujeres de 18 a 100 años	◯	◯
Disposición a participar en el estudio	◯	◯
Capacidad para entender y cumplir con los procedimientos planificados del estudio.	◯	◯

Para completar después de las pruebas de laboratorio de la muestra del paciente para confirmar el estado de chikungunya.

Resultado de prueba de IgG de Chikungunya de inmunofluorescencia	◯ Positivo ◯ Negativo

Anexo 4. Formato de informe de caso que incluye la evaluación de síntomas crónicos y IL-2

Evaluación de Síntomas Crónicos y IL-2 del Pacientes con Chikungunya

Redcap Número de paciente	_____
Allied Research Society Numero de Paciente	_____
Fecha	_____
Información del Paciente- Decirle al paciente "Gracias por su valiosa participación; con esta encuesta pretendemos entender y determinar la mejor opción terapéutica para pacientes con artritis posterior la infección por chikungunya."	
Edad	_____
Género	◯ Hombre ◯ Mujer
Raza	_____
Barrio	_____
Nivel de Educación	◯ Primaria ◯ Secundaria ◯ Universidad ◯ Posgrado ◯ Sin Educación
Clínica- Decirle al paciente "Ahora vamos a preguntarle sobre su infección de chikungunya."	
Fecha de infección de chikungunya	_____
Número de días con fiebre	_____
Resumen de Caso	_____

Características de la Artritis Relacionada con Chikungunya-Decirle al paciente "Ahora vamos a preguntarte sobre sus síntomas de artritis relacionado con chikungunya."

	Sí	No
Presenta todavía dolores articulares asociado a chikungunya?	○	○
Tiene antecedente de algún tipo de artritis antes de ser afectado con chikungunya?	○	○
Los síntomas causaron ausencia laboral y/o escolar?	○	○
Los síntomas han causado limitación en la realización de sus actividades diarias?	○	○

Por lo general el dolor es?

- ○ Constante de intensidad leve
- ○ Constante de intensidad moderada
- ○ Constante de alta intensidad
- ○ Permanente pero con cambios en la intensidad
- ○ Tiene periodos de remsión del dolor con posterior recurrencia del mismo de intensidad variable

Qué provoca sus recurrencias?

- ☐ Infecciones
- ☐ Ejercicio
- ☐ Medicamentos
- ☐ Alimentos
- ☐ Otra razón

Favor de explicar la otra razón

_____

Determine la intensidad del dolor cuantificandolo de 1 a 100 durante la semana pasada, si hubo variación de la intensidad del dolor durante la semana cuantifiquela también y si desea explicarnos cualquier cambio o circunstancia con el dolor también lo puede hacer:

No hay dolor — El peor dolor que usted ha sentido

(Place a mark on the scale above)

Explicación (Opcional)

_____

En esta pregunta, el médico que entrevista al paciente debe seleccionar qué tan bueno está el paciente a nivel mundial en términos de la gravedad de su artritis de 0 (sin síntomas de artritis) a 100 (síntomas de artritis extrema)

Sin síntomas de artritis — Síntomas de artritis extrema

(Place a mark on the scale above)

Articulaciones Afectadas Ahora * Articulación Metacarpofalángica (MCF), Articulación InterFalángica Proximal (IFP). Por favor vea figura 1 de las articulaciones e indique que articulaciones se encuentran afectadas en este momento:
Por favor digame por cada articulación que duele o esta hinchado ahorita.

	Edema Izquierdo	Dolor Izquierdo	Edema Derecho	Dolor Derecho
Hombro	☐	☐	☐	☐
Codo	☐	☐	☐	☐
Muñeca	☐	☐	☐	☐
MCF 1	☐	☐	☐	☐
MCF 2	☐	☐	☐	☐
MCF 3	☐	☐	☐	☐
MCF 4	☐	☐	☐	☐
MCF 5	☐	☐	☐	☐
IFP 1	☐	☐	☐	☐
IFP 2	☐	☐	☐	☐
IFP 3	☐	☐	☐	☐
IFP 4	☐	☐	☐	☐
IFP 5	☐	☐	☐	☐
Rodilla	☐	☐	☐	☐
Tobillo	☐	☐	☐	☐

Cuestionario de augmento de gravedad de artritis de chikungunya durante la ultima semana. (Flare Questionnaire)

Marque en la escala el DOLOR que sintió debido a su artritis de chikungunya durante la última semana:

Sin dolor — Dolor extremo

(Place a mark on the scale above)

Marque en la escala la DIFICULTAD QUE TUVO PARA HACER ACTIVIDADES FÍSICAS (como usar sus manos, caminar, correr, vestirse, preparar comidas, etc.) debido a su artritis por chikungunya durante la última semana:

Sin dificultidad — Dificultidad extremo

(Place a mark on the scale above)

Marque en la escala la FATIGA que sintió debido a su artritis por chikungunya durante la última semana:

Sin fatiga — Fatiga extrema

(Place a mark on the scale above)

Marque en la escala la RIGIDEZ (en todas partes o en sus articulaciones) que sintió debido a su artritis chikungunya durante la última semana:

Sin rigidez — Rigidez extremo

(Place a mark on the scale above)

Teniendo en cuenta como activa ha sido su artritis por chikungunya, marque la escala que mejor describa la dificultad que tuvo al PARTICIPAR EN ACTIVIDADES COMO TRABAJO, VIDA FAMILIAR, EVENTOS SOCIALES que son típicos para usted en la semana pasada:	Sin dificultad — Dificultidad extremo *(Place a mark on the scale above)*
¿Ha tenido este nivel de síntomas durante más de una semana?	◯ Si ◯ No
¿Está con severidad aumentada de artritis por chikungunya en este momento?	◯ Si ◯ No

Versión Española del Health Assessment Questionnaire (HAQ):

Durante la última semana, ¿ha sido usted capaz de...

	Sin dificultad	Con alguna dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de hacerlo
1) Vestirse solo, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?	◯	◯	◯	◯
2) Enjabonarse la cabeza?	◯	◯	◯	◯
3) Levantarse de una silla sin brazos?	◯	◯	◯	◯
4) Acostarse y levantarse de la cama?	◯	◯	◯	◯
5) Cortar un filete de carne?	◯	◯	◯	◯
6) Abrir un cartón de leche nuevo?	◯	◯	◯	◯
7) Servirse la bebida?	◯	◯	◯	◯
8) Caminar fuera de casa por un terreno llano?	◯	◯	◯	◯
9) Subir cinco escalones?	◯	◯	◯	◯
10) Lavarse y secarse todo el cuerpo?	◯	◯	◯	◯
11) Sentarse y levantarse del retrete?	◯	◯	◯	◯
12) Ducharse?	◯	◯	◯	◯
13) Coger un paquete de azúcar de 1 Kg de una estantería colocada por encima de su cabeza?	◯	◯	◯	◯
14) Agacharse y recoger ropa del suelo?	◯	◯	◯	◯

15) Abrir la puerta de un coche?	○	○	○	○
16) Abrir tarros cerrados que ya antes habían sido abiertos?	○	○	○	○
17) Abrir y cerrar los grifos?	○	○	○	○
18) Hacer los recados y las compras?	○	○	○	○
19) Entrar y salir de un coche?	○	○	○	○
20) Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?	○	○	○	○

Ahora le preguntaremos sobre los tratamientos que ha utilizado para su artritis.

	Sí	No
Aspirina	○	○
NSAIDs	○	○
Paracetamol/Acetaminofeno	○	○
Prednisona/Esteroide	○	○
Metotrexate	○	○
Plantas medicinas/Medicina alternativa	○	○
Otras terapias	○	○

Por favor explique e indique cuales otras terapias _____

Sus dolores fueron o son controlados adecuadamente con esta terapia(s)? ○ Sí ○ No

Ahora te haremos unas preguntas sobre tu sueño.

En la última semana en promedio, ¿cuántas horas duermes por la noche? _____

¿A qué hora acuestase normalmente? _____

¿A qué hora levantase normalmente? _____

Muchas gracias por su tiempo. Estamos trabajando para determinar el mejor tratamiento para ayudar pacientes como Ud. afectado por el chikungunya. Su participación es un valiosa ayuda en la lucha contra el chikungunya.

Nombre de Encuestador: _____

PROMIS-29 Profile v2.0 (Spanish)

Allied Research Society - Número de paciente _____

Responda a cada pregunta o enunciado marcando una casilla por línea.

Capacidad de funcionamiento físico

	Sin dificultad	Con poca dificultad	Con alguna dificultad	Con mucha dificultad	No puedo hacerlo
¿Puede realizar tareas, como pasar la aspiradora o trabajar en el jardín?	○	○	○	○	○
¿Puede subir y bajar escaleras a un paso normal?	○	○	○	○	○
¿Puede salir a caminar durante 15 minutos por lo menos?	○	○	○	○	○
¿Puede hacer mandados y compras?	○	○	○	○	○

Ansiedad

En los últimos 7 días...

	Nunca	Rara vez	Algunas veces	A menudo	Siempre
Sentí miedo	○	○	○	○	○
Tuve dificultad para concentrarme en otra cosa que no fuera mi ansiedad	○	○	○	○	○
Mis inquietudes fueron demasiado para mí	○	○	○	○	○
Me sentí intranquilo/a	○	○	○	○	○

Depresión

En los últimos 7 días...

	Nunca	Rara vez	Algunas veces	A menudo	Siempre
Sentí que no valía nada	○	○	○	○	○
Me sentí indefenso/a (que no podía hacer nada para ayudarme)	○	○	○	○	○
Me sentí deprimido/a	○	○	○	○	○
Me sentí desesperanzado/a	○	○	○	○	○

Agotamiento

En los últimos 7 días...

	Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
Me siento agotado/a	○	○	○	○	○
Tengo dificultad para comenzar las cosas porque estoy cansado/a	○	○	○	○	○

En los últimos 7 días...

	Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
¿Qué tan rendido/a se sintió en promedio?	○	○	○	○	○
¿Qué tan agotado/a estuvo en promedio?	○	○	○	○	○

Alteración del sueño

En los últimos 7 días...

	Muy mala	Mala	Pasable	Buena	Muy buena
La calidad de mi sueño fue	○	○	○	○	○

En los últimos 7 días...

	Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
Mi sueño fue reparador	○	○	○	○	○
Tuve problemas para dormir	○	○	○	○	○
Tuve dificultad para dormirme	○	○	○	○	○

Capacidad para participar en roles y actividades sociales

	Nunca	Rara vez	Algunas veces	A menudo	Siempre
Tengo problemas para realizar con otras personas todas mis actividades habituales de tiempo libre	○	○	○	○	○
Tengo problemas para realizar todas las actividades con mi familia que quiero hacer	○	○	○	○	○
Tengo problemas para realizar todo mi trabajo habitual (incluya el trabajo en el hogar)	○	○	○	○	○
Tengo problemas para realizar todas las actividades con mis amigos/as que quiero hacer	○	○	○	○	○

Efectos del dolor

En los últimos 7 días...

	Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
¿En qué medida el dolor interfirió en sus actividades diarias?	○	○	○	○	○
¿En qué medida el dolor interfirió en el trabajo en el hogar?	○	○	○	○	○
¿En qué medida el dolor interfirió en su capacidad para participar en actividades sociales?	○	○	○	○	○
¿En qué medida el dolor interfirió en sus tareas domésticas?	○	○	○	○	○

Intensidad del dolor

En los últimos 7 días...

	Ningún dolor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	El peor dolor imaginable
En promedio, ¿cómo calificaría su dolor?	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

© 2008-2012 PROMIS Health Organization and PROMIS Cooperative Group

PROMIS Banco v1.2 - Movilidad

Please complete the survey below.

Thank you!

FINAL RESULTS	
T-score	_____
Standard Error	_____

PFC37	
¿Limita su salud en este momento su capacidad para subir un piso de escaleras?	◯ Nada ◯ Poco ◯ Algo ◯ Mucho ◯ No puedo hacerlo
T-score (Cumulative)	_____
Standard Error (Cumulative)	_____
Question Position	_____

PFC38	
¿Puede caminar a una velocidad normal?	◯ Sin dificultad ◯ Con poca dificultad ◯ Con alguna dificultad ◯ Con mucha dificultad ◯ No puedo hacerlo
T-score (Cumulative)	_____
Standard Error (Cumulative)	_____
Question Position	_____

PFA15

¿Puede levantarse de una silla de respaldo recto sin brazos?	◯ Sin dificultad ◯ Con poca dificultad ◯ Con alguna dificultad ◯ Con mucha dificultad ◯ No puedo hacerlo
T-score (Cumulative)	_____
Standard Error (Cumulative)	_____
Question Position	_____

PFA21

¿Puede subir y bajar escaleras a un paso normal?	◯ Sin dificultad ◯ Con poca dificultad ◯ Con alguna dificultad ◯ Con mucha dificultad ◯ No puedo hacerlo
T-score (Cumulative)	_____
Standard Error (Cumulative)	_____
Question Position	_____

PFA23

¿Puede salir a caminar durante 15 minutos por lo menos?	◯ Sin dificultad ◯ Con poca dificultad ◯ Con alguna dificultad ◯ Con mucha dificultad ◯ No puedo hacerlo
T-score (Cumulative)	_____
Standard Error (Cumulative)	_____
Question Position	_____

PFA31r1

¿Puede levantarse del piso (suelo) sin ayuda después de haber estado acostado/a boca arriba?

- ◯ Sin dificultad
- ◯ Con poca dificultad
- ◯ Con alguna dificultad
- ◯ Con mucha dificultad
- ◯ No puedo hacerlo

T-score (Cumulative) _____

Standard Error (Cumulative) _____

Question Position _____

PFB9

¿Puede saltar hacia arriba y hacia abajo?

- ◯ Sin dificultad
- ◯ Con poca dificultad
- ◯ Con alguna dificultad
- ◯ Con mucha dificultad
- ◯ No puedo hacerlo

T-score (Cumulative) _____

Standard Error (Cumulative) _____

Question Position _____

PFB10

¿Puede subir cinco escalones?

- ◯ Sin dificultad
- ◯ Con poca dificultad
- ◯ Con alguna dificultad
- ◯ Con mucha dificultad
- ◯ No puedo hacerlo

T-score (Cumulative) _____

Standard Error (Cumulative) _____

Question Position _____

PFB24

¿Puede correr una distancia corta, como para alcanzar un autobús?	◯ Sin dificultad ◯ Con poca dificultad ◯ Con alguna dificultad ◯ Con mucha dificultad ◯ No puedo hacerlo
T-score (Cumulative)	_____
Standard Error (Cumulative)	_____
Question Position	_____

PFB32

¿Puede estar de pie durante 10 minutos sin ningún apoyo?	◯ Sin dificultad ◯ Con poca dificultad ◯ Con alguna dificultad ◯ Con mucha dificultad ◯ No puedo hacerlo
T-score (Cumulative)	_____
Standard Error (Cumulative)	_____
Question Position	_____

PFA10

¿Puede estar de pie durante una hora?	◯ Sin dificultad ◯ Con poca dificultad ◯ Con alguna dificultad ◯ Con mucha dificultad ◯ No puedo hacerlo
T-score (Cumulative)	_____
Standard Error (Cumulative)	_____
Question Position	_____

PFB40	
¿Puede ponerse de puntillas?	◯ Sin dificultad ◯ Con poca dificultad ◯ Con alguna dificultad ◯ Con mucha dificultad ◯ No puedo hacerlo
T-score (Cumulative)	_____
Standard Error (Cumulative)	_____
Question Position	_____

PFB42	
¿Puede estar de pie durante 30 minutos sin ningún apoyo?	◯ Sin dificultad ◯ Con poca dificultad ◯ Con alguna dificultad ◯ Con mucha dificultad ◯ No puedo hacerlo
T-score (Cumulative)	_____
Standard Error (Cumulative)	_____
Question Position	_____

PFB49	
¿Limita su salud en este momento su capacidad para dar un breve paseo a pie (de menos de 15 minutos)?	◯ Nada ◯ Poco ◯ Algo ◯ Mucho ◯ No puedo hacerlo
T-score (Cumulative)	_____
Standard Error (Cumulative)	_____
Question Position	_____

PFC10	
¿Limita su salud en este momento su capacidad para subir varios pisos de escaleras?	◯ Nada ◯ Poco ◯ Algo ◯ Mucho ◯ No puedo hacerlo
T-score (Cumulative)	_____
Standard Error (Cumulative)	_____
Question Position	_____

Acknowledgment: PROMIS Health Organization and Assessment Center℠ View full acknowledgment

Anexo 5. Registro de inscripción de participantes

Nombre	Fecha de nacimiento	Número del participante en el estudio	Número de teléfono #1	Número de teléfono #2	Fecha de inscripción

Anexo 6. Encuesta telefónica de seguimiento a pacientes en estudio

Confidential

Encuesta telefónica 1 semana después de la visita

Redcap Número de paciente	_____
Allied Research Society Numero de Paciente	_____
Fecha	_____

Información del Paciente- Decirle al paciente "Gracias por su valiosa participación; con esta encuesta pretendemos entender y determinar la mejor opción terapéutica para pacientes con artritis posterior la infección por chikungunya. Seguimos con un cuestionario repetido de sus síntomas para comprender cómo sus síntomas pueden haber cambiado o permanecido igual en la última semana."

	Sí	No
Presenta todavía dolores articulares asociado a chikungunya?	○	○
Los síntomas causaron ausencia laboral y/o escolar?	○	○
Los síntomas han causado limitación en la realización de sus actividades diarias?	○	○

Por lo general el dolor es?	○ Constante de intensidad leve ○ Constante de intensidad moderada ○ Constante de alta intensidad ○ Permanente pero con cambios en la intensidad ○ Tiene periodos de remsión del dolor con posterior recurrencia del mismo de intensidad variable
Qué provoca sus recurrencias?	☐ Infecciones ☐ Ejercicio ☐ Medicamentos ☐ Alimentos ☐ Otra razón
Favor de explicar la otra razón	_____
Determine la intensidad del dolor cuantificandolo de 1 a 100 durante la semana pasada, si hubo variación de la intensidad del dolor durante la semana cuantifiquela también y si desea explicarnos cualquier cambio o circunstancia con el dolor también lo puede hacer:	No hay dolor — El peor dolor que usted ha sentido *(Place a mark on the scale above)*

Explicación (Opcional)

_____

En esta pregunta, el médico que entrevista al paciente debe seleccionar qué tan bueno está el paciente a nivel mundial en términos de la gravedad de su artritis de 0 (sin síntomas de artritis) a 100 (síntomas de artritis extrema)

Sin síntomas de artritis — Síntomas de artritis extrema

(Place a mark on the scale above)

Articulaciones Afectadas Ahora * Articulación Metacarpofalángica (MCF), Articulación InterFalángica Proximal (IFP). Por favor vea figura 1 de las articulaciones e indique que articulaciones se encuentran afectadas en este momento:
Por favor digame por cada articulación que duele o esta hinchado ahorita.

	Edema Izquierdo	Dolor Izquierdo	Edema Derecho	Dolor Derecho
Hombro	☐	☐	☐	☐
Codo	☐	☐	☐	☐
Muñeca	☐	☐	☐	☐
MCF 1	☐	☐	☐	☐
MCF 2	☐	☐	☐	☐
MCF 3	☐	☐	☐	☐
MCF 4	☐	☐	☐	☐
MCF 5	☐	☐	☐	☐
IFP 1	☐	☐	☐	☐
IFP 2	☐	☐	☐	☐
IFP 3	☐	☐	☐	☐
IFP 4	☐	☐	☐	☐
IFP 5	☐	☐	☐	☐
Rodilla	☐	☐	☐	☐
Tobillo	☐	☐	☐	☐

Cuestionario de augmento de gravedad de artritis de chikungunya durante la ultima semana. (Flare Questionnaire)

Marque en la escala el DOLOR de 0-100 que sintió debido a su artritis de chikungunya durante la última semana:

Sin dolor — Dolor extremo

(Place a mark on the scale above)

Marque en la escala la DIFICULTAD QUE TUVO PARA HACER ACTIVIDADES FÍSICAS de 0-100 (como usar sus manos, caminar, correr, vestirse, preparar comidas, etc.) debido a su artritis por chikungunya durante la última semana:

Sin dificultidad — Dificultidad extremo

(Place a mark on the scale above)

Marque en la escala la FATIGA de 0-100 que sintió debido a su artritis por chikungunya durante la última semana:	Sin fatiga — Fatiga extrema *(Place a mark on the scale above)*
Marque en la escala la RIGIDEZ de 0-100 (en todas partes o en sus articulaciones) que sintió debido a su artritis chikungunya durante la última semana:	Sin rigidez — Rigidez extremo *(Place a mark on the scale above)*
Teniendo en cuenta como activa ha sido su artritis por chikungunya, marque la escala que mejor describa la dificultad que tuvo al PARTICIPAR EN ACTIVIDADES COMO TRABAJO, VIDA FAMILIAR, EVENTOS SOCIALES de 0-100 que son típicos para usted en la semana pasada:	Sin dificultad — Dificultidad extremo *(Place a mark on the scale above)*
¿Ha tenido este nivel de síntomas durante más de una semana?	◯ Si ◯ No
¿Está con severidad aumentada de artritis por chikungunya en este momento?	◯ Si ◯ No

Versión Española del Health Assessment Questionnaire (HAQ):

Durante la última semana, ¿ha sido usted capaz de...

	Sin dificultad	Con alguna dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de hacerlo
1) Vestirse solo, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?	○	○	○	○
2) Enjabonarse la cabeza?	○	○	○	○
3) Levantarse de una silla sin brazos?	○	○	○	○
4) Acostarse y levantarse de la cama?	○	○	○	○
5) Cortar un filete de carne?	○	○	○	○
6) Abrir un cartón de leche nuevo?	○	○	○	○
7) Servirse la bebida?	○	○	○	○
8) Caminar fuera de casa por un terreno llano?	○	○	○	○
9) Subir cinco escalones?	○	○	○	○
10) Lavarse y secarse todo el cuerpo?	○	○	○	○
11) Sentarse y levantarse del retrete?	○	○	○	○
12) Ducharse?	○	○	○	○
13) Coger un paquete de azúcar de 1 Kg de una estantería colocada por encima de su cabeza?	○	○	○	○
14) Agacharse y recoger ropa del suelo?	○	○	○	○
15) Abrir la puerta de un coche?	○	○	○	○
16) Abrir tarros cerrados que ya antes habían sido abiertos?	○	○	○	○
17) Abrir y cerrar los grifos?	○	○	○	○
18) Hacer los recados y las compras?	○	○	○	○
19) Entrar y salir de un coche?	○	○	○	○
20) Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?	○	○	○	○

Ahora le preguntaremos sobre los tratamientos que ha utilizado para su artritis.

	Sí	No
Aspirina	◯	◯
NSAIDs	◯	◯
Paracetamol/Acetaminofeno	◯	◯
Prednisona/Esteroide	◯	◯
Metotrexate	◯	◯
Plantas medicinas/Medicina alternativa	◯	◯
Otras terapias	◯	◯

Por favor explique e indique cuales otras terapias _____

Sus dolores fueron o son controlados adecuadamente con esta terapia(s)?
◯ Sí
◯ No

Ahora te haremos unas preguntas sobre tu sueño.

En la última semana en promedio, ¿cuántas horas duermes por la noche? _____

¿A qué hora acuestase normalmente? _____

¿A qué hora levantase normalmente? _____

Ahora vamos a preguntar sobre rigidez articular usando preguntas de la SPARRA Joint Stiffness Questionnaire.

Durante el mes pasado, ¿cuántos días ha tenido rigidez en las articulaciones?
◯ 0 días
◯ 1-5 días
◯ 6-15 días
◯ 6-30 días

En el último mes, ¿cuánta rigidez articular ha tenido?
◯ Ninguno
◯ Leve
◯ Moderado
◯ Severo

Si tuvo rigidez articular en la mañana cuando se despertó, ¿cuánto duró?
◯ No tengo rigidez articular en la mañana
◯ Menos de una hora
◯ 1-2 horas
◯ Toda la mañana

¿Qué impacto ha tenido la rigidez en las articulaciones en su capacidad para realizar actividades diarias (por ejemplo, trabajo, tareas domésticas, cuidado de niños, actividades sociales)?
◯ Sin Impacto
◯ Un Pequeño Impacto
◯ Un Impacto Moderado
◯ Un Impacto Severo

¿Dónde sintió la rigidez articular?	Sí	No
Un mano	○	○
Ambas manos	○	○
Un brazo	○	○
Ambas brazos	○	○
Un pie	○	○
Ambas pies	○	○
Una pierna	○	○
Ambas piernas	○	○

Gracias por su participación en el estudio.

Nombre de Encuestador: _____

Anexo 7. Formulario de cadena de custodia

Nombre del flebotomista	Fecha y hora de recepción	Número de tubos	Firma
Nombre del técnico de laboratorio	**Fecha y hora de recepción**	**Número de tubos**	**Firma**
Nombre de la persona encargada de almacenar las muestras	**Fecha y hora de recepción**	**Número de tubos**	**Firma**
Nombre del remitente a EE. UU.	**Fecha y hora de recepción**	**Número de tubos**	**Firma**
Nombre del destinatario de la muestra en EE. UU.	**Fecha y hora de recepción**	**Número de tubos**	**Firma**

Anexo 8. Aprobaciones.

Date: December 10, 2018
To: Chang, Aileen, MD, MSPH
From: The George Washington University Committee on Human Research, Institutional Review Board (IRB), FWA00005945
Subject: **IRB**# 121611, "Colombian Arboviral Surveillance"
Sponsor: Children's Research Institute
Risk Level: Not Greater than Minimal Risk under 45 CFR 46 / 21 CFR 56
Status: Open

IRB Approval Date: 12/07/2018 **Expiration Date:** 01/05/2020

The George Washington University's Institutional Review Board **fully approved** the above referenced study via expedited review procedure under categories 2, 3, 5, 7 of 45 CFR 46.110. This approval is limited to the activities described in the approved IRB. Modifications may not be initiated without prior IRB review and approval except where necessary to eliminate apparent immediate hazards to human participants.

The Expiration Date of this research study is the date at which no research activities may take place if the study has not been reapproved. If this study is expected to extend beyond one year, please submit a continuing review request 45 days prior to your Expiration Date. HHS regulations at 45 CFR 46.109(e) require that continuing review of research be conducted by the IRB at intervals appropriate to the degree of risk but not less than once per year. The regulations make no provision for any grace period extending the conduct of the research beyond the Expiration Date. Once research activities have been completed, please submit a closure form least 30 days prior to the Expiration Date.

This protocol has been approved for **a maximum number of** 1000 **subjects** to be enrolled under the auspices of George Washington University. If you wish to increase enrollment beyond this number, you must submit a modification request to the IRB and obtain approval before exceeding this number.

In conducting this study, you are required to follow the requirements in the *INVESTIGATOR GUIDANCE: Investigator Obligations (HRP-800)*.

If you have any questions, please do not hesitate to contact the Office of Human Research either by email at ohrirb@gwu.edu or via phone at 202-994-2715.

Submission Components Approved		
Document Type	Version	Date Approved
Submission-GW Continuing Review Request	Version 1.0	12/07/2018
Consent Form-Informed consent EVAC	Version 3.0	12/07/2018