

## **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 Martínez zapata  
Yerlenis Galvis Crespo  
Alberto David Cabana Jimenez**

Trabajo de Investigación como requisito para optar el título de Medicina Interna

### **Tutores**

Andrés Ángel Cadena Bonfanti  
Henry González Torres

### **RESUMEN**

**Antecedentes:** El CHIKV se introdujo en las Américas por primera vez en 2013 causando dos millones de infecciones en más de treinta países<sup>1</sup>. El CHIKV causa una artritis debilitante crónica en una cuarta parte de los individuos infectados<sup>2</sup>, generando síntomas recurrentes y remitentes<sup>3</sup>. Actualmente no existe un tratamiento estándar basado en evidencia para la artritis crónica de CHIKV.

**Objetivos:** 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.

**Materiales y 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:** La primera fase del estudio muestran en el grupo de casos la distribución de frecuencia entre las variables de género y grupo etario, predominio 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

**Background:** CHIKV was introduced in the Americas for the first time in 2013 causing two million infections in more than thirty countries. CHIKV causes chronic debilitating arthritis in a quarter of infected individuals, generating recurrent and limiting symptoms. There is currently no evidence-based standard treatment for chronic CHIKV arthritis.

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

**Materials and 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.

**KeyWords: Key words:** interleukin-2, recurrent arthritis, chikungunya

## REFERENCIAS

1. Organización Mundial De La Salud. Número de casos reportados de chikungunya enpaíses 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 Arthritis. 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 arthritis. 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](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, Entomología 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 2years after infection with chikungunya virus. *PostgradMed 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 matière de recherche et de santé publique dans les Amériques. *Registro Epidemiológico Semanal - Relevé*

épidémiologiquehebdomadaire. 2016;90(42):571-576.

18. Frequency of ChronicJointPainFollowingChikungunya Virus Infection (Frecuencia del dolor articular crónico después de la infección por el virus de Chikungunya). *Arthritis 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. [cdc.gov](http://cdc.gov)
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 ClinMicrobiolInfectDis*. 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. *NatRevImmunol*. 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. *SignalTransduct 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/jappphysiol.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. *BiochimBiophys Acta.* 2016;1859(2):223-234. doi:10.1016/j.bbagr.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, Rosenzweig 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. *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.*