

Inmunopatología de la infección por el virus de chikungunya. Posibles marcadores biológicos para predecir el riesgo de secuelas crónicas.

Anyela Yuliana Lozano Parra

Trabajo de Grado para Optar el título de Doctor en Ciencias Biomédicas

Director

Víctor Mauricio Herrera Galindo

Médico, PhD en Epidemiología

Codirector

Luis Ángel Villar Centeno

Médico, Especialista en Microbiología Médica, MSc en Epidemiología Clínica

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Salud

Escuela de Medicina

Doctorado en Ciencias Biomédicas

Bucaramanga

2025

Agradecimientos

Un agradecimiento para mi hijo Jerónimo, quien ha sido mi mayor fortaleza desde el inicio de este camino y ha sido paciente ante mis ausencias para dedicarme a este proyecto. A mi familia, quienes siempre han creído en mí y amorosamente me apoyaron en este proceso.

Un agradecimiento especial al Dr. Víctor Mauricio Herrera y al Dr. Luis Ángel Villar, mis tutores, cuya confianza, enseñanzas, apoyo y paciencia han sido esenciales en mi formación y crecimiento profesional a lo largo de estos años. También, un agradecimiento a la Dra. Elsa Marina Rojas y al Dr. Silvio Urcuqui por su dedicación y acompañamiento, aportando desde sus áreas de experticia a mi proceso de formación académica.

A los pacientes y a cada uno de los expertos que participaron en el contacto y valoraciones para la definición de los desenlaces de este estudio, así como a quienes contribuyeron con sus valiosos aportes a la discusión de los resultados obtenidos.

Finalmente, agradezco al Grupo de Epidemiología Clínica, de la Universidad Industrial de Santander y al Centro de Atención y Diagnóstico de Enfermedades Infecciosas (CDI) por brindarme la posibilidad y el apoyo financiero para la realización de este proyecto de investigación, lo que hizo posible la culminación de mis estudios de formación doctoral.

Tabla de Contenido

	Pág.
Glosario.....	12
Introducción.....	16
1 Marco teórico.....	23
1.1 Virus chikungunya.....	23
1.2 Epidemiología.....	26
1.3 Diagnóstico de la infección.....	27
1.4 La enfermedad por chikungunya.....	29
1.4.1 Fase aguda.....	30
1.4.2 Fase subaguda.....	31
1.4.3 Fase crónica.....	31
1.5 Patogénesis.....	36
1.6 Biomarcadores.....	39
2 Perfil inmunológico agudo y biomarcadores pronósticos de dolor articular persistente en la fiebre por chikungunya: Una revisión Sistemática.....	40
2.1 Introducción.....	40
2.2 Materiales y métodos.....	42
2.2.1 Fuentes de datos y estrategia de búsqueda.....	42
2.2.2 Criterios de elegibilidad.....	42
2.2.3 Selección de estudios.....	43
2.2.4 Extracción de datos.....	43

2.2.5	Evaluación del riesgo de sesgo	43
2.3	Resultados	44
2.3.1	Selección de estudios	44
2.3.2	Características de los estudios y evaluación de riesgo de sesgo	45
2.3.3	Perfil de la respuesta inmune en la enfermedad aguda	50
2.3.4	Biomarcadores de dolor articular persistente.....	52
2.4	Discusión.....	56
2.5	Conclusiones	61
3	Enfermedad reumatológica crónica en la fiebre por el virus chikungunya - Resultados de un estudio de cohorte en Piedecuesta, Colombia.....	63
3.1	Introducción	63
3.2	Materiales y métodos	66
3.2.1	Estudios fuente.....	67
3.2.2	Armonización de datos	69
3.2.3	Elegibilidad y recontacto	69
3.2.4	Seguimiento	70
3.2.5	Aspectos éticos.....	71
3.2.6	Desenlaces.....	71
3.2.7	Análisis de datos	73
3.3	Resultados.....	74
3.3.1	Descripción de la población.....	74
3.3.2	Estimación de la frecuencia de RC-pCHIK y sus características	77
3.3.3	Características de la población según el patrón clínico del reumatismo crónico	78

3.3.4	Evaluación de la población según la presencia de fatiga crónica y CVRS afectada	81
3.4	Discusión.....	84
3.5	Conclusiones.....	92
4	Identificación de posibles biomarcadores inmunológicos como predictores de reumatismo crónico post-chikungunya.....	93
4.1	Introducción	93
4.2	Materiales y métodos	96
4.2.1	Descripción de las cohortes	96
4.2.2	Aspectos éticos.....	98
4.2.3	Elegibilidad.....	99
4.2.4	Definición de desenlaces.....	99
4.2.5	Cuantificación de factores inmunológicos: posibles biomarcadores	100
4.2.6	Análisis de datos	101
4.3	Resultados.....	103
4.3.1	Características de la población.....	103
4.3.2	Cuantificación de los factores inmunológicos en cada cohorte	106
4.3.3	Evaluación de factores inmunológicos según el desenlace principal de RC-pCHIK.	108
4.3.4	Evaluación de factores inmunológicos según los desenlaces de CVRS afectada y fatiga crónica.....	113
4.4	Discusión.....	118
4.5	Conclusiones.....	124
	Conclusiones generales.....	126
	Recomendaciones	127
	Aspectos regulatorios.....	128

Referencias Bibliográficas	131
Apéndices.....	164
Divulgación.....	175

Lista de Tablas

	Pág.
Tabla 1 Características de los estudios incluidos.....	46
Tabla 2 Evaluación del riesgo de sesgo de Newcastle-Ottawa.....	48
Tabla 3 Factores inmunológicos cuantificados de manera concurrente con el reporte de dolor articular persistente en la infección por CHIKV.....	54
Tabla 4 Factores inmunológicos predictores de dolor articular persistente en la infección por CHIKV.....	55
Tabla 5 Características de los pacientes durante la fase aguda de la infección por CHIKV (2014-2015).....	76
Tabla 6 Patrones clínicos de reumatismo crónico durante la evaluación de seguimiento.....	78
Tabla 7 Características de los participantes durante la evaluación de seguimiento, categorizada por el patrón clínico de reumatismo crónico.....	79
Tabla 8 Calidad de vida relacionada con salud y fatiga durante la evaluación de seguimiento, categorizada por el patrón clínico de reumatismo crónico.....	83
Tabla 9 Características demográficas de los casos de infección por CHIKV durante la visita basal, según el desenlace de RC-pCHIK*.....	105
Tabla 10 Factores inmunológicos cuantificados durante la visita basal, según el desenlace de RC-pCHIK*.....	109

Tabla 11 Asociación entre factores proinflamatorios y el reumatismo crónico post-CHIKV....	111
Tabla 12 Características de la población durante visita de seguimiento crónico y factores inmunológicos en visita basal en participantes de la cohorte de Piedecuesta, según los desenlaces CVRS afectada y fatiga crónica.....	114
Tabla 13 Asociación entre biomarcadores y los desenlaces de calidad de vida afectada y fatiga en participantes de la cohorte de Piedecuesta.....	116

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1 Diagrama de diseño metodológico del estudio de tesis doctoral.....	20
Figura 2 Estructura del virus chikungunya	24
Figura 3 Ciclos de transmisión de CHIKV	25
Figura 4 Distribución geográfica de los genotipos de CHIKV	26
Figura 5 Curso clínico de la infección por CHIKV	28
Figura 6 Historia natural de la enfermedad.....	30
Figura 7 Patogenia de la enfermedad.....	38
Figura 8 Diagrama de flujo de búsqueda	44
Figura 9 Mapa de calor del perfil inmune reportado en la fase aguda de la infección por CHIKV.	51
Figura 10 Diseño del estudio	68
Figura 11 Flujograma del proceso de recontacto e inclusión	75
Figura 12 CVRS evaluada mediante el cuestionario SF-36 durante la evaluación de seguimiento, según el patrón clínico de reumatismo crónico.....	82
Figura 13 Diseño del estudio	98

Figura 14 Flujograma de selección de participantes para la evaluación de factores inmunológicos	104
Figura 15 Mapa de calor de correlaciones parciales entre los factores inmunológicos cuantificados durante la visita basal.....	107
Figura 16 Gráfico de dispersión de factores inmunológicos cuantificados durante la visita basal, según el desenlace de RC-pCHIK* y la cohorte.....	110

Lista de Apéndices

	Pág.
Apéndice A Registro PROSPERO de revisión sistemática de literatura.....	164
Apéndice B Curvas de calibración para determinar la concentración de los componentes proinflamatorios.....	169
Apéndice C Histogramas de los factores inmunológicos cuantificados en cada una de las cohortes	171
Apéndice D Exploración de la relación funcional entre IL-8/CXCL8, MIG/CXCL9 and IP-10/CXCL10 y el desenlace de RC-pCHIK*	173

Glosario

AUC: por sus siglas en inglés “*Area under the curve*”

CHIKF: fiebre causada por el virus chikungunya

CHIKV: virus chikungunya

CVRS: calidad de vida relacionada con salud

EGF: factor de crecimiento epidérmico

ENI-PD: enfermedad no inflamatoria probablemente degenerativa

FC: fatiga crónica

FGF-basic: factor de crecimiento fibroblástico básico

GAL-9: galectina 9

GALS: por sus siglas en inglés “*Gait, Arm, Legs, Spine*”

G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos

GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos

HGF: factor de crecimiento hepatocitario

HMGB1: proteína del grupo 1 de alta movilidad

IC95%: intervalo de confianza del 95%

IFN- α : interferón alfa

IFN- γ : interferón gamma

IL-1Ra: receptor antagonista de la interleucina 1 (IL-1)

IL-2R: receptor de interleucina 2 (IL-2)

IP-10/CXCL10: proteína 10 inducida por IFN- γ

MCP-1/CCL2: proteína quimioatrayente de monocitos 1

MIF: factor de inhibición de macrófagos

MIG/CXCL9: monocina inducida por IFN- γ

MIP- α /MIP- β : proteína inducida por macrófagos alfa y beta

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

PCR: proteína C reactiva

RANTES/CCL5: quimiocina de regulación por activación expresada y secretada por los linfocitos T.

RC-pCHIK: reumatismo crónico post-CHIKV

RIC: rango intercuartílico

ROC: por sus siglas en inglés “*Receiver Operating Characteristic*”

RT-qPCR: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con transcripción inversa

SCA: casos sin compromiso articular

TGF- β : factor de crecimiento transformante beta

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

Resumen

Título: Inmunopatología de la infección por el virus de chikungunya. Posibles marcadores biológicos para predecir el riesgo de secuelas crónicas.*

Autor: Anyela Yuliana Lozano Parra**

Palabras Clave: Virus chikungunya, biomarcadores, reumatismo crónico post-CHIKV, predicción, calidad de vida relacionada con salud, fatiga crónica.

Introducción: La infección por el virus chikungunya (CHIKV) representa un importante problema de salud pública debido a la cronificación de síntomas reumatológicos, que deterioran la calidad de vida relacionada con salud (CVRS) y aumentan la fatiga tras la fase aguda. Sin embargo, los mecanismos patogénicos de la enfermedad no están completamente definidos y aún se carece de biomarcadores pronósticos validados para la identificación temprana de artropatía crónica.

Objetivo: Identificar biomarcadores para predecir la evolución hacia secuelas crónicas (reumatismo crónico post-CHIKV - RC-pCHIK), fatiga crónica y CVRS afectada, en pacientes con enfermedad por CHIKV.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática de estudios publicados que evaluaron biomarcadores inmunológicos en la infección por CHIKV. Además, se desarrolló un estudio de cohorte con seguimiento a largo plazo de personas infectadas durante el brote epidémico de 2014–2015 en Piedecuesta, Santander. Finalmente, en dos estudios de cohorte se exploró la asociación entre biomarcadores inmunológicos y el desarrollo de RC-pCHIK.

Resultados: La revisión sistemática incluyó 38 estudios e identificó un perfil inmune inflamatorio agudo con elevación de factores inmunológicos, sin lograr establecer biomarcadores pronósticos consistentes. En la cohorte, se identificó que el 14,1% de los participantes fueron clasificados como casos de RC-pCHIK, quienes presentaron mayor afectación de la CVRS y fatiga crónica. En el estudio de casos y controles, se encontró que niveles más altos de IL-8/CXCL8 e IP-10/CXCL10 y MIG/CXCL9 medidos en fases tempranas de la infección se asociaron con una menor probabilidad de desarrollar RC-pCHIK.

Conclusión: Estas quimiocinas podrían ser útiles para estratificar el riesgo de progresión hacia secuelas de reumatológicas tras una infección por CHIKV. Sin, embargo, no se observó una asociación con CVRS afectada ni fatiga crónica. Estos hallazgos deben ser validados en estudios adicionales.

* Tesis doctoral

** Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Director: Víctor Mauricio Herrera Galindo, MD, PhD. Codirector: Luis Ángel Villar, MD, MSc, Esp

Abstract

Title: Immunopathology of chikungunya virus infection: Potential biological markers for predicting the risk of chronic sequelae *

Author: Anyela Yuliana Lozano Parra **

Key Words: Chikungunya virus, biomarkers, post-CHIKV chronic rheumatism, prediction, health-related quality of life, chronic fatigue

Introduction: Chikungunya virus (CHIKV) infection is a public health concern due to the chronicity of rheumatological symptoms, which impair health-related quality of life (HRQoL) and increase fatigue in the post-acute phase. However, the disease's pathogenesis is not fully understood, and validated prognostic biomarkers for the early identification of chronic arthropathy are still lacking. **Objective:** To identify biomarkers that can predict progression to chronic sequelae (post-CHIKV chronic rheumatism – pCHIK-CR), chronic fatigue, and impaired HRQoL in patients with CHIKV infection.

Methodology: A systematic review of published studies evaluating immunological biomarkers in CHIKV infection was conducted. In addition, a long-term follow-up cohort study was carried out in acute CHIKV infection cases during the 2014–2015 outbreak in Piedecuesta, Colombia. Finally, in two cohort studies we explored the association between immunological factors and the development of pCHIK-CR.

Results: A systematic review included 38 studies and identified an inflammatory immune profile with elevated levels of pro-inflammatory cytokines and other immune factors but failed to establish consistent prognostic biomarkers. In the cohort study, 14.1% of participants were classified as pCHIK-CR, who showed greater impairment in HRQoL and chronic fatigue. In the case–control study, higher levels of IL-8/CXCL8, IP-10/CXCL10, and MIG/CXCL9 measured in the early stages of infection were associated with a lower likelihood of developing pCHIK-CR.

Conclusion: These chemokines may be useful for stratifying the risk of progression to rheumatological sequelae after CHIKV infection. However, no association was observed with impaired HRQoL or chronic fatigue. These findings should be validated in further studies.

* Doctoral thesis

** Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Director: Víctor Mauricio Herrera Galindo, MD, PhD Codirector: Luis Ángel Villar, MD, MSc, Esp

Introducción

Las enfermedades transmitidas por el mosquito *Aedes* representan un importante problema de salud pública. En Colombia, la presencia del vector *Aedes aegypti* en el 75% del territorio nacional favorece la transmisión endémica de arbovirus como chikungunya, dengue y Zika (Padilla et al., 2012). Entre diciembre del 2013 y junio del 2023, se reportaron 3,7 millones de casos de infección por el virus chikungunya (CHIKV) en las Américas (de Souza et al., 2024). Durante el 2015, en Colombia se reportaron 275.907 casos de infección por CHIKV, siendo el país que mayor número de casos en las Américas durante este periodo (Pan American Health Organization, 2024).

A pesar del elevado número de casos reportados de chikungunya en Colombia, un estudio de seroprevalencia realizado en el 2017 en cinco ciudades (Cúcuta, Neiva, Sincelejo, Piedecuesta y Medellín) evidenció una seroprevalencia que varió entre el 9,0 y el 73,0% (Cucunubá et al., 2018; Estupiñán Cardenas et al., 2018). Esta heterogeneidad en las tasas de ataque del virus, sumada al hecho de que gran parte de la población colombiana reside en municipios con circulación endémica de *Aedes* spp., plantea la posibilidad de que quienes no han estado expuestos a CHIKV puedan infectarse ante una nueva onda de circulación del virus.

La fiebre por chikungunya (CHIKF) se caracteriza principalmente por fiebre y dolor articular, que en algunos casos puede ser incapacitante y de larga duración. Otros síntomas comunes incluyen mialgias, cefalea, náuseas, cansancio, erupciones cutáneas y afectación de la calidad de vida (World Health Organization, 2020). Aunque la mayoría de los pacientes se recuperan

completamente, un subgrupo puede presentar dolor articular o musculoesquelético persistente durante meses o incluso años (Thiberville et al., 2013).

La frecuencia de afectación articular reportada varía entre el 17,0% y el 53,7%, variación probablemente atribuible a la heterogeneidad en las definiciones usadas para esta complicación y del momento de la enfermedad en el que fueron evaluada (Edington et al., 2018; López Rodríguez, 2018; Rodríguez-Morales et al., 2016). Esta variabilidad resalta la necesidad de contar con criterios estandarizados para definir la afectación reumática crónica post-CHIKV, así como de herramientas que permitan la identificación temprana de los pacientes con riesgo de desarrollar estas secuelas.

Aunque el efecto artrítogénico de CHIKV fue descrito por primera vez en 1979 (Fourie & Morrison, 1979), y su introducción en América Latina hace una década causó una gran emergencia de salud, la comprensión de los mecanismos inmunopatogénicos asociados a las secuelas crónicas sigue siendo limitada. Durante la fase aguda de la infección, se desencadena una intensa respuesta inflamatoria, que en algunos casos puede mantenerse activa y generar daño persistente en el tejido sinovial de las articulaciones afectadas (Simon et al., 2008; Thiberville et al., 2013).

Actualmente no se han identificado biomarcadores de pronóstico temprano para el desarrollo de las secuelas crónicas de CHIKV. Es decir, existe variabilidad en los resultados relacionados con posibles factores inmunológicos asociados a la infección por CHIKV. Como se detalla en el **Capítulo 2**, en la literatura disponible solo existen dos estudios que han evaluado el papel de factores inmunológicos en la predicción de artralgia persistente (Chang, Tritsch, et al., 2018; Hoarau et al., 2010). Sin embargo, la evidencia disponible es limitada y presenta sesgos metodológicos relacionados con el diseño de estudio empleado, reducido tamaño de muestra,

grupo comparador empleado, o ajuste por variables potencialmente modificadoras de la asociación, lo que resalta la necesidad de nuevos esfuerzos en este campo de investigación.

Considerando lo anterior, la caracterización de la afectación por CHIKV durante la fase crónica de la enfermedad, junto con la identificación de biomarcadores de predicción contribuirán al acortamiento en la brecha del conocimiento que aún persiste en esta enfermedad desatendida (World Health Organization, 2024). Además, la identificación de biomarcadores pronósticos de manifestaciones reumáticas aportará evidencia para la identificación de pacientes con mayor susceptibilidad de presentar secuelas crónicas, permitiendo implementar intervenciones oportunas que reduzcan su riesgo.

En esta tesis doctoral se planteó como pregunta de investigación: En pacientes con infección por CHIKV ¿Pueden los marcadores biológicos pronosticar la evolución hacia secuelas crónicas, como reumatismo crónico post-CHIK (RC-pCHIK), fatiga crónica y el deterioro de la calidad de vida relacionada con salud (CVRS)?

Para responder a esta pregunta, se estableció como **objetivo principal**, identificar marcadores biológicos para predecir la evolución hacia secuelas crónicas (RC-pCHIK, fatiga crónica y CVRS), en pacientes con enfermedad por CHIKV. Específicamente este estudio se planteó:

Objetivo 1: Estimar la frecuencia de secuelas crónicas (RC-pCHIK, fatiga crónica y CVRS) en la población de estudio con diagnóstico de infección por CHIKV.

Objetivo 2: Evaluar marcadores biológicos (citoquinas, anticuerpos IgG anti-CHIKV, proteína C reactiva – PCR y factor Reumatoideo - FR) para predecir la evolución hacia RC-pCHIK en la infección por CHIKV.

Objetivo 3: Explorar la asociación de marcadores biológicos (citoquinas, anticuerpos IgG anti-CHIKV, proteína C reactiva – PCR y factor Reumatoideo - FR) para predecir el desarrollo de fatiga crónica en la infección por CHIKV.

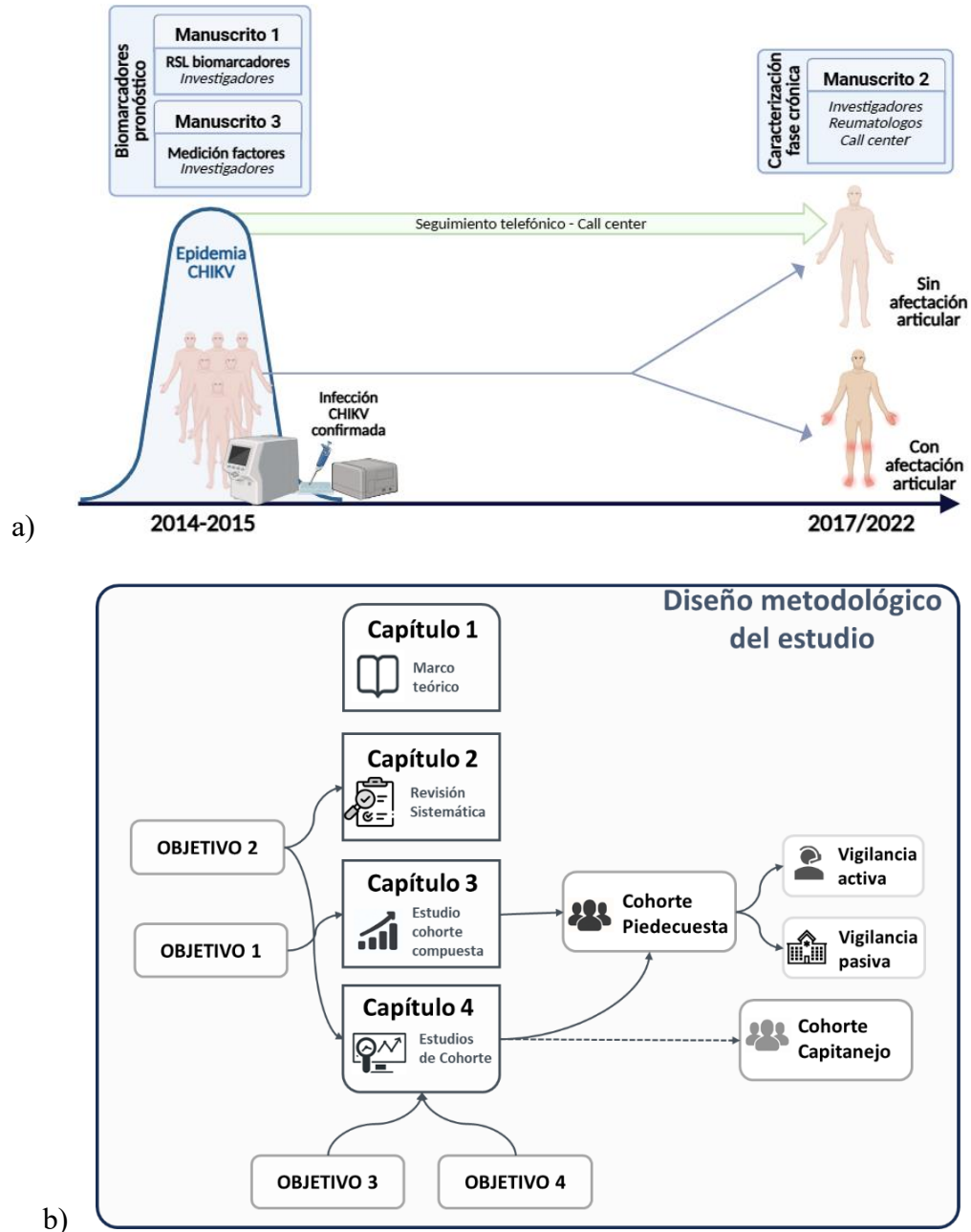
Objetivo 4: Determinar el rol de los marcadores biológicos (citoquinas, anticuerpos IgG anti-CHIKV, proteína C reactiva – PCR y factor Reumatoideo - FR) en la predicción de la progresión hacia CVRS afectada en la infección por CHIKV.

Para el cumplimiento de estos objetivos, se estructuró un diseño metodológico distribuido en cuatro capítulos interrelacionados, como se muestra en la **Figura 1**. Cada capítulo responde a uno o más objetivos específicos del estudio mediante diferentes diseños metodológicos y fuentes de información.

El **Capítulo 1** corresponde al marco teórico, en el cual se presentan conceptos fundamentales sobre la infección por CHIKV, incluyendo generalidades sobre el virus, su epidemiología, las características clínicas del curso de la enfermedad, los métodos de diagnóstico de la infección y los tipos de biomarcadores según su uso.

El **Capítulo 2** aborda el segundo objetivo específico mediante una revisión sistemática de literatura, cuyo objetivo fue sintetizar la evidencia disponible sobre el papel de la respuesta inmunológica aguda como posible predictor del desarrollo de artralgia persistente. Se identificó un perfil que incluye niveles elevados de factores inmunológicos, incluyendo IFN- α , IFN- γ , IL-6, IL-7, IL-1Ra, IL-4, MCP-1/CCl-2, MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10, VEGF y G-CSF medidos en la fase aguda de la enfermedad de casos con infección por CHIKV en comparación con controles sanos. Esta revisión sustentó la hipótesis que guía la realización de la investigación que se presenta en los siguientes capítulos.

Figura 1
Diagrama de diseño metodológico del estudio de tesis doctoral



Nota: El diagrama representa el diseño del estudio. a) corresponde al esquema de selección de casos de CHIKV y el seguimiento a la población en fase crónica. b) Muestra la conexión entre los objetivos específicos del estudio, los capítulos correspondientes al proyecto de tesis doctoral, y los

estudios fuentes de los casos de infección por CHIKV utilizadas (cohortes y tipos de vigilancia). La línea discontinua, indica que la cohorte de Capitanejo solo fue utilizada para el cumplimiento del objetivo 2 y no para los objetivos 3 y 4.

El **Capítulo 3** se responde al primer objetivo y presenta los resultados del seguimiento de una cohorte prospectiva luego de siete años del brote de CHIKV en Piedecuesta, Colombia del 2014-2015. La cohorte se conformó por la unión de dos cohortes desarrolladas en el mismo municipio, una de vigilancia activa y la otra de vigilancia pasiva. Se estimó la incidencia de RC-pCHIK, encontrando que uno de cada siete adultos desarrolló esta secuela, y se identificó un impacto significativo en la calidad de vida y en la presencia de fatiga crónica. Este estudio aportó datos sobre la carga de enfermedad a largo plazo, lo cual resalta la importancia de identificar predictores tempranos.

En el **Capítulo 4**, se exploran los objetivos específicos 2, 3 y 4 mediante el uso de datos y muestras de dos estudios de cohortes conducidas en Piedecuesta y Capitanejo, Colombia. Se cuantificaron niveles séricos de citocinas (IL-4, IL-6, IL-8/CXCL8, IL-27), quimiocinas (MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10, MCP-1/CCL2), IgG anti-CHIKV y otros marcadores inflamatorios durante las fases aguda y subaguda, cuyos detalles se describen en este capítulo. Se identificaron asociaciones no lineales entre los niveles de IL-8/CXCL8, MIG/CXCL9 e IP-10/CXCL10 y el desarrollo de RC-pCHIK, lo cual sugiere que una respuesta inmune robusta y temprana podría tener un rol protector en la progresión de la enfermedad. Además, se muestra la exploración en la relación entre estos factores con los desenlaces de CVRS afectada y fatiga crónica. Estos hallazgos proponen a estos factores como posibles biomarcadores pronósticos, en línea con la evidencia descrita en el **Capítulo 2**.

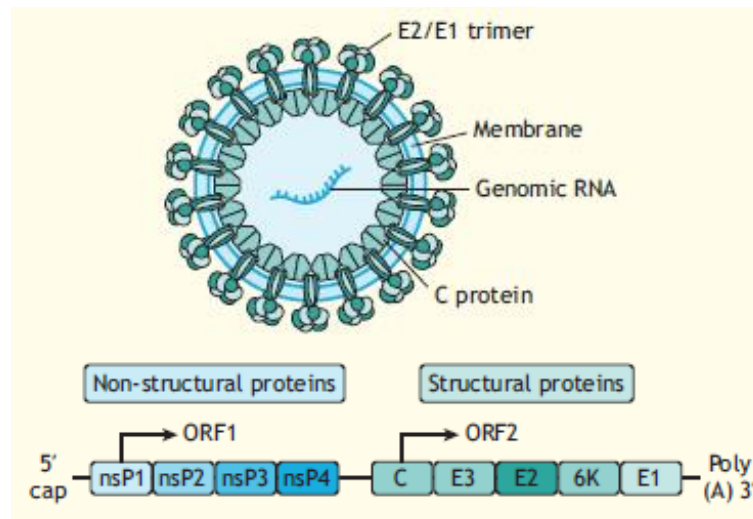
Este enfoque integrado permite una comprensión de la historia natural de la infección por CHIKV y sus secuelas crónicas, así como de los factores inmunológicos asociados. Finalmente, se presentan las conclusiones generales del estudio y recomendaciones para el desarrollo de futuras investigaciones dirigidas a mejorar el manejo integral de esta enfermedad desatendida.

1 Marco teórico

A lo largo de este capítulo, se revisarán conceptos fundamentales sobre la enfermedad causada por CHIKV. Se presentarán y se discutirán investigaciones previas de relevancia, incluyendo el comportamiento epidemiológico de la infección, los métodos disponibles para su diagnóstico, la sintomatología asociada a sus diferentes etapas, la fisiopatogenia del compromiso articular y utilidades de los biomarcadores.

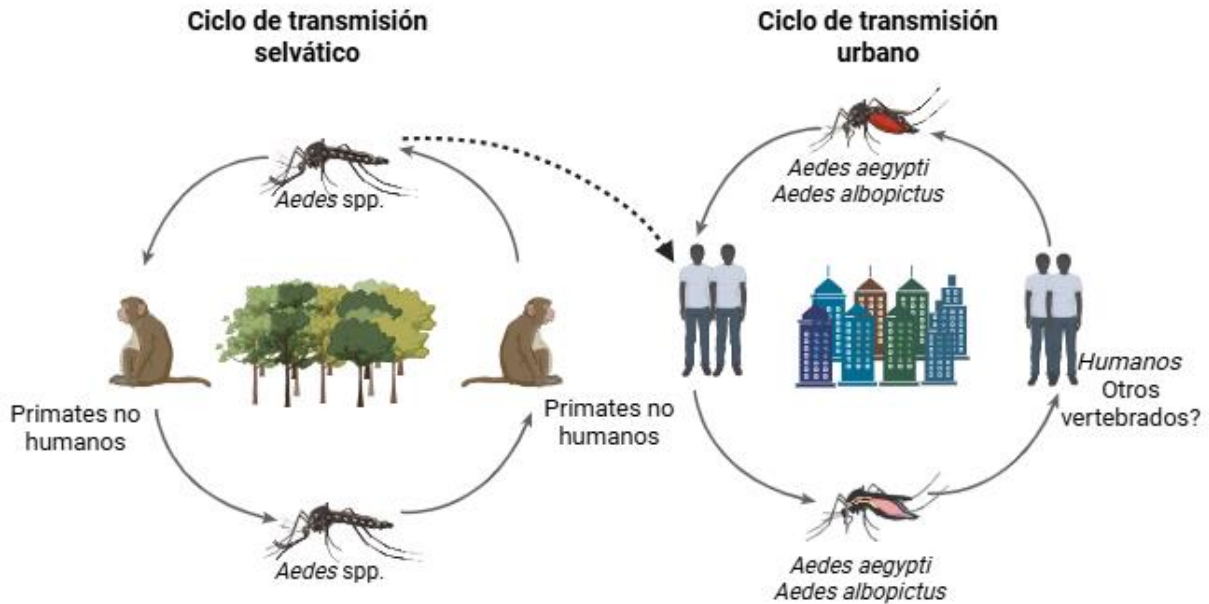
1.1 Virus chikungunya

El virus chikungunya (CHIKV) pertenece a la familia *Togaviridae*, género *Alphavirus* (Constant et al., 2021). CHIKV es un virus envuelto con un genoma de RNA de polaridad positiva (Henderson Sousa et al., 2023; Strauss & Strauss, 1994). Su genoma está compuesto por dos marcos de lectura abierta (ORFs por sus siglas en inglés): el primero codifica una poliproteína que por acción de proteasas virales da origen a cuatro proteínas no estructurales [nsP1, nsP2 (proteasa), nsP3 y nsP4], implicadas en la replicación del genoma viral (**Figura 2**). El segundo ORF codifica una poliproteína que por acción de proteasas virales y celulares dará origen a seis proteínas estructurales [(cápside (C), envoltura E3-E2-6K-E1, y la proteína TF) implicadas en la producción de la nueva progenie viral (Constant et al., 2021; Schmidt & Schnierle, 2022; Valdés López et al., 2019). CHIKV cuenta con un único serotipo y tres genotipos identificados: el África Occidental (AO), el Este/Central/Sur África (ECSA) y el asiático (Silva & Dermody, 2017; Wu et al., 2013).

Figura 2*Estructura del virus chikungunya*

Nota: Esta figura muestra la estructura de la partícula viral y el genoma de CHIKV. Tomada de Henderson Sousa et al. (2023).

El virus presenta dos ciclos de transmisión, el selvático y el urbano (**Figura 3**) (Martínez Fernández & Torrado Navarro, 2015). En el primero, los primates no humanos se comportan como huéspedes reservorio y es transmitido por mosquitos *Aedes* spp. que habitan los bosques africanos (Martínez Fernández & Torrado Navarro, 2015; Simon et al., 2008; Thiberville et al., 2013). En el ciclo urbano, los principales vectores son los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* (Thiberville et al., 2013). Los mosquitos se infectan al picar a un huésped virémico y, tras un periodo extrínseco de incubación de aproximadamente 10 días, pueden transmitir el virus a huéspedes susceptibles a través de su picadura.

Figura 3*Ciclos de transmisión de CHIKV*

Nota: La figura muestra los diferentes ciclos de transmisión de CHIKV. Tomada de Martínez Fernández y Torrado Navarro (2015).

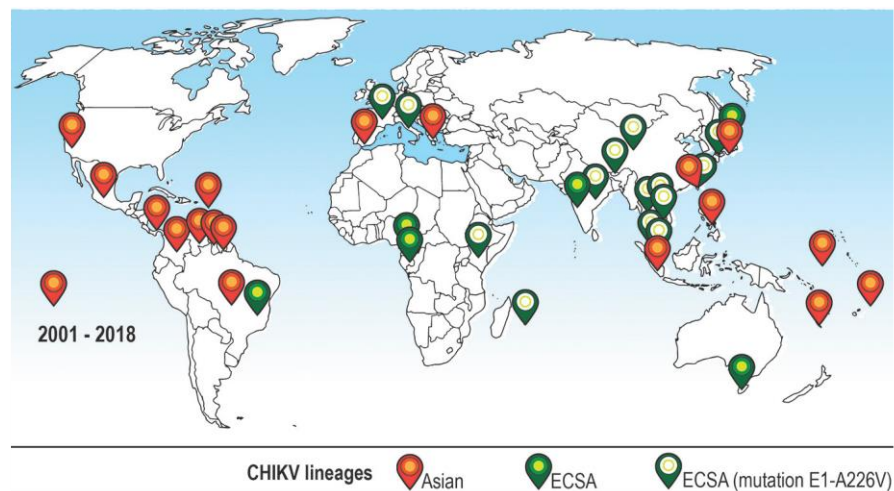
En humanos el virus tiene un periodo de incubación el virus entre 2 y 6 días, durante el cual se replica inicialmente en células de la piel y tejidos subcutáneos, antes de diseminarse por vía sanguínea hacia órganos como el hígado, bazo y articulaciones, donde puede desencadenar los síntomas de la fase aguda (Pan American Health Organization, 2011). Se estima que aproximadamente el 95% de los humanos infectados desarrollan una infección sintomática por CHIKV (Thiberville et al., 2013).

1.2 Epidemiología

El primer brote de CHIKV fue descrito en Tanzania en 1952 (Simon et al., 2008). Desde entonces, numerosos brotes han ocurrido en territorio africano, donde la circulación de CHIKV ha mantenido un patrón endemo-epidémico, extendiéndose posteriormente a Asia y, desde el 2005, a territorios insulares del océano Índico, probablemente debido al incremento en la migración de viajeros (Simon et al., 2008; Tanabe et al., 2018). En el 2005, en la isla Reunión —territorio francés en el océano Índico—, CHIKV infectó a aproximadamente 244.000 personas y causó 203 muertes (Renault et al., 2007). En diciembre del 2013, el virus fue introducido por primera vez en las Américas a través de la isla Saint Martin, en el Caribe. A partir de allí, se diseminó rápidamente por el Caribe, Centroamérica y América del sur. Entre diciembre del 2013 y junio del 2023, CHIKV causó cerca de 3,7 millones de casos en el continente americano (de Souza et al., 2024). La distribución global de los diferentes genotipos de CHIKV puede observarse en la **Figura 4**.

Figura 4

Distribución geográfica de los genotipos de CHIKV



Nota: La figura muestra la distribución geográfica de CHIKV. Tomado de Tanabe et al. (2018)

En Colombia el 75% del territorio es habitado por el mosquito *Aedes aegypti*, lo que permite la transmisión endémica de arbovirus como el chikungunya, dengue y Zika (Padilla et al., 2012). En 2015, Colombia reportó 275.907 casos de infección por CHIKV, siendo el país que mayor número de casos en las Américas durante este año, con una circulación exclusiva del genotipo asiático (Carrillo H et al., 2016; Laiton-Donato et al., 2015; Pan American Health Organization, 2024). En el 2023, la Organización Panamericana de las Salud (OPS) emitió una alerta epidemiológica por el aumento de casos y muertes asociadas a CHIKV en países suramericanos, principalmente Paraguay y Brasil, atribuido en gran parte al genotipo ECSA (Pan American Health Organization / World Health Organization., 2023).

1.3 Diagnóstico de la infección

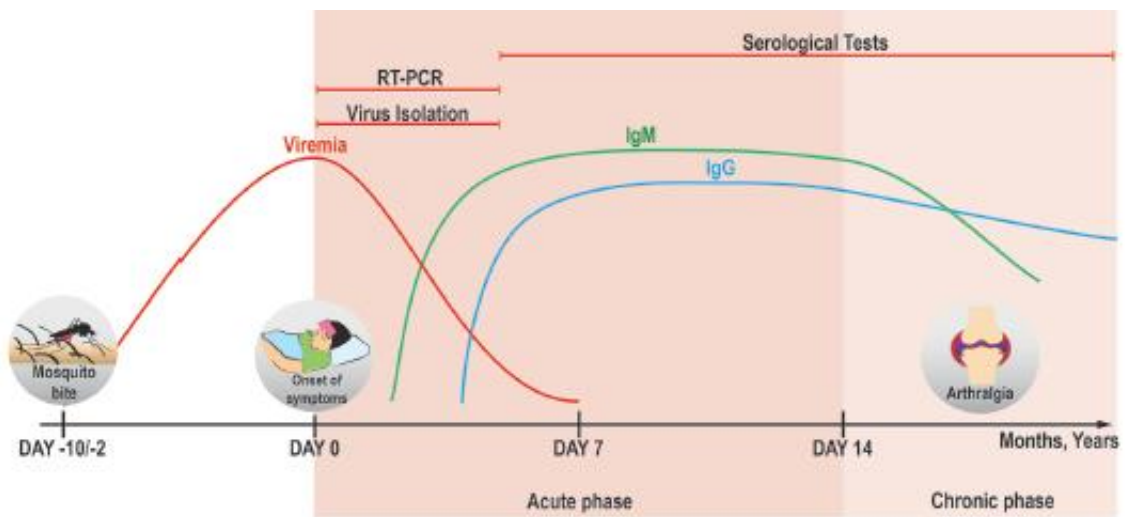
La OPS recomienda tres pruebas de laboratorio para el diagnóstico confirmatorio de la enfermedad por CHIKV: aislamiento viral, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR) y serología (Pan American Health Organization, 2011).

Durante la fase aguda (primeros 7 días de inicio de los síntomas), las pruebas virológicas son las más útiles, ya que detectan la presencia directa del virus. (**Figura 5**). La RT-PCR en suero o plasma permite la detección del genoma viral con una sensibilidad y especificidad mayor al 95%, siendo el pico máximo de la viremia entre los días 4 y 6 (Pan American Health Organization, 2011; Vairo et al., 2019). El aislamiento viral consiste en cultivar el virus a partir de muestras de suero, en líneas celulares susceptibles (Vero o C6/36) y su posterior identificación del virus mediante inmunofluorescencia (IFI) o RT-PCR en el sobrenadante del cultivo. Esta prueba es más compleja,

y puede realizarse hasta el octavo día de la enfermedad (Pan American Health Organization, 2011; Vairo et al., 2019).

Figura 5

Curso clínico de la infección por CHIKV



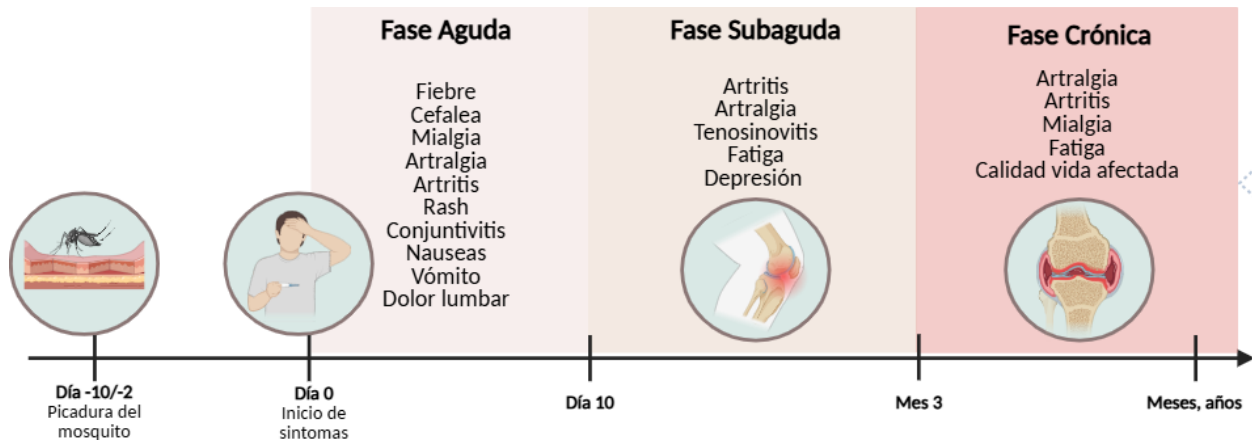
Nota: La figura muestra el curso de la infección por CHIKV, resaltando sus fases clínicas, los biomarcadores relevantes y los métodos de diagnóstico disponibles. Tomado de: Tanabe et al., 2018.

El diagnóstico serológico puede hacerse con un resultado positivo de la prueba de inmunoadsorción enzimática (ELISA) de captura para IgM o IgG. Los anticuerpos de tipo IgM anti-CHIKV se producen al final de la primera semana de la enfermedad, pueden ser detectables entre los días 5-7 de inicio de síntomas y persisten por meses en sangre. Los títulos de anticuerpos

de tipo IgG anti-CHIKV aparecen desde la segunda semana de enfermedad y permanecen detectables en sangre por años (Pan American Health Organization, 2011). La confirmación de la enfermedad se da por seroconversión de la prueba en muestras de fase aguda y convaleciente (10-14 días después de la fase aguda) (Pan American Health Organization, 2011; Vairo et al., 2019). Una de las pruebas disponibles comercialmente para identificación de anticuerpos específicos de CHIKV es la ELISA de captura de NovaLisa®. La detección de IgM muestra una sensibilidad y especificidad diagnóstica del 100% (IC95%: 96,19%-100%) y del 100% (IC95%: 95,01% - 100%), respectivamente, mientras que para la prueba para IgG estos valores son 98,68% (IC95%: 92,89% - 99,97%) y 100% (IC95%:95,89% - 100%), respectivamente (NovaTec Immunodiagnostica GmbH, 2017; NovaTec Immunodiagnostica GMBH, 2017).

1.4 La enfermedad por chikungunya

La evolución clínica de la enfermedad por CHIKV se divide en tres fases: aguda, subaguda y crónica (**Figura 6**). Sin embargo, estudios de seroprevalencia han reportado que entre el 3 y el 28% de las personas con anticuerpos contra CHIKV no desarrollan síntomas, lo que indica que una proporción de las infecciones puede cursar de forma asintomática. A continuación, se describen las principales manifestaciones clínicas asociadas a cada una de ellas.

Figura 6*Historia natural de la enfermedad*

1.4.1 Fase aguda

La etapa inicial de la fiebre por CHIKV (CHIKF) se caracteriza por el inicio súbito de fiebre y dolor articular, que puede ser persistente e incapacitante (Pan American Health Organization, 2011). Entre el 87% y el 98% de los casos presentan poliartalgia, con afectación bilateral y simétrica, predominantemente en articulaciones pequeñas (Simon et al., 2008). Además de fiebre y dolor articular, se puede presentar mialgia, cefalea, náuseas, vómitos, conjuntivitis y erupciones cutáneas (Tanabe et al., 2018; World Health Organization, 2020). En algunos casos, la CHIKF puede presentar manifestaciones atípicas en los sistemas neurológico, ocular, cardiovascular, dermatológico y renal (Tanabe et al., 2018). Esta fase es autolimitada y suele durar entre 5 y 7 días, tras los cuales la mayoría de los pacientes experimenta una recuperación completa (Tanabe et al., 2018). Los hallazgos del hemograma en esta fase suelen revelar linfopenia ($<1,000$ células/ mm^3) y/o moderada trombocitopenia ($<150,000$ células/ mm^3) (Simon et al., 2008; Tanabe

et al., 2018). En casos atípicos, CHIKV puede provocar manifestaciones neurológicas como encefalitis, Síndrome de Guillain-Barré, neuritis óptica y mielitis (Mehta et al., 2018).

1.4.2 Fase subaguda

En algunos casos de CHIKF los síntomas pueden persistir más allá de los 10 días dando paso a la fase subaguda. Esta fase se caracteriza por periartrosis distal, exacerbación del dolor en las articulaciones previamente afectadas, así como tenosinovitis hipertrófica. Los síntomas pueden persistir entre 2 y 3 meses después del inicio de la enfermedad (Pan American Health Organization, 2011; Simon et al., 2008). Durante esta fase, la mayoría de los pacientes experimenta síntomas adicionales como depresión, fatiga y debilidad generalizada (Simon et al., 2008).

1.4.3 Fase crónica

En algunos casos, la CHIKF se define en su fase crónica por la persistencia de síntomas durante más de tres meses e incluso por varios años en algunos casos. El compromiso articular es la manifestación más característica de esta fase en la que también se ha reportado una disminución significativa en CVRS y la persistencia de fatiga. A continuación, se describen los hallazgos en la literatura relacionados con las características de la fase crónica de la CHIKF.

1.4.3.1 Manifestaciones reumáticas. Las manifestaciones reumáticas de larga duración son la característica clínica más importante en la fase crónica de la CHIKF e incluyen artritis con marcada sinovitis (Kucharz & Cebula-Byrska, 2012; López Rodríguez, 2018). El patrón de afectación suele ser poliarticular, simétrico y distal, afectando principalmente manos, muñecas y tobillos, y con

menor frecuencia codos, rodillas, hombros, cadera, y la articulación temporomandibular (Horcada et al., 2014).

Las manifestaciones reumatológicas post-CHIKV se han observado entre el 17,0% y 53,7% de los casos (Edington et al., 2018; López Rodríguez, 2018; Rodriguez-Morales et al., 2016). En población de Barranquilla, Colombia, se observó una incidencia del 25,4% de persistencia de dolor articular auto reportado después de 20 meses desde el inicio de la CHIKF (Chang, Encinales, et al., 2018). Asimismo, en un estudio retrospectivo en Tolima, Colombia se determinó la prevalencia de la persistencia de compromiso articular en el 58,5% de los pacientes al cabo de 12 meses de seguimiento (Consuegra-Rodríguez et al., 2018). Las diferencias en la frecuencia de las manifestaciones reumatológicas podrían en parte, atribuirse a la heterogeneidad en las definiciones de estas complicaciones, así como en los periodos de seguimiento.

En la literatura se han planteado como factores que predisponen a los pacientes a desarrollar la forma crónica de la CHIKF, el sexo femenino (RR: 1,36; IC95%: 1,09 - 1,70) (Moro et al., 2012), la edad superior a 45 años (OR: 6,4; IC95%: 1,8 - 22,1) (Gérardin et al., 2013), el antecedente de dolor articular (RR: 1,45; IC95%: 1,17 - 1,80) (Moro et al., 2012) y los títulos elevados de anticuerpos IgG anti-CHIKV (OR: 6,2; IC95%: 2,8 - 13,2) (Gérardin et al., 2013).

El Reumatismo Crónico posterior a una infección por CHIKV (RC-pCHIK) se describió por primera vez en 1979 (Fourie & Morrison, 1979). No obstante, después de 10 años de la emergencia de CHIKV en América y de los esfuerzos por caracterizar las manifestaciones crónicas, aún no se cuenta con una definición estandarizada y reproducible de RC-pCHIK. Se ha propuesto que la definición de RC-pCHIK sea la persistencia de síntomas articulares y extraarticulares luego de tres meses del inicio de la CHIKF, o el desarrollo de una patología inflamatoria inmunomediada

específica durante el seguimiento (Segura-Charry et al., 2021; Simon et al., 2015). Esta definición se utilizará en este estudio, clasificando los casos de RC-pCHIK en los siguientes patrones clínicos:

- **Patología inflamatoria específica:** En pacientes que cumplen con los criterios clasificatorios para una entidad inflamatoria inmunomediada, documentada por un reumatólogo. Esto incluye artritis reumatoide (según criterios de clasificación ECR/EULAR 2010) (Aletaha et al., 2010), espondiloartritis axial o periférica (según criterios de ASAS 2011) (Rudwaleit et al., 2011), y lupus eritematoso sistémico (según criterios de clasificación ACR/EULAR 2019) (Aringer et al., 2019).
- **Monoartritis, Oligoartritis o Poliartritis post-viral:** Documentada por dolor y fluctuación del margen articular en una articulación, entre 2 – 4 articulaciones y más de 5 articulaciones, respectivamente (P. L. C. M. van Riel et al., 2004).
- **Artralgia post-viral:** Documentada por dolor a nivel del margen articular sin documentación de fluctuación (tumefacción) (P. L. C. M. van Riel et al., 2004).
- **Reumatismo de tejidos blandos:** Documentada por presencia de tenosinovitis, bursitis, fascitis, dolor localizado no inflamatorio, o que cumpla criterios clasificatorios ACR 2011 para Fibromialgia (Wolfe et al., 2011).

1.4.3.2 Calidad de vida relacionada con salud. Durante la fase crónica de la CHIKF, se ha reportado un deterioro en la CVRS (Couturier et al., 2012; Marimoutou et al., 2012, 2015; Ramachandran et al., 2012), concepto predominantemente evaluado mediante la aplicación del Cuestionario de Salud y bienestar (SF-36), el cual, ha sido ampliamente utilizado tanto en la población general como en la afectada por diferentes enfermedades (Díaz et al., 2017). El SF-36 consta de 36 preguntas que evalúan ocho dominios: funcionamiento físico, desempeño físico, dolor

corporal, salud general, vitalidad, funcionamiento social, desempeño emocional y salud mental. Estos dominios se agrupan en dos componentes principales: mental y físico (Alonso et al., 1995; Díaz et al., 2017; Vilagut et al., 2005). Las puntuaciones de la escala oscilan entre 0 y 100, donde las puntuaciones más altas indican mejor calidad de vida. La versión en español del SF-36 ha sido previamente validada, obteniéndose un coeficiente alfa de Cronbach $\geq 0,7$ en todas las dimensiones, excepto en el dominio de funcionamiento social (alfa=0,45) y un coeficiente de correlación intraclase (CCI) de 0,58 a 0,99 en dos evaluaciones diferentes (Alonso et al., 1995). Además, fue adaptada culturalmente y validada en Colombia en pacientes mayores de 18 años con dolor musculoesquelético, depresión mayor, diabetes mellitus y personas sanas, obteniéndose un buen desempeño (coeficiente alfa de Cronbach $\geq 0,80$ y un ensayo de prueba y reprobación $\geq 0,7$) (Lugo Agudelo et al., 2006).

En pacientes infectados por CHIKV, la evaluación de la calidad de vida mediante el SF-36 ha mostrado puntuaciones más bajas en los componentes físico y mental en comparación con individuos no infectados, y esta afectación persiste incluso a los 30 y 72 meses de seguimiento (Marimoutou et al., 2012, 2015). En aquellos pacientes con compromiso articular persistente a 5, 30 y 72 meses, se observó una disminución en la puntuación del SF-36 tomando como control casos de CHIKF libres de compromiso articular (Marimoutou et al., 2012, 2015; Ramachandran et al., 2012). Esto sugiere que la evaluación de CVRS mediante el SF-36 podría ser usada como un indicador de pacientes a intervenir tempranamente, dado que el deterioro de la calidad de vida coexiste con el compromiso articular característico de la fase crónica de la enfermedad. Por tanto, en esta propuesta se implementó la evaluación de CVRS en pacientes mayores de 18 años mediante el uso del Cuestionario SF-36.

1.4.3.3 Fatiga crónica. La fatiga crónica ha sido reportada luego de infecciones causadas por virus (virus dengue, virus del río Ross, virus Eipstein-Barr, citomegalovirus), así como por parásitos (giardiasis, toxoplasmosis, etc.) y bacterias (brucelosis, leptospirosis, fiebre tifoidea, etc.) (Ayala Sierra et al., 2017; Carruthers et al., 2011; Fukuda et al., 1994; Katz et al., 2018; Richman et al., 2009; Ute et al., 2007). Además, la fatiga crónica está siendo cada vez más reconocida como un síntoma acompañante del reumatismo crónico (Duvignaud et al., 2018; Gérardin et al., 2011; Manimunda et al., 2010; Marimoutou et al., 2015; Soumahoro et al., 2009). En un estudio realizado por Manimunda et al, se observó que, en casos de infección por CHIKV, la frecuencia de fatiga fue del 34,0% en el primer mes y del 13,0% al décimo mes de seguimiento (Manimunda et al., 2010). Por su parte, en la cohorte TELECHIK se reportó que el 34,3% de los pacientes con infección por CHIKV presentaban fatiga crónica de origen desconocido (Duvignaud et al., 2018; Manimunda et al., 2010). Si bien, en la enfermedad por chikungunya se han hecho aproximaciones a la evaluación de fatiga, el uso de una definición consensuada para la clasificación de los casos ha sido la excepción.

Para la evaluación de fatiga, se han diseñado diferentes pruebas que han sido validadas en múltiples idiomas. La escala de la gravedad de la fatiga (FSS), diseñada y validada en pacientes los lupus eritematoso, esclerosis múltiple y población sana, ha demostrado una buena consistencia interna (alfa de Cronbach=0,88) (Krupp et al., 1989). El FSS también ha sido validado en otras condiciones, como la poliomiелitis, hepatitis C, obesidad, dolor crónico (Bernal-Vargas et al., 2017). Bernal et al. realizaron una evaluación cultural y validación de la versión en español del FSS en población colombiana, evidenciando un buen desempeño (alfa=0,87) (Bernal-Vargas et al., 2017). Esta escala usa un formato tipo Likert con siete niveles para evaluar las dimensiones

física (ítems 2, 3, 4, 5 y 6), social (ítems 7, 8 y 9) y motivacional (ítem 1) de la fatiga, donde puntuaciones más altas indican mayor severidad. Una puntuación total mayor o igual a 36 sugiere que la persona está presentando síntomas de fatiga (Ayala Sierra et al., 2017). Para este estudio implementamos esta escala para determinar la presencia de fatiga crónica ($FSS \geq 36$, con una duración superior a los 6 meses).

1.5 Patogénesis

La patogenia de la enfermedad por CHIKV no ha sido establecida aún. Tras la picadura del mosquito *Aedes* infectado, CHIKV infecta y se replica activamente en monocitos, macrófagos, fibroblastos células dendríticas y células endoteliales de la piel (Schwartz & Albert, 2010; Tanabe et al., 2018; Valdés-López et al., 2022). Luego, el virus es diseminado hacia ganglios linfáticos y, a través de la circulación linfática y sanguínea, se distribuye a tejidos, incluyendo articulaciones y músculo esquelético (Calvo et al., 2021; Tanabe et al., 2018). Al igual que otros alfavirus, como el virus Mayaro, Sindbis, Ross River y O'nyong'nyong, CHIKV muestra tropismo por los fibroblastos sinoviales humanos desencadenando un efecto artrítogénico característico de esta familia (Olivia et al., 2015; Schwartz & Albert, 2010).

Durante la fase aguda de la CHIKV se ha planteado que el virus logra altas cargas virales que oscilan entre 10^5 y 10^9 copias/mL (Calvo et al., 2021), induciendo la activación de la respuesta del interferón de tipo I ($IFN\alpha$ e $IFN\beta$) para activar el estado antiviral y controlar la infección (T. H. Teo et al., 2012; Valdés-López et al., 2024a). Esta respuesta conduce a la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias para controlar la infección, incluyendo $IFN-\alpha$, $IFN-\gamma$, IL-2, IL-2R,

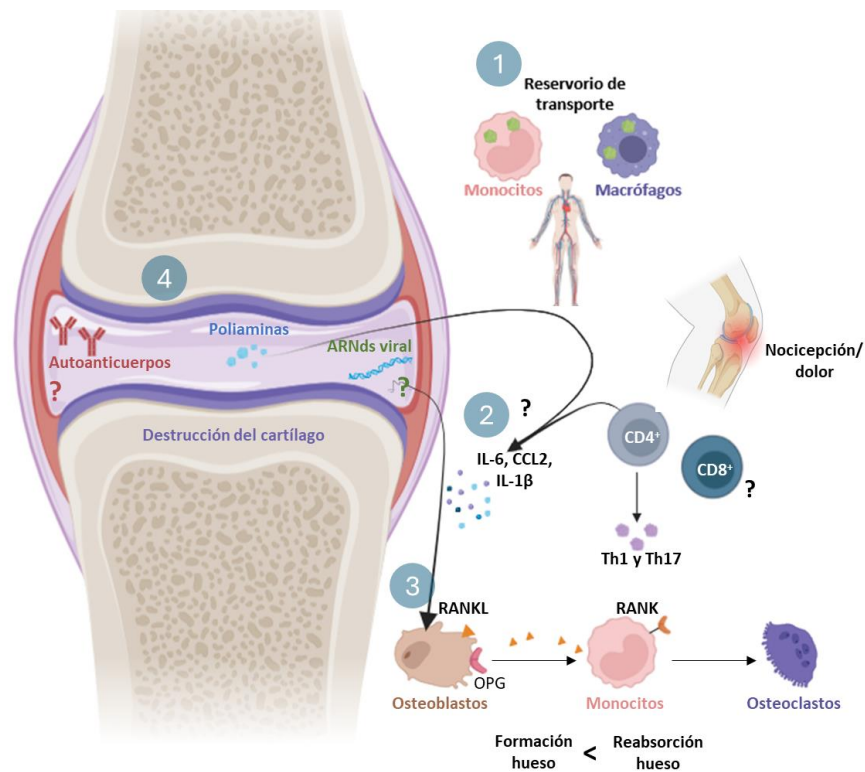
IL-6, IL-7, IL-8/CXCL8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, MCP-1/CCL2, MIG/CXCL9, MIP-1 α , MIP-1 β e IP-10/CXCL10 (Babu et al., 2023; Chaaithanya et al., 2011; Chow et al., 2011; Kelvin et al., 2011; Krishnan et al., 2021; Ng et al., 2009; Reddy et al., 2014; Restrepo et al., 2022; Tanabe et al., 2019; Teng et al., 2015; Venugopalan et al., 2014; Wauquier et al., 2011). Como mecanismo para contrarrestar la respuesta del huésped, se ha reportado que la proteína nsP2 de CHIKV actúa como un modulador inmunitario que inhibe el estado antiviral dependiente de interferones mediante el bloqueo de la vía JAK/STAT en las células infectadas (Poo et al., 2014; Schwartz & Albert, 2010; Silveira-Freitas et al., 2024; Valdés López et al., 2019), contribuyendo a las manifestaciones reumatológicas (Avila-Trejo et al., 2023; Chen et al., 2015; Silveira-Freitas et al., 2024).

La patogenia sigue sin comprenderse del todo. En la **Figura 7** se muestran los diferentes mecanismos que actualmente se han propuesto para explicar el daño articular crónico inducido por CHIKV. En primer lugar, la infección por viral a nivel articular puede inducir la transcripción del ARN viral, lo que desencadena la producción de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-1 β y MCP-1/CCL2. Estas moléculas activan linfocitos CD4⁺, promoviendo una respuesta Th1 y Th17, que se ha asociado con el dolor persistente. En segundo lugar, el virus y los factores MCP-1/CCL2, IL-6 e IL-8/CXCL8, afectando la función de los osteoblastos, células encargadas de formar hueso, y promueve la activación de monocitos hacia osteoclastos a través de la vía RANK–RANKL, lo que resulta en una mayor resorción ósea (Phuklia et al., 2013; Schwartz & Albert, 2010). En tercer lugar, macrófagos y monocitos han sido propuestos como posibles reservorios virales en tejido sinovial, lo que favorecería su persistencia en nichos inmunológicos en articulaciones afectadas, Esta persistencia viral, le permitiría contribuir directamente al daño del tejido y favorecer la

progresión hacia la fase crónica de la enfermedad (Hoarau et al., 2010). En cuarto lugar, la presencia de autoanticuerpos y poliaminas, que podrían perpetuar la inflamación local y favorecer la destrucción del cartílago; sin embargo, estos mecanismos están poco comprendidos (Avila-Trejo et al., 2023; Chen et al., 2015; Silveira-Freitas et al., 2024). Como resultado, se genera un microambiente articular donde predomina la destrucción sobre la reparación ósea, lo que puede explicar la persistencia de síntomas articulares en pacientes con reumatismo crónico post-CHIKV (RC-pCHIK).

Figura 7

Patogenia de la enfermedad



Nota: la figura muestra los mecanismos de inmunopatogénesis de la enfermedad reumatológica post-CHIKV. Adaptada de Avila-Trejo et al. (2023).

1.6 Biomarcadores

Un biomarcador se define como una molécula biológica cuantificable presente en sangre u otros líquidos corporales, cuya detección puede indicar un estado fisiológico, patológico o la respuesta a un tratamiento para una enfermedad o afección (Morrow & De Lemos, 2007; National Institutes of Health (US), 2021). La medición de los factores inmunológicos en la fase temprana de la infección por CHIKV puede considerarse en las siguientes categorías: como biomarcadores diagnósticos de la infección, biomarcadores pronósticos de la evolución hacia la fase crónica de la enfermedad, biomarcadores predictivos de la efectividad de una intervenciones o tratamientos frente a los síntomas causados por CHIKV, o como biomarcadores que contribuye a esclarecer la patogenia de la enfermedad (Morrow & De Lemos, 2007). En esta investigación, evaluamos específicamente el rol pronóstico de factores inmunológicos en relación con la evolución hacia secuelas crónicas causadas por la infección por CHIKV.

2 Perfil inmunológico agudo y biomarcadores pronósticos de dolor articular persistente en la fiebre por chikungunya: Una revisión Sistemática

2.1 Introducción

El chikungunya es una enfermedad infecciosa causada por el virus chikungunya (CHIKV) y transmitida por mosquitos del género *Aedes*, principalmente *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*. La infección aguda por CHIKV se ha asociado al desarrollo de manifestaciones clínicas reumáticas que pueden persistir durante años (Thiberville et al., 2013). La principal secuela a largo plazo de la infección por CHIKV es el reumatismo crónico post-chikungunya (RC-pCHIK), caracterizado por la persistencia de síntomas articulares y extraarticulares luego de tres meses del inicio de la enfermedad por CHIKV, o por el desarrollo de una patología inflamatoria, inmunomediada específica durante el seguimiento (Simon et al., 2015). La frecuencia de manifestaciones reumáticas persistentes oscila entre el 17,0% y el 53,7%, una amplia variación explicada en parte por la heterogeneidad de las definiciones clínicas y los tiempos de seguimiento en los que realizaron las evaluaciones (Edington et al., 2018; López Rodríguez, 2018; Rodríguez-Morales et al., 2016).

Aunque la primera epidemia de CHIKV ocurrió en Tanzania en 1952 (Kucharz & Cebula-Byrska, 2012), la aparición de esta infección en Europa y América es relativamente reciente. Además, la comprensión de la patogénesis de las manifestaciones reumáticas persistentes sigue siendo limitada, lo que refuerza la clasificación del chikungunya como enfermedad desatendida (World Health Organization, 2024). Se ha postulado que CHIKV podría persistir en nichos inmunológicos dentro de tejido sinovial, contribuyendo directamente a su daño y a la progresión

hacia la fase crónica de la enfermedad; sin embargo, no hay consistencia con el hallazgo de RNA viral o sus proteínas en los macrófagos obtenidos de líquido sinovial de pacientes infectados por CHIKV (Chang, Martins, et al., 2018; Hoarau et al., 2010).

Alternativamente, se ha sugerido que la producción de citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento inducidos por CHIKV podría estar asociada con la persistencia de la enfermedad articular crónica (Avila-Trejo et al., 2023; Chen et al., 2015; Silveira-Freitas et al., 2024). Lee et al. reportaron por primera vez niveles elevados de interleucina-8 (IL-8/CXCL8), la proteína 10 inducida por IFN- γ (IP-10/CXCL10), la monocina inducida por IFN- γ (MIG/CXCL9) y la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1/CCL2) en un paciente con infección por CHIKV (Lee et al., 2006); no obstante, este hallazgo ha sido inconsistentemente replicado por otros autores (Alves de Souza et al., 2022; Chirathaworn et al., 2013; Hoarau et al., 2010; Kashyap et al., 2014; Kelvin et al., 2011; Krishnan et al., 2021; Lohachanakul et al., 2012; Ng et al., 2009; Restrepo et al., 2022; Sánchez-Arcila et al., 2020; Wauquier et al., 2011). Lo anterior, podría explicarse parcialmente, por la limitada disponibilidad de estudios longitudinales, las variaciones en los tiempos de seguimiento de los pacientes, la heterogeneidad en la definición del desenlace en la fase crónica, así como por diferencias en la matriz biológica o en las pruebas utilizadas para cuantificar los factores inmunológicos. Esta revisión sistemática tiene como objetivo establecer un perfil inmunológico de la enfermedad aguda por CHIKV basado en la evidencia disponible; y, además, identificar y evaluar críticamente la evidencia sobre biomarcadores pronósticos de la respuesta inmune en relación con la artralgia persistente, uno de los síntomas más comunes y consistentes de compromiso articular crónico posterior a una infección por CHIKV.

2.2 Materiales y métodos

Esta revisión sistemática se realizó siguiendo el instrumento AMSTAR (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) (Shea et al., 2017) y los resultados fueron reportados de acuerdo con las pautas de la guía PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) (Moher et al., 2009). El protocolo de esta revisión fue registrado en el registro internacional de revisiones sistemáticas PROSPERO (CRD42021279400, **Apéndice A**).

2.2.1 Fuentes de datos y estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed/MEDLINE, LILACS, Cochrane Library Plus y SCOPUS para identificar estudios observacionales publicados en inglés, desde sus inicios hasta abril de 2024. Los términos de búsqueda utilizados fueron “chikungunya”, “*cytokines*”, “*biomarkers*”, “*arthralgia*” y “*joint pain*”. También, se revisaron los libros de resúmenes de las reuniones de la *American Society of Tropical Medicine and Hygiene* (ASTMH) de 2011 a 2023 y se examinaron las listas de referencias de los artículos identificados para complementar la búsqueda electrónica.

2.2.2 Criterios de elegibilidad

Se incluyeron estudios observacionales que evaluaran la relación entre factores inmunológicos y la fase aguda de la enfermedad por CHIKV o artralgia en pacientes con diagnóstico de infección por CHIKV. Se excluyeron los estudios publicados en un idioma diferente al inglés, así como aquellos en los que los factores inmunológicos se midieron en una muestra biológica diferente al suero o plasma, o después a una estimulación in vitro de las células extraídas de los pacientes y los estudios que no incluyeron un grupo control.

2.2.3 Selección de estudios

Los estudios identificados mediante la estrategia de búsqueda se registraron en una hoja de cálculo Excel y se eliminaron los duplicados. Se revisaron todos los títulos y resúmenes según los criterios de elegibilidad establecidos. Las discrepancias se resolvieron por consenso y, de ser necesario, se consultó a un tercer revisor para llegar a una decisión final. Posteriormente, se realizó una revisión completa de los artículos, y un autor verificó nuevamente la elegibilidad. La

Figura 8

Figura 8 muestra el diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios.

2.2.4 Extracción de datos

Se extrajo la siguiente información para cada estudio: autor, diseño del estudio, país, año de publicación, edad de los pacientes, tamaño de la muestra (casos y controles prevalentes o incidentes, según corresponda), duración máxima del seguimiento, prueba utilizada para el diagnóstico de CHIKV y tipo de muestra utilizada para la medición de los factores inmunológicos.

2.2.5 Evaluación del riesgo de sesgo

Dos autores evaluaron de forma independiente la calidad metodológica de los estudios observacionales elegibles mediante la Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) (Wells G et al., 2014). Según los criterios de selección de la NOS (hasta cuatro puntos), comparabilidad (hasta dos puntos) y adecuación de las medidas de resultado (hasta tres puntos), se pudo otorgar un total de nueve puntos. El riesgo de sesgo se categorizó en función de la puntuación obtenida como: riesgo alto (0-3), riesgo intermedio (4-6) y riesgo bajo (7-9).

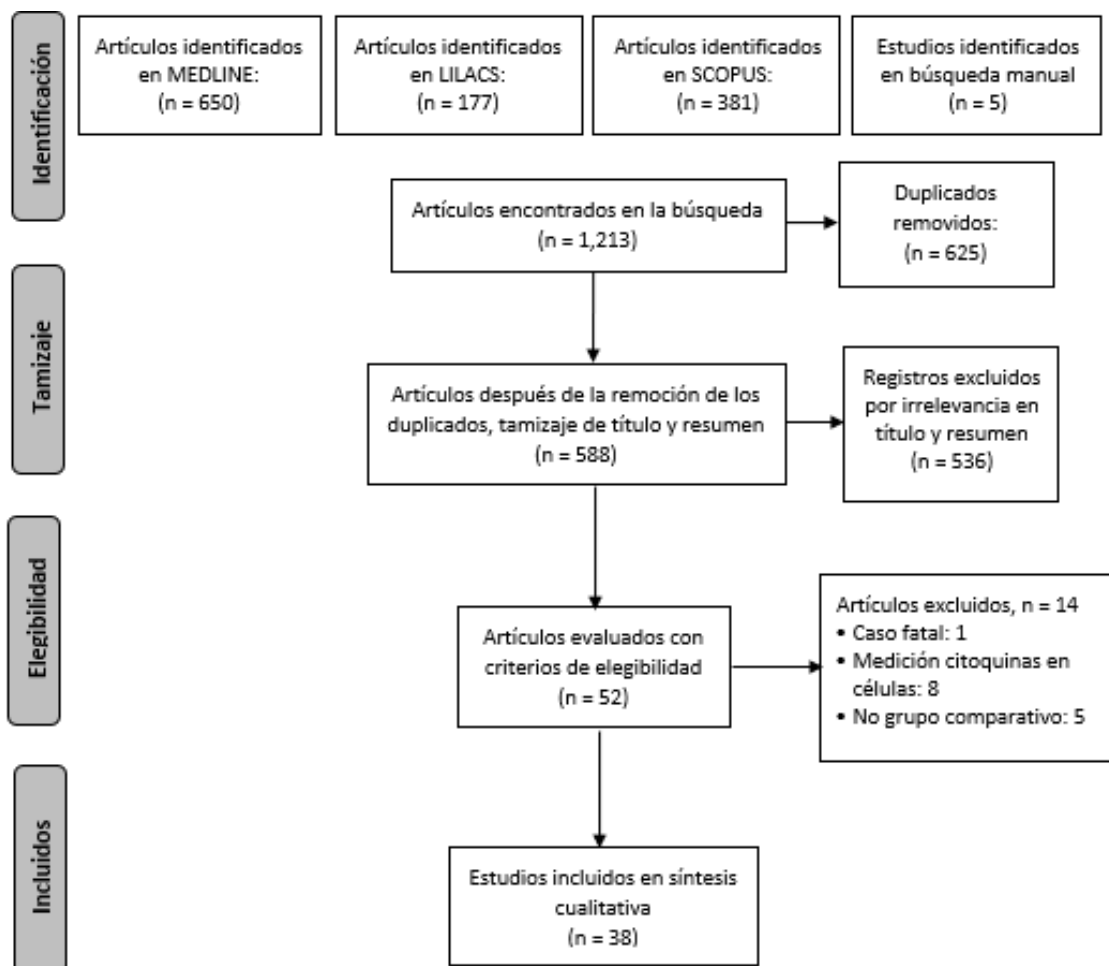
2.3 Resultados

2.3.1 Selección de estudios

La estrategia de búsqueda identificó 1.213 artículos. Sin embargo, luego de eliminar 625 duplicados y excluir 536 artículos que no cumplían con los criterios de elegibilidad basados en la revisión de títulos y resúmenes, se recuperaron y revisaron 52 artículos completos. De estos, se seleccionaron 38 estudios para realizar la síntesis cualitativa (**Figura 8**).

Figura 8

Diagrama de flujo de búsqueda



Nota: La figura presenta el diagrama de flujo del proceso de selección de estudios incluidos en esta revisión sistemática, elaborado según las directrices de la guía PRISMA.

2.3.2 Características de los estudios y evaluación de riesgo de sesgo

Entre los estudios incluidos, el 52,6% fueron conducidos en Asia, el 31,6% en América, el 13,2% en Europa y el 2,6% en África, con predominio de los diseños de casos y controles y cohortes (55,3% y 34,2%, respectivamente; **Tabla 1**). El tamaño de la muestra osciló entre 8 y 346 participantes, con un rango de edad entre 0 y 90 años. La máxima duración de la enfermedad desde el diagnóstico hasta la evaluación clínica fue de 60 meses. La infección por CHIKV se definió mediante un resultado positivo en la prueba RT-PCR para detectar el genoma de CHIKV (n=8), un ELISA positivo para detectar IgM o IgG anti-CHIKV (n=13) o ambos (n=17). Los biomarcadores evaluados con mayor frecuencia fueron IL-6 (n=21), TNF- α (n=19), IFN- γ (n=17), IL-8/CXCL8 (n=17), e IL-10 (n=17). La mayoría de los estudios (71,1%) utilizaron suero como muestra biológica para la cuantificación de citocinas. En relación con el riesgo de sesgo, la mayoría de los estudios fueron clasificados como de riesgo intermedio y bajo (73,5% y 23,5%, respectivamente), según la escala NOS (**Tabla 2**).

Tabla 1*Características de los estudios incluidos*

Autor, año	Diseño del Estudio	País	Edad (años)	Tamaño de Muestra (n)		Duración Máxima de la Enfermedad	Diagnóstico CHIKV	Tipo Muestra
				Casos	Controles			
Hoarau, 2010	Cohorte	Francia	19 - 90	32	8	12 meses	PCR & serología	Suero
Chaaithanya, 2011	Cohorte	India	25 - 55	22	6	10 meses	Serología	Suero
Kelvin, 2011	Cohorte	Italia	No dato	50	10	12 meses	PCR & serología	Suero
Chow, 2011	Cohorte	Singapur	23 - 67	30	8	2-3 meses	PCR	Plasma
Chopra, 2012	Cohorte	India	15 - 24	225	49	24 meses	Serología	Suero
Lohachanakul, 2012	Cohorte	Tailandia	20 - 54	35	27	1 mes	PCR & serología	Plasma
Moro, 2012	Cohorte	Italia	0 - 60	250	0	12 meses	Serología	Suero
Kam, 2012	Cohorte	Singapur	23 - 67	30	0	2-3 meses	Serología	Plasma
Gérardin, 2013	Cohorte	France	15 - 65	346	0	24 meses	Serología	Suero
Venugopalan, 2014	Cohorte	India	Adultos	110	80	1 mes	Serología	Suero
Chang, 2018	Cohorte	Colombia	Adultos	242	0	20 meses	Serología	Suero
Nayak, 2020	Cohorte	India	15-77	72	0	20 meses	PCR & serología	Plasma
Jacob-Nascimento, 2021	Cohorte	Brasil	14-50	253	81	>3 meses	PCR & serología	Suero
Alves de Souza, 2022	Cohorte	Brasil	28-66	78	10	3 meses	PCR & serología	Plasma
Chirathaworn, 2010	Casos-Controles	Tailandia	No data	28	20	13 días	PCR & serología	Suero
Wauquier, 2011	Casos-Controles	Gabón	Adultos	69	30	1 semana	PCR	Plasma
Chirathaworn, 2013	Casos-Controles	Tailandia	2 - 84	46	20	13 días	PCR & serología	Suero
Schilte, 2013	Casos-Controles	Francia	Adultos	20	22	36 meses	PCR	Suero
Kashyap, 2014	Casos-Controles	India	35 - 85	8	5	11 días	PCR & serología	Suero
Reddy, 2014	Casos-Controles	India	21 - 80	48	37	3 meses	PCR & serología	Plasma
Rojas, 2015	Casos-Controles	Colombia	Adultos	73	0	1 mes	Serología	Suero
Dutta, 2017	Casos-Controles	India	9 - 76	173	157	>8 días	PCR & serología	Suero
Chattopadhyay, 2017	Casos-Controles	India	5 - 65	30	30	No data	Serología	Suero

(Tabla continúa en la siguiente página)

Tabla 1. (continuación)*Características de los estudios incluidos*

Autor, año	Diseño del Estudio	País	Edad (años)	Tamaño de Muestra (n)		Duración Máxima de la Enfermedad	Diagnóstico CHIKV	Tipo muestra
				Casos	Controles			
Banerjee, 2018	Casos-Controles	India	Adultos	40	25	2 semanas	PCR & serología	Plasma
Tanabe, 2019	Casos-Controles	Brasil	7-82	29	21	5 días	PCR & serología	Suero
Cavalcanti, 2019	Casos-Controles	Brasil	41-69	45	49	5 meses	Serología	Suero
Ninla-Aesong, 2019	Casos-Controles	Tailandia	No data	93	30	60 meses	Serología	Suero
Sánchez-Arcila, 2020	Casos-Controles	Brasil	Adultos	33	37	<8 días	PCR	Suero
Cavalcanti, 2020	Casos-Controles	Brasil	41-69	44	49	5 meses	Serología	Suero
Krishnan, 2021	Casos-Controles	India	22-65	16	10	14 días	PCR & serología	Plasma
Rocha, 2022	Casos-Controles	Brasil	15-89	80	32	<19 días	PCR & serología	Suero
Liu., 2022	Casos-Controles	Brasil	18-66	40	13	6 meses	PCR	Suero
Babu, 2023	Casos-Controles	India	12-70	196	24	1 mes	PCR & serología	Suero
Restrepo, 2022	Casos-Controles	Colombia	18-15	83	10	3 meses	PCR & serología	Suero
Dhenni, 2021	Corte transversal	Indonesia	1 - 78	32	4	<9 días	PCR	Suero
Ng, 2009	Serie de casos	Singapur	22 - 65	10	9	<10 días	PCR	Plasma
Chopra, 2014	Serie de casos	India	No data	70	80	>6 semanas	Serología	Suero
Sepúlveda-Delgado., 2017	Serie de casos	México	27 - 64	10	0	12 meses	PCR & serología	No data

Nota: En esta tabla se muestran las características de los estudios incluidos para la revisión sistemática de literatura, incluyendo el diseño del estudio, país de procedencia, tamaño de muestra, duración de seguimiento, prueba de diagnóstico utilizada para confirmar infección por CHIKV y tipo de muestra empleada para la medición de los factores inmunológicos.

Tabla 2*Evaluación del riesgo de sesgo de Newcastle-Ottawa*

Autor, año	Diseño estudio	Selección	Comparabilidad	Exposición	Puntuación	Riesgo de sesgo
Hoarau, 2010	Cohorte	3	0	1	4	Intermedio
Chaaithanya, 2011	Cohorte	3	0	2	5	Intermedio
Kelvin, 2011	Cohorte	3	0	2	5	Intermedio
Chow, 2011	Cohorte	2	0	2	4	Intermedio
Chopra, 2012	Cohorte	3	0	2	5	Intermedio
Lohachanakul, 2012	Cohorte	4	0	0	4	Intermedio
Moro, 2012	Cohorte	4	1	3	8	Bajo
Kam, 2012	Cohorte	2	0	0	2	Alto
Gérardin, 2013	Cohorte	4	1	2	7	Bajo
Venugopalan, 2014	Cohorte	3	0	1	4	Intermedio
Chang, 2018	Cohorte	4	1	2	7	Bajo
Nayak, 2020	Cohorte	4	0	2	6	Intermedio
Jacob-Nascimento, 2021	Cohorte	4	2	1	7	Bajo
Alves de Souza, 2022	Cohorte	3	0	1	4	Intermedio
Chirathaworn, 2010	Casos-Controles	2	0	3	5	Intermedio
Wauquier, 2011	Casos-Controles	3	0	3	6	Intermedio
Chirathaworn, 2013	Casos-Controles	1	0	3	4	Intermedio
Schilte, 2013	Casos-Controles	4	1	3	8	Bajo
Kashyap, 2014	Casos-Controles	1	0	3	4	Intermedio
Reddy, 2014	Casos-Controles	1	1	3	5	Intermedio
Rojas, 2015	Casos-Controles	4	1	3	8	Bajo
Dutta, 2017	Casos-Controles	3	2	3	8	Bajo

(Tabla continúa en la siguiente página)

Tabla 2 (Continuación)*Evaluación del riesgo de sesgo de Newcastle-Ottawa*

Autor, año	Diseño estudio	Selección	Comparabilidad	Exposición	Puntuación	Riesgo de sesgo
Chattopadhy, 2017	Casos-Controles	2	1	3	6	Intermedio
Banerjee, 2018	Casos-Controles	2	1	3	6	Intermedio
Tanabe, 2019	Casos-Controles	1	0	3	4	Intermedio
Cavalcanti, 2019	Casos-Controles	3	1	2	6	Intermedio
Ninla-Aesong, 2019	Casos-Controles	4	1	3	8	Bajo
Sánchez-Arcila, 2020	Casos-Controles	2	0	3	5	Intermedio
Cavalcanti, 2020	Casos-Controles	2	1	2	5	Intermedio
Krishnan, 2021	Casos-Controles	1	1	2	4	Intermedio
Rocha, 2022	Casos-Controles	3	0	3	6	Intermedio
Liu, 2022	Casos-Controles	3	0	3	6	Intermedio
Restrepo, 2022	Casos-Controles	1	0	3	4	Intermedio
Babu, 2023	Casos-Controles	3	0	2	5	Intermedio

Nota: La tabla presenta la evaluación del riesgo de sesgo, realizada con la escala de Newcastle-Ottawa, aplicada a estudios de cohorte y casos y controles incluidos en esta revisión.

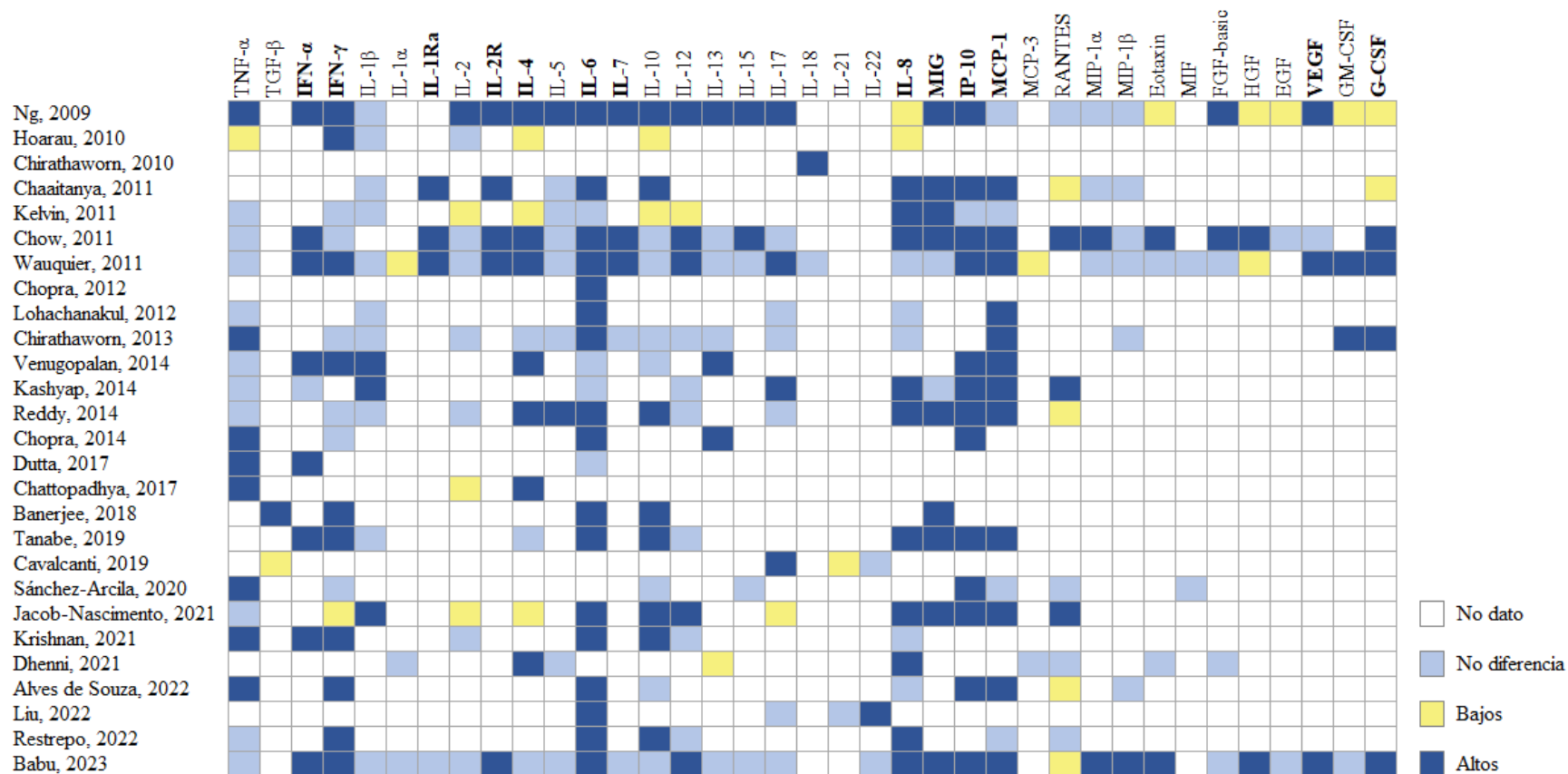
2.3.3 Perfil de la respuesta inmune en la enfermedad aguda

Veintisiete estudios (71,1%) evaluaron factores inmunológicos durante la fase aguda de la infección por CHIKV. La **Figura 9** muestra un mapa de calor que incluye 37 factores inmunológicos evaluados en al menos dos estudios, indicando las comparaciones entre los casos de CHIKV y los controles sanos (CS). Se observaron niveles más altos de factores proinflamatorios (IFN- α , IFN- γ , receptor de interleucina 2 [IL-2Ra], IL-6, IL-7 e IL-8/CXCL8) y antiinflamatorios (IL-4 y receptor antagonista de la IL-1[IL-1Ra]), así como quimiocinas (MCP-1/CCL2, MIG/CXCL9 e IP-10/CXCL10) y los factores de crecimiento (factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF] y factor estimulante de colonias de granulocitos [G-CSF]) en la fase aguda de la infección por CHIKV comparado con los CS. Este patrón se mantuvo independientemente de la precedencia de los casos (Asia o América), excepto por IL-4 e IFN- α , que no fueron incluidos en el patrón de estudios conducidos en América.

Pese a que no aparecen en la **Figura 9**, diversos estudios han reportado concentraciones elevadas de la proteína C reactiva (Chattopadhyaya et al., 2017; Chopra et al., 2012; Chow et al., 2011; Hoarau et al., 2010; Ng et al., 2009; Restrepo et al., 2022; Venugopalan et al., 2014), IL-27 (Gualberto Cavalcanti et al., 2019), galectina 9 [GAL-9] (Gualberto Cavalcanti et al., 2020) y la proteína del grupo 1 de alta movilidad [HMGB1] (Rocha et al., 2022) durante la fase inicial de la infección aguda por CHIKV.

Figura 9

Mapa de calor del perfil inmune reportado en la fase aguda de la infección por CHIKV.



Nota: La figura presenta un mapa de calor con la comparación de factores inmunológicos entre casos CHIKV y controles sanos. Las categorías “alto” o “bajo” indican diferencias significativas ($p < 0,05$) respecto al grupo control.

2.3.4 Biomarcadores de dolor articular persistente

La duración de los síntomas articulares en los casos de infección por CHIKV osciló entre 3 meses (Alves de Souza et al., 2022; Chow et al., 2011; Kam et al., 2012) y 60 meses (Ninla-Aesong et al., 2019). En evaluaciones concurrentes de factores inmunológicos y el desenlace clínico a los 6 y 12 meses tras la infección por CHIKV, se observaron niveles más elevados de IL-6 y niveles más bajos de Eotaxina, HGF, IL-5 y RANTES/CCL5 (Quimiocina de regulación por activación expresada y secretada por los linfocitos T) en los pacientes con dolor articular persistente, en comparación con aquellos que se habían recuperado (**Tabla 3**) (Chaaithanya et al., 2011; Chow et al., 2011; Sepúlveda-Delgado et al., 2017). Además, los estudios con mayor duración de la enfermedad (36 y 60 meses) encontraron concentraciones más altas de IL-1 α y metaloproteinasas de matriz 1 y 3 (MMP-1 y MMP-3) entre los casos con dolor articular persistente en comparación con los casos recuperados (Ninla-Aesong et al., 2019; Schilte et al., 2013).

En relación con los marcadores tempranos de dolor articular persistente (**Tabla 4**), solo uno de los dos estudios analizados reportó que los niveles de factores inmunológicos medidos durante la fase aguda podrían predecir el dolor articular persistente a los 20 meses de seguimiento. En dicho estudio, el modelo regresión logística ajustado arrojó los siguientes odds ratio (OR): IL-4: 0,504; IL-2: 0,573; IL-13: 1,799; TNF α : 0,650, con un área bajo la curva (AUC) de 0,88 (Chang, Tritsch, et al., 2018). Estos resultados sugieren que la combinación de estas citocinas podría discriminar adecuadamente entre pacientes con y sin dolor persistente, y que, en particular, niveles elevados de IL-13 podrían asociarse con mayor riesgo de evolución crónica, mientras que IL-4, IL-2 y TNF- α podrían actuar como factores protectores. Aunque Hoarau et al. también observaron niveles bajos de IL-4 e IL-13 en los primeros días de la infección por CHIKV en pacientes con artralgia

persistente a los 12 meses de seguimiento, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Hoarau et al., 2010). Asimismo, se reportó que los niveles de la PCR fueron más altos en los primeros 5 días en los casos crónicos en comparación con los casos recuperados ($60,2 \pm 59,7$ vs. $11,3 \pm 10,1$ mg/l) (Hoarau et al., 2010).

Varios estudios han evaluado los niveles de IgG anti-CHIKV como biomarcadores de artropatía crónica (Gérardin et al., 2013; Kam et al., 2012; Moro et al., 2012; Nayak et al., 2020; Rojas, 2015). El estudio TELECHIK reportó una asociación entre niveles elevados de IgG y un mayor riesgo de dolor articular persistente después de 24 meses de seguimiento (OR=6,2; IC95%: 2,8 – 13,2, por unidad de aumento en la densidad óptica) (Gérardin et al., 2013). Rojas et al. observaron que niveles elevados de IgG se asociaban con la prueba de fuerza de agarre de la mano (Handgrip) (OR=1,1; IC95%: 1,10 - 1,12) en la fase subaguda (Rojas, 2015). Una respuesta temprana de anticuerpos, indicada por un aumento de los niveles de IgG3, podría contribuir a la neutralización eficaz del virus y a la protección frente a la artralgia persistente (Kam et al., 2012). En particular, la aparición temprana de anticuerpos neutralizantes (independientemente del isotipo) durante la fase febril aumentó el riesgo de desarrollar artritis crónica (Nayak et al., 2020).

Tabla 3

Factores inmunológicos cuantificados de manera concurrente con el reporte de dolor articular persistente en la infección por CHIKV

Estudio	Desenlace	Tamaño Muestra (n)		Tiempo de Evaluación (meses)*	Contraste de Concentraciones de los Factores inmunológicos†		
		Persistente	Recuperados		Altos	Bajos	No diferencia‡
Chow, 2011	Dolor articular	4	26	3	IL-6, GM-CSF	Eotaxina, HGF	
Restrepo, 2022	Desorden musculoesquelético	28	55	3		IL-10, MIP-1	IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-12, IL-8, MCP-1, RANTES
Sepúlveda-Delgado, 2017	Dolor articular	6	4	3 y 12	IL-6, RF		PCR
Chaaithanya, 2011	Dolor articular	10	6	10	IL-1 β , IL-1Ra, IL-1 α , MCP-1, IL-6, IL-8, G-CSF, MIP-1 α , MIP-1 β	IL-5, RANTES	IL-2R, IL-10, IP-10, MIG
Schilte, 2013	Dolor articular	20	22	36			GM-CSF, IFN- γ , IL-1 β , IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-1RA, IL-2, IL-23, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, TNF- α , TNF- β , IP-10
Ninla-Aesong, 2019	Dolor articular	63	30	60	MMP-1, MMP-3	TNF- α	IL-4, IL-10, IL-12, IL-6, IL-1 β , IL-8, IL-17A, RANTES, IFN- γ , TGF- β , MCP-1

Nota: Esta tabla presenta las comparaciones de los factores inmunológicos evaluados al mismo momento en que evaluó el desenlace.

* Momento en el que se midieron tanto los marcadores como los desenlaces. † Grupo de referencia: pacientes recuperados. ‡ $p > 0,05$

Tabla 4*Factores inmunológicos predictores de dolor articular persistente en la infección por CHIKV*

Estudio	Seguimiento (meses)	Desenlace	Tamaño Muestra (n)		Tiempo de Evaluación (meses)*	Contraste de concentraciones de los factores inmunológicos†		
			Persistente	Recuperados		Altos	Bajos	No diferencia‡
Hoarau, 2010	12	Dolor articular > 1 articulación, > 3 meses	9	6	5 días	PCR		TNF- α , IL-8, IL-6, IFN- γ , IFN- α , IL-12, IL-4, IL-13
Chang, 2018	20	Dolor articular	121	121	Fase aguda		IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IL-2, IL-4, IL-5	

Nota: Esta tabla presenta las comparaciones de los factores inmunológicos evaluados en fase aguda de casos de CHIKV con dolor articular persistente con respecto a quienes se recuperaron. * Momento en el que se midieron tanto los marcadores como los resultados.

† Grupo de referencia: pacientes recuperados. ‡ p>0,05

2.4 Discusión

En esta revisión sistemática identificamos un perfil caracterizado por un conjunto de factores inmunológicos con concentraciones elevadas durante la fase aguda de la infección por CHIKV. Este perfil incluye los factores proinflamatorios como IFN- α , IFN- γ , IL-2R, IL-6, IL-7, e IL-8/CXCL8, factores antiinflamatorios como IL-1Ra e IL-4, las quimiocinas MCP-1/CCL2, MIG/CXCL9 e IP-10/CXCL10 y los factores de crecimiento VEGF, G-CSF y GM-CSF. IL-27, GAL-9 y HMGB1 también podrían contribuir a este perfil, mientras que IL-6, IL-4, IgG y PCR emergen como posibles biomarcadores pronósticos de complicaciones crónicas.

Revisiones sistemáticas previas brindan un contexto para nuestros hallazgos. Teng et al. informaron un perfil inmune agudo similar en la infección por CHIKV, pero no encontraron cambios en los niveles de VEGF e IL-8/CXCL8 (Teng et al., 2015). En cambio, observaron una mayor concentración de IL-2, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, MIP-1 α , MIP-1 β , y FGF- β . Estas variaciones podrían atribuirse a diferencias genéticas de las poblaciones estudiadas por Teng et al. que predominantemente provenían de Asia y Europa (Paredes et al., 2020; Yao et al., 2018). Por otro lado, Ferreira et al. encontraron concentraciones más altas de algunos biomarcadores tanto en infecciones agudas severas como en casos crónicos de la infección por CHIKV. Sin embargo, en su síntesis cuantitativa, centrada en IL-6 y TNF- α , no encontraron diferencias significativas entre los grupos evaluados (Ferreira et al., 2021). Nuestros resultados concuerdan parcialmente con los de Ferreira et al. en relación con su hallazgo cualitativo de niveles elevados de IL-6, IL-8/CXCL8, MCP-1/CCL2, IL-1 α , GM-CSF, IL-1Ra, MIP-1 α , y MIP-1 β ; sin embargo, estos resultados no pueden contrastarse directamente debido a que estos autores no diferenciaron los datos de

pacientes evaluados en fase aguda de aquellos con enfermedad crónica; además, su grupo control incluyó una mezcla de individuos sanos y pacientes recuperados.

Como primera línea de defensa contra las infecciones virales, el IFN- α induce un estado antiviral para restringir la infección y promueve la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC I) en las células infectadas. Este proceso favorece el reconocimiento y posterior destrucción de dichas células por las células T CD8⁺ (Lum & Ng, 2015). Nuestros hallazgos concuerdan con estudios previos que muestran altos niveles de IFN- α y una predominancia de células T CD8⁺ durante las etapas tempranas de la infección por CHIKV (Wauquier et al., 2011). Además, encontramos niveles aumentados de IFN- γ , IP-10/CXCL10 y MIG//CXCL9 en los casos de CHIKV en comparación con los controles sanos. El IFN- γ juega un papel importante en el mantenimiento del equilibrio de la respuesta Th1/Th2 e induce estas quimiocinas, que reclutan macrófagos, monocitos, células NK y linfocitos T en las articulaciones afectadas (Chaaithanya et al., 2011; Lee et al., 2006).

Los niveles elevados de MCP-1/CCL2 durante la fase aguda de la infección por CHIKV podrían facilitar el reclutamiento de monocitos a los sitios de infección, correlacionándose con un aumento en las subpoblaciones de monocitos CD14⁺ y CD14⁺CD16⁺ (Michlmayr et al., 2018). Asimismo, MCP-1/CCL2 estimula la diferenciación de monocitos en osteoclastos, lo que podría explicar parcialmente el dolor articular temprano en los pacientes con infección por CHIKV (Phuklia et al., 2013). De manera similar, IL-6 e IL-8/CXCL8 podrían contribuir a la diferenciación de monocitos en los osteoclastos (Phuklia et al., 2013); mientras que la IL-7 podría estimular a las células T para que secreten citocinas osteoclastogénicas (Churchman & Ponchel, 2008). Por otro lado, IL-8/CXCL8 y VEGF podrían ser relevantes para la patogénesis de CHIKV, puesto que la IL-

8/CXCL8 contribuye a la inflamación articular al atraer neutrófilos y células T al sitio inflamatorio (Constant et al., 2021; Russo et al., 2014).

Existen otras moléculas cuya producción se ha reportado elevada durante la fase aguda de la infección por CHIKV, pero que aún carecen de estudios que validen sus resultados, y que también podrían contribuir en la patogénesis de las complicaciones a largo plazo de la enfermedad. Una de estas es la IL-27, la cual podría desempeñar funciones tanto proinflamatorias como antiinflamatorias (Gualberto Cavalcanti et al., 2019). En su rol proinflamatorio, la IL-27 regula negativamente las células T reguladoras y estimula la respuesta Th1 y Th17, mientras que en su papel antiinflamatorio la IL-27 promueve la producción de IL-10 por las células T y disminuye la respuesta Th17 (Gualberto Cavalcanti et al., 2019). La IL-27 también induce una fuerte respuesta antiviral independiente de IFN contra el CHIKV en macrófagos derivados de monocitos mediante la activación de la vía de señalización JAK-STAT y la inducción de genes estimulados por IFN en el estado antiviral (Valdés-López et al., 2021, 2024a). Otra molécula relevante en la patogénesis de CHIKV es GAL-9, cuyos niveles se han encontrado elevados en los casos de infección por CHIKV en comparación con los controles sanos y se han asociado con la duración de la rigidez matutina (Gualberto Cavalcanti et al., 2019). Además, los niveles elevados de GAL-9 se han observado en pacientes con artritis reumatoide, lo que sugiere una implicación de la familia de las galectinas en la génesis de osteoclastos y en la destrucción ósea inflamatoria (Fujita et al., 2020). Por otra parte, la HMGB1, que es secretada por células inmunes activas o infectadas para potenciar la respuesta proinflamatoria, se ha asociado a la viremia durante la infección por CHIKV y se ha propuesto como biomarcador de la enfermedad (Ding et al., 2021). Además, se ha detectado

HMGB1 en el líquido sinovial de casos de artritis reumatoide, donde contribuye a la destrucción del cartílago y el hueso (Ding et al., 2021).

Aunque se han encontrado niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) en casos de infección por CHIKV, la PCR no parece tener un papel pronóstico para la persistencia de las manifestaciones articulares (Anna Genaro et al., 2020). Sin embargo, se ha informado que niveles tempranos de PCR discriminan entre los pacientes con dolor articular persistente y aquellos que se recuperaron a los 12 meses de seguimiento (Hoarau et al., 2010). Este hallazgo, sugiere que la PCR podría ser un marcador pronóstico sencillo y accesible de la progresión de la enfermedad, un hallazgo que requiere validarse en nuevos estudios

Al comparar los pacientes que se recuperaron de la infección por CHIKV con aquellos que presentaron síntomas articulares persistentes, se observan niveles más altos de IL-6 a los 3, 10 y 12 meses después del inicio de la infección. De manera similar, la MCP-1/CCL2 permanece elevada tras 10 meses de seguimiento en pacientes con artralgia, en comparación con los recuperados (Chaaithanya et al., 2011). Como se mencionó previamente, tanto la MCP-1/CCL2 como la IL-6 están relacionadas con la degradación ósea (Phuklia et al., 2013), y la IL-6 induce su propia producción y regula positivamente la expresión de MCP-1/CCL2 (Lum & Ng, 2015). Además, las metaloproteinasas de matriz (MMP-1, MMP-3, MMP-9 y MMP-13), responsables de la degradación de la matriz extracelular del cartílago, también podrían estar involucradas en la artralgia crónica del chikungunya (Nguyen et al., 2017). Ninla-Aesong et al. propusieron que la activación de MMP-1 y MMP-3, inducida por el aumento de los marcadores Th1 (IL-6, IL-8/CXCL8, IL-1 β , MCP-1/CCL2 y TNF- α), podría contribuir parcialmente a la patogénesis de la artralgia crónica en el chikungunya (Ninla-Aesong et al., 2019).

Aunque la evidencia sugiere una importante contribución de los mecanismos inmunes en la patogénesis de la persistencia de dolor articular a largo plazo en la infección por CHIKV, el potencial pronóstico de los factores inmunológicos sigue estando poco explorado. Solo dos estudios prospectivos han evaluado la asociación entre biomarcadores en la fase aguda y el desarrollo de desenlaces clínicos relevantes (Chang, Tritsch, et al., 2018; Hoarau et al., 2010). Sin embargo, estos estudios reportaron resultados contradictorios para TNF- α , IL-6 e IL-12, debido a diferencias en sus diseños. Hoarau et al. no encontraron asociación entre los niveles de citocinas y el dolor persistente, posiblemente debido a su menor tamaño de muestra y un seguimiento más corto (Hoarau et al., 2010). En contraste, Chang et al. realizaron un estudio de casos y controles, con 242 casos de infección por CHIKV pareados por edad y sexo, y evaluaron el dolor articular mediante llamada telefónica a los 20 meses (Chang, Tritsch, et al., 2018). Lo anterior resalta la necesidad de estudios con un diseño adecuado y un seguimiento clínico más prolongado, lo cual justifica la pertinencia del presente trabajo.

Los títulos de anticuerpos IgG anti-CHIKV también se han relacionado con el dolor articular persistente (Gérardin et al., 2013; Moro et al., 2012; Rojas, 2015). Estudios experimentales y epidemiológicos sugieren que los anticuerpos neutralizantes preexistentes (por infección natural) se asocian a un menor riesgo de infecciones por CHIKV, tanto sintomáticas como asintomáticas (Yoon et al., 2020). Consistentemente, un estudio de cohorte colombiano observó que una prueba positiva de anticuerpos IgG anti-CHIKV duplicó la probabilidad de tener una infección sintomática en comparación con un resultado negativo (Lozano-Parra et al., 2020). En relación con los subtipos de IgG, Kam et al. sugieren que una fuerte y rápida respuesta del subtipo IgG3 podría contribuir a la neutralización del virus más rápidamente y proteger potencialmente contra

el desarrollo de dolor articular persistente después de la infección por CHIKV (Kam et al., 2012). En particular, la aparición temprana de anticuerpos neutralizantes (independientemente del isotipo) durante la fase febril aumentó el riesgo de desarrollar artritis crónica (Nayak et al., 2020).

Nuestro estudio también tiene limitaciones. En primer lugar, existe una gran heterogeneidad entre los estudios en términos de criterios de elegibilidad para casos y controles (composición sociodemográfica, origen geográfico, comorbilidades, etc.), los biomarcadores candidatos y el momento de las mediciones, la definición de los desenlaces y la duración del seguimiento. En segundo lugar, la mayoría de los estudios incluidos en esta revisión fueron evaluados con un riesgo intermedio de sesgo, principalmente atribuible a la falta de ajuste de las covariables relevantes. En tercer lugar, algunos estudios en esta revisión se reportan como cohortes, pero sólo dos evaluaron prospectivamente la relación entre la exposición y el desenlace. Finalmente, nuestra estrategia de búsqueda podría considerarse altamente sensible (es decir, términos seleccionados, bases de datos y listas de referencias verificadas) y no esperamos que el sesgo de publicación debido a la omisión de publicaciones reportadas en un idioma diferente al inglés haya impactado significativamente nuestras conclusiones.

2.5 Conclusiones

La evidencia disponible es consistente con la existencia de una respuesta inflamatoria durante la fase aguda de la infección por CHIKV; sin embargo, aún no se ha definido un perfil claro de biomarcadores pronósticos para las secuelas a largo plazo, como la artralgia. Esto puede deberse

a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, la definición de los resultados y el momento de la cuantificación de los biomarcadores durante la enfermedad.

3 Enfermedad reumatológica crónica en la fiebre por el virus chikungunya - Resultados de un estudio de cohorte en Piedecuesta, Colombia

3.1 Introducción

La reciente emergencia de CHIKV en las Américas ha causado aproximadamente 3,7 millones de casos entre diciembre del 2013 y junio de 2023 (de Souza et al., 2024). Durante el 2015, Colombia fue el país con el mayor número de casos notificados en las Américas, con un total de 275,907 casos (Pan American Health Organization, 2024). Sin embargo, un estudio realizado en el 2017 en cinco ciudades colombianas reportó que la seroprevalencia de CHIKV variaba entre 9,0 y 73,0%, lo que subraya la heterogeneidad en las tasas de ataque del virus y la susceptibilidad de poblaciones específicas ante su reemergencia (Cucunubá et al., 2018; Estupiñán Cardenas et al., 2018).

La CHIKF se caracteriza por dolor articular, que en algunos casos puede ser persistente e incapacitante. Además de fiebre y el dolor articular, durante la etapa aguda (5 a 7 días) de la enfermedad pueden aparecer síntomas como mialgia, cefalea, náuseas, fatiga y erupciones cutáneas (Tanabe et al., 2018; World Health Organization, 2020). Aunque la mayoría de los pacientes se recupera, algunos experimentan dolor musculoesquelético, dolor articular incapacitante y fatiga durante más de tres meses e incluso años (Thiberville et al., 2013). En casos atípicos, CHIKV puede provocar manifestaciones neurológicas, como encefalitis, Síndrome de Guillain-Barré, neuritis óptica y mielitis (Mehta et al., 2018). Diversos estudios han reportado que las manifestaciones reumatológicas post-CHIKV ocurren entre el 17,0% y el 53,7% de los casos,

con variaciones que reflejan diferencias en los periodos de seguimiento y en las definiciones de estas complicaciones (Edington et al., 2018; López Rodríguez, 2018; Rodriguez-Morales et al., 2016). Factores como la edad superior a 45 años (Gérardin et al., 2013), el sexo femenino (Moro et al., 2012), el antecedente de dolor articular (Moro et al., 2012) y los títulos elevados de anticuerpos de tipo IgG anti-CHIKV (Gérardin et al., 2013; Moro et al., 2012) predisponen a los pacientes a la forma crónica de la enfermedad. CHIKV no es el único alfavirus artrítogénico; otros virus de la misma familia, como el virus Mayaro, Sindbis, Ross River y O'nyong'nyong, también se han asociado con artralgiyas y encefalitis graves (Olivia et al., 2015; Schwartz & Albert, 2010). Al igual que otros alfavirus, CHIKV muestra tropismo por los fibroblastos sinoviales humanos, las células endoteliales, los monocitos y los macrófagos derivados de monocitos (Valdés-López et al., 2021).

Durante la fase aguda de la infección por CHIKV, se han reportado cargas virales elevadas en sangre humana (Babu et al., 2023; Chow et al., 2011; Dutta & Tripathi, 2017; Krishnan et al., 2021; Ng et al., 2009; Tanabe et al., 2019; Venugopalan et al., 2014; Wauquier et al., 2011), lo que provoca la activación de la respuesta del interferón de tipo I (IFN α e IFN β) (Babu et al., 2023; Chow et al., 2011; Dutta & Tripathi, 2017; Krishnan et al., 2021; Ng et al., 2009; Tanabe et al., 2019; Venugopalan et al., 2014; Wauquier et al., 2011)). Esta respuesta conduce a la producción de factores proinflamatorios, como IFN- α , IFN- γ , IL-2, IL-2R, IL-6, IL-7, IL-8/CXCL8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, MCP-1/CCL2, MIG/CXCL9, MIP-1 α , MIP-1 β e IP-10/CXCL10 (Babu et al., 2023; Chaaithanya et al., 2011; Chow et al., 2011; Kelvin et al., 2011; Reddy et al., 2014; Restrepo et al., 2022; Teng et al., 2015). Un estudio in vivo demostró la persistencia de antígenos virales de CHIKV en macacos luego de 90 días de su infección, lo que podría explicar la persistencia de los

síntomas articulares (Labadie et al., 2010). Además, se ha reportado que la proteína nsP2 de CHIKV tiene la capacidad de inhibir el estado antiviral dependiente de interferones mediante el bloqueo de la vía JAK/STAT, lo que dificulta la eliminación del virus (Valdés López et al., 2019) y contribuye a las manifestaciones reumatológicas (Avila-Trejo et al., 2023; Chen et al., 2015; Silveira-Freitas et al., 2024). Las quimiocinas MCP-1/CCL2, MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10 e IL-8/CXCL8 desempeñan un papel importante en el reclutamiento de células como macrófagos, monocitos, células NK y células T hacia las articulaciones afectadas, contribuyendo a la inflamación y al dolor articular (Chaaithanya et al., 2011; Lee et al., 2006; Schwartz & Albert, 2010). Además, MCP-1/CCL2, IL-6 e IL-8/CXCL8 pueden promover la diferenciación de monocitos en osteoclastos, estimulando la resorción ósea y empeorando el daño articular en la infección por CHIKV (Phuklia et al., 2013; Schwartz & Albert, 2010).

El Reumatismo Crónico posterior a una infección por CHIKV (RC-pCHIK) se describió por primera vez en 1979 (Fourie & Morrison, 1979). Sin embargo, a pesar de 10 años de la emergencia de CHIKV en América y de los esfuerzos por caracterizar las manifestaciones durante la fase crónica de la enfermedad, aún no se cuenta con una definición estandarizada y reproducible del RC-pCHIK. Se ha propuesto que la definición del RC-pCHIK sea la persistencia de síntomas articulares y extraarticulares luego de tres meses del inicio de la CHIKF, o el desarrollo de una patología inflamatoria inmunomediada específica durante el seguimiento (Segura-Charry et al., 2021; Simon et al., 2015).

La persistencia de los síntomas articulares parece deteriorar la CVRS tanto en aspectos físicos como mentales (Couturier et al., 2012; Elsinga et al., 2017; Ramachandran et al., 2012; Soumahoro et al., 2009). Este deterioro se mantiene a lo largo del tiempo, al igual que las manifestaciones

reumatológicas (Marimoutou et al., 2015). En general, los pacientes con CHIKV que logran recuperarse tienden a presentar una mejor CVRS en comparación con aquellos con síntomas persistentes (Elsinga et al., 2017). Asimismo, la fatiga crónica está siendo cada vez más reconocida como un síntoma que acompaña a los hallazgos reumáticos post-chikungunya (Duvignaud et al., 2018; Gérardin et al., 2011; Manimunda et al., 2010). Además, se ha sugerido que una proporción significativa de dolor musculoesquelético se podría atribuir a la fatiga crónica en lugar de a la enfermedad reumática primaria (Duvignaud et al., 2018).

Teniendo en cuenta lo anterior, este estudio tuvo como objetivo estimar la incidencia de RC-pCHIK en pacientes adultos siete años después del brote epidémico del chikungunya de 2014-2015 en Piedecuesta, Colombia. Adicionalmente, se determinó el grado de afectación de la CVRS y la presencia de fatiga crónica asociados al RC-pCHIK. Finalmente, se evaluó efectividad del Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de las Salud (HAQ-DI) y la prueba de fuerza de agarre de la mano para la identificar RC-pCHIK en fase crónica.

3.2 Materiales y métodos

Se utilizaron datos clínicos y epidemiológicos de dos estudios de cohorte prospectivos para identificar casos con infección por CHIKV en la evaluación de la incidencia de RC-pCHIK, y en la evaluación de su impacto en la CVRS y la fatiga crónica. Estas cohortes fueron diseñadas originalmente para determinar la etiología del síndrome febril agudo. Esta sección describe los estudios fuente, el procedimiento de armonización de datos, los criterios de elegibilidad, el

protocolo de recontacto, el seguimiento de los participantes, las definiciones de los desenlaces y el enfoque analítico.

3.2.1 Estudios fuente

Se identificaron los casos de infección aguda por CHIKV en dos cohortes prospectivas realizadas durante el brote de 2014-2015 en Piedecuesta, Colombia, como se detalla a continuación (**Figura 10**):

Cohorte de vigilancia pasiva: Se ensambló en 2014 e incluyó 839 participantes, con edades entre 1 y 55 años, que consultaron a instituciones prestadoras de salud debido a un síndrome febril agudo no especificado con una duración de una semana o menos. La etiología del síndrome se determinó en el momento de la inclusión, y los participantes se sometieron a una evaluación de seguimiento entre 7 y 14 días después (Carabali et al., 2018).

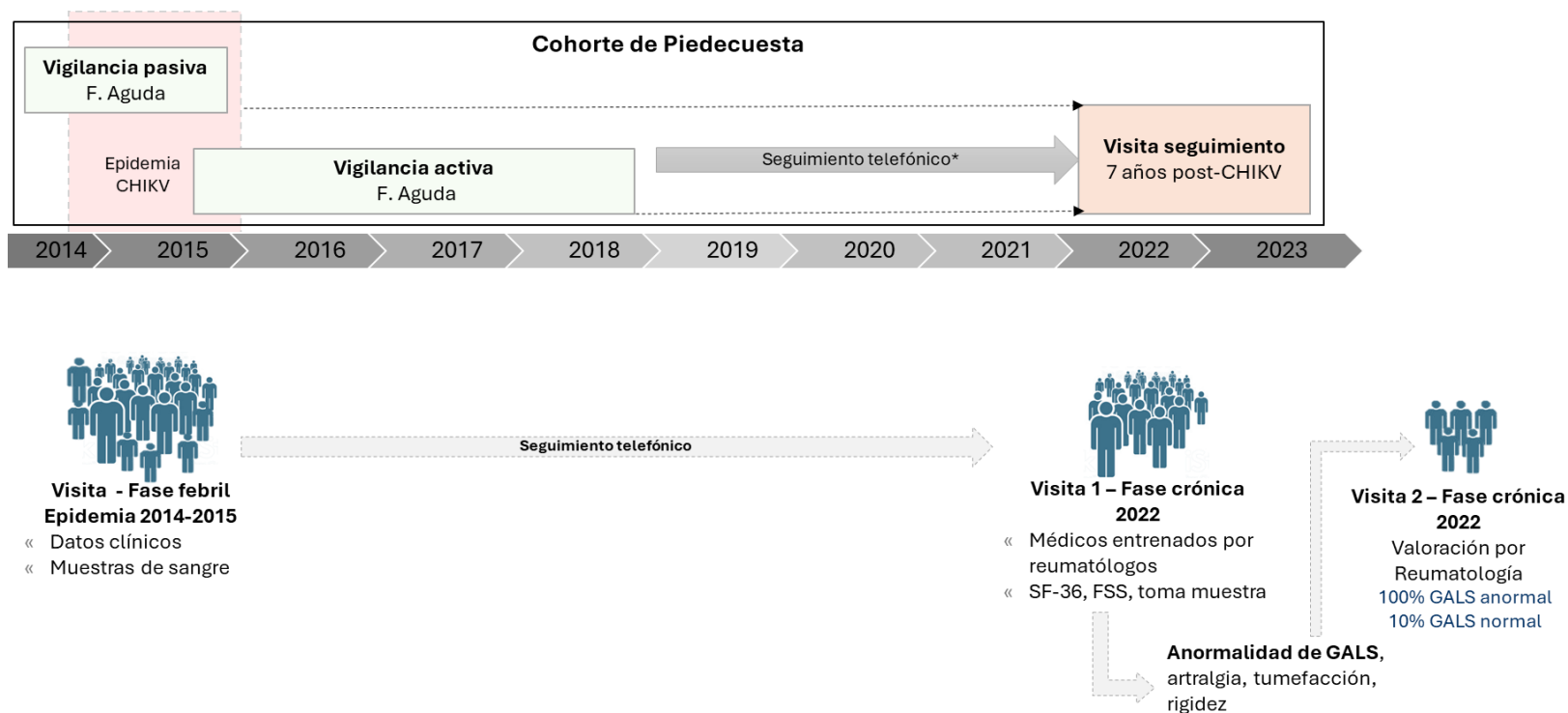
Cohorte de vigilancia activa: Se ensambló en 2015 e incluyó 2.000 niños entre 2-15 años y 400 adultos sanos, quienes fueron identificados mediante un muestreo de conveniencia en la comunidad. A los participantes se les realizó un seguimiento telefónico quincenal durante 3,5 años para identificar casos de enfermedad febril aguda. Aquellos que presentaron síntomas febriles se les evaluó en la semana siguiente del inicio de la enfermedad para determinar la etiología y se les realizó un seguimiento entre 7 y 14 días después (Estupiñán Cardenas et al., 2018).

En ambas cohortes, el diagnóstico de infección por CHIKV se definió mediante un resultado positivo en las pruebas ELISA NovaLisa® IgG o IgM o, la prueba RT-qPCR (CT<36,0) (Centers for Disease Control and Prevention, 2014). Este enfoque diagnóstico se adoptó debido a las

características de las pruebas utilizadas (descritas en la **Sección 1.3**) que permiten discriminar CHIKV de otras posibles causas de fiebre, y, a que CHIKV emergió recientemente en la población durante el periodo del estudio. En total, se identificaron 219 casos de infección por CHIKV: 188 en la cohorte de vigilancia pasiva y 31 en la de vigilancia activa.

Figura 10

Diseño del estudio



3.2.2 Armonización de datos

Para armonizar los datos de las dos fuentes de estudio, inicialmente se revisaron los diccionarios de datos para evaluar la disponibilidad de variables relevantes y sus definiciones. Este proceso tuvo como objetivo valorar la reconciliación semántica los diccionarios y establecer reglas de armonización. Finalmente, se realizó la transformación sintáctica de las variables demográficas y clínicas disponibles para su uso en el análisis de datos.

3.2.3 Elegibilidad y recontacto

En este análisis, se incluyeron adultos, mayores de 18 años en la visita de seguimiento, que habían experimentado una enfermedad febril aguda con diagnóstico confirmado de infección por CHIKV. Se excluyeron los participantes con antecedentes de cualquier enfermedad física o mental, así como aquellos con diagnóstico de enfermedad reumática antes de la infección por CHIKV. También, se excluyeron los participantes que no dieron su consentimiento para compartir datos o muestras en estudios futuros, de acuerdo con el consentimiento informado de los estudios fuente. Los participantes elegibles fueron sometidos a un protocolo exhaustivo de recontacto, que incluyó al menos tres llamadas telefónicas (dos en días laborales y una en fines de semana) a todos los números de teléfono disponibles en las bases de datos, mensajes de texto a través de un servicio de mensajes cortos (SMS), una búsqueda en redes sociales (Facebook e Instagram) y al menos un intento de establecer contacto directo en su dirección de residencia. Después del proceso de recontacto y actualizar la información de residencia, se excluyeron los participantes que residían fuera del Área Metropolitana de Bucaramanga y quienes no mostraron interés en continuar en la evaluación.

3.2.4 Seguimiento

Los participantes elegibles y recontactados fueron invitados a asistir a una visita de seguimiento entre septiembre y diciembre del 2022 (**Figura 10**). Durante esta visita, los participantes dieron su consentimiento informado y se sometieron a un examen físico integral enfocado en la salud musculoesquelética, empleando la metodología GALS (por sus siglas en inglés, *Gait, Arm, Legs, Spine*) (Dacre, 2019; P. L. C. M. van. Riel et al., 2000) realizado por un médico general entrenado por un reumatólogo. Además, a los pacientes se les realizó una prueba de fuerza de agarre de la mano, siguiendo recomendaciones previamente descritas (Roberts et al., 2011), y se les pidió completar los siguientes cuestionarios autoinformados para evaluar su estado de salud: el Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ-DI, por sus siglas en inglés) (Maska et al., 2011), el Cuestionario de Rigidez Musculoesquelética (MSQ, por sus siglas en inglés) (Halls et al., 2017), el Cuestionario de Salud y Bienestar SF-36v2 (McHorney et al., 1993) y la Escala de la Gravedad de la Fatiga (FSS, por sus siglas en inglés) (Krupp et al., 1989).

Un especialista en reumatología realizó una segunda evaluación independiente a aquellos participantes que presentaron alguno de los siguientes hallazgos en la primera visita (mediana de tiempo entre visitas = 10 días): artralgia en una o más articulaciones o rigidez matutina de más de 30 minutos de duración, examen GALS anormal, signos de inflamación articular, entesopatía o espondiloartropatía no relacionada con traumatismos. Adicionalmente, el reumatólogo evaluó una muestra aleatoria de los participantes con primer examen normal, para estimar la tasa de resultados falsos negativos de la valoración inicial. Además, según la sospecha diagnóstica del reumatólogo se realizaron pruebas adicionales como factor reumatoideo (FR), proteína C reactiva (PCR),

anticuerpos antinucleares (ANAs), anti-péptido cíclico citrulinado (anti-CCP), HLA-B27, y pruebas de resonancia magnética, neuroconducción y electromiografía bilateral.

3.2.5 Aspectos éticos

El Comité de Ética en Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander (Acta nº 07, de 23 de abril de 2021, y Acta nº 04, de 18 de marzo de 2023) y el Comité de ética en investigación Biomédica del Centro de Atención y Diagnóstico de Enfermedades Infecciosas -CDI (Acta 293, de 9 de julio de 2022) aprobaron el protocolo del presente estudio. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes. Las cohortes de vigilancia activa y pasiva fueron aprobados por el comité Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander (Acta No. 20 del 19 de diciembre del 2013 y Acta No. 11 del 16 de mayo del 2014, respectivamente).

3.2.6 Desenlaces

Reumatismo crónico post-CHIKV (RC-pCHIK): El RC-pCHIK se definió como la presencia de un examen GALS anormal, acompañado de síntomas articulares y extraarticulares persistentes durante más de tres meses tras el inicio de la enfermedad por CHIKV, o como el desarrollo de una patología inflamatoria inmunomediada específica durante el seguimiento, siempre en el contexto de un GALS anormal (Segura-Charry et al., 2021; Simon et al., 2015). Se clasificaron a los pacientes con RC-pCHIK basado en las siguientes definiciones: artritis reumatoide (según los criterios ECR/EULAR 2010) (Aletaha et al., 2010), espondiloartritis axial o periférica (según los criterios ASAS 2011) (Rudwaleit et al., 2011), lupus eritematoso sistémico (según los criterios ACR/EULAR 2019) (Aringer et al., 2019), artritis post-viral (confirmada por dolor articular y fluctuación de los márgenes articulares en una o más articulaciones) (P. L. C. M. van Riel et al.,

2004); artralgia post-viral (documentada por dolor articular a nivel del margen sin inflamación) (P. L. C. M. van Riel et al., 2004); y reumatismo de tejidos blandos (identificado por la presencia de tenosinovitis, bursitis, fascitis, dolor localizado no inflamatorio, entesitis o fibromialgia según los criterios ACR 2011) (Wolfe et al., 2011). Los pacientes con un examen GALS anormal pero que no cumplían los criterios de RC-pCHIK se clasificaron como casos de enfermedad no inflamatoria probablemente degenerativa (ENI-PD). Los participantes con un examen GALS normal que no cumplieron con los criterios RC-pCHIK se clasificaron como casos sin compromiso articular (SCA).

Calidad de vida relacionada con salud (CVRS). La CVRS se evaluó utilizando el cuestionario SF-36v2™ (Bullinger et al., 1998). Este cuestionario consta de 36 ítems que evalúan ocho dominios del estado de salud: funcionamiento físico, desempeño físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, funcionamiento social, desempeño emocional y salud mental. Estos dominios se agrupan en dos componentes principales: mental y físico (Alonso et al., 1995; Díaz et al., 2017; Vilagut et al., 2005). Las puntuaciones del SF-36 oscilan entre 0 y 100, donde las puntuaciones más altas indican una mejor calidad de vida. Categorizamos las puntuaciones de cada dominio y componente en tres niveles basados en datos estandarizados de la población general estadounidense (Maruish, 2011): ≤ 40 como “Muy por debajo”; entre 40 y 44 como “Por debajo”; y ≥ 45 como “Igual o mejor” que la puntuación media de la población. Para el análisis de los datos se utilizó el software PROCoRE Smart Measurement® System y se definió deterioro de la CVRS si alguno de los componentes (físico y mental) fue clasificado en la categoría de “Muy por debajo”.

Fatiga crónica. La fatiga fue evaluada mediante la aplicación del cuestionario FSS (Bernal-Vargas et al., 2017; Krupp et al., 1989). Esta escala usa un formato tipo Likert con siete niveles para evaluar las dimensiones física, social y motivacional de la fatiga, donde puntuaciones más altas indican mayor severidad. La presencia de fatiga se determinó cuando la puntuación total del FSS fue mayor o igual que 36 (Ayala Sierra et al., 2017). Además, se definió fatiga crónica para los participantes que reportaron fatiga ($FSS \geq 36$) que duraba más de 6 meses (Duvignaud et al., 2018).

3.2.7 *Análisis de datos*

Se describieron las variables continuas estimando la media y desviación estándar [DE], o la mediana y el rango intercuartílico [RIC] para aquellas que no mostraron una distribución normal, según la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables discretas se presentaron como frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). Las comparaciones de medias y medianas entre grupos se realizaron mediante la prueba de t de Student o el análisis de varianza (ANOVA) para distribuciones normales y la prueba de suma de rangos para distribuciones no normales. Se analizaron las diferencias de proporciones empleando la prueba ji-cuadrado y alternativamente, la prueba exacta de Fisher cuando los valores esperados en las tablas de contingencia fueron menores de cinco. Las comparaciones múltiples se ajustaron mediante la corrección de Bonferroni. Se estimaron los valores predictivos positivo y negativo del examen GALS y los intervalos de confianza del 95% (IC95%) para el diagnóstico de RC-pCHIK determinado por el reumatólogo, utilizando el método binomial exacto. Se estimó la correlación entre las escalas HAQ-DI y MSQ mediante el coeficiente de correlación de Spearman (r_s), y su concordancia (dicotomizada alrededor de sus medianas) con la clasificación de los pacientes (RC-pCHIK versus SCA)

mediante el índice Kappa de Cohen. Por último, se evaluó la asociación entre la CVRS y la fatiga crónica con afectación articular (RC-pCHIK y ENI-PD frente a SCA) mediante regresión logística multinomial, ajustando por edad, sexo y comorbilidades. Los análisis se realizaron con el programa estadístico Stata versión 12.0 (Stata Corp.).

3.3 Resultados

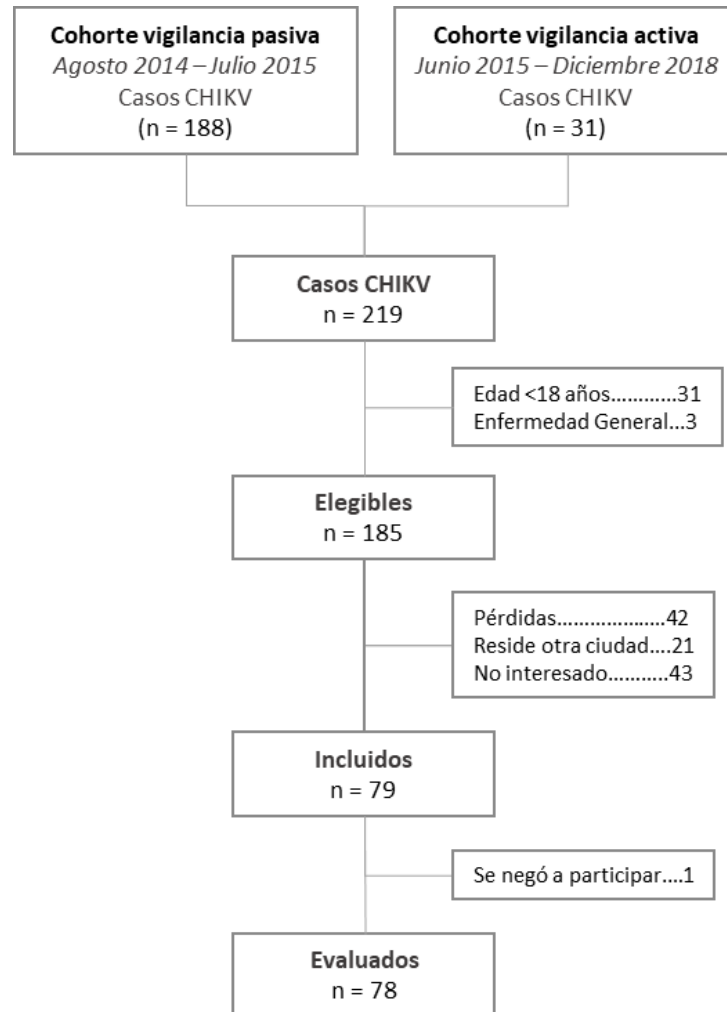
3.3.1 Descripción de la población

Se identificaron 219 casos de infección por CHIKV en los dos estudios fuente reportados entre noviembre del 2014 y diciembre 2015, de los cuales 185 (85,5% fueron elegibles para ser recontactados (**Figura 11**). Luego de completar el protocolo de recontacto, 42 (22,7%) de los participantes no pudieron ser contactados, 21 (11,4%) quienes residían fuera del Área Metropolitana de Bucaramanga, y 43 (23,2%) declinaron la invitación a participar. Solo uno de los participantes incluidos se negó a asistir a la evaluación de seguimiento; por tanto, la muestra final del estudio consistió en 78 participantes (34,6% de la cohorte de vigilancia pasiva y 41,9 de la cohorte de vigilancia activa). Los participantes incluidos eran más mayores que los que no pudieron ser contactados o no aceptaron participar (35,0 versus 24,0, $p=0,001$), pero la distribución por sexos fue comparable. La mediana de edad de la muestra en el inicio de los síntomas por CHIKV fue de 30,0 años (RIC= 21,0 años) e incluyó 47 mujeres (60,3%). La duración media de los síntomas de fase aguda de la infección fue de 2,8 días (DE= 1,5 días), con reporte de artralgia y fatiga en el 92,3% y 97,5% de los casos, respectivamente. Ninguno de los participantes refirió antecedentes médicos de enfermedad articular antes de la infección por CHIKV; sin embargo, el 1,3% y el 3,9% tenían diagnóstico de diabetes y enfermedad cardiovascular, respectivamente (

Tabla 5).

Figura 11

Flujograma del proceso de recontacto e inclusión



Nota: La figura presenta el flujograma del proceso de contacto e inclusión de los participantes en la nueva visita de seguimiento.

Tabla 5*Características de los pacientes durante la fase aguda de la infección por CHIKV (2014-2015)*

Características, n (%)	Cohorte Vigilancia Pasiva (n=65)	Cohorte Vigilancia Activa (n=13)	Todos (n=78)
Sexo			
Masculino	23 (35,4)	8 (61,5)	31 (39,7)
Femenino	42 (64,6)	5 (38,5)	47 (60,3)
Edad (años)			
< 18	9 (13,8)	8 (61,5)	16 (20,5)
18 - 30	21 (32,3)	0 (0,0)	22 (28,2)
31 - 45	25 (38,5)	5 (38,5)	30 (38,5)
≥ 46	10 (15,4)	0 (0,0)	10 (12,8)
Días de enfermedad, Media (DE)	2,8 (1,6)	3,0 (1,2)	2,8 (1,5)
Síntomas			
Artralgia	62 (95,4)	10 (76,9)	72 (92,3)
Mialgia	54 (83,1)	11 (84,6)	65 (83,3)
Fatiga	65 (100,0)	11 (84,6)	76 (97,4)
Rash	53 (81,5)	10 (76,9)	63 (80,8)
Cefalea	62 (95,4)	11 (84,6)	73 (93,6)
Náuseas	36 (55,4)	3 (23,1)	39 (50,0)
Antecedentes			
Diabetes mellitus	1 (1,5)	0 (0,0)	1 (1,3)
Enfermedad Renal	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Enfermedad Hepática	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Enfermedad Cardiovascular	3 (4,6)	0 (0,0)	3 (3,9)
Enfermedad articular	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Nota: La tabla muestra los resultados de la caracterización clínica y demográfica de los participantes con infección por CHIKV durante la línea de base (2014-2015), categorizados según la fuente de información (vigilancia pasiva o activa).

3.3.2 Estimación de la frecuencia de RC-pCHIK y sus características

La mediana de tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y la evaluación de seguimiento fue 7,7 años, en la que el 14,1% (IC95%: 7,3 - 23,8) de los participantes fueron clasificados como casos de RC-pCHIK, el 41,0% (IC95%: 30,0 - 52,7) como casos de ENI-PD, y el 44,9% (33,6 - 56,6) no presentaban ninguna manifestación clínica de enfermedad reumática (**Tabla 6**). Entre los pacientes con RC-pCHIK los tres patrones clínicos identificados por el reumatólogo más frecuentes fueron oligo/poliartritis p-viral (36,4%), artralgia post-viral (27,2%) y fibromialgia (18,2%). La mayoría de los casos de RC-pCHIK refirieron artralgia (72,7%), con una puntuación media en la escala de dolor de 7,0 (RIC=2,5). Las rodillas (62,5%), las manos (50,0%), y los pies (37,5%) fueron las articulaciones más afectadas. Además, el 27,3% de los casos de RC-pCHIK refirieron rigidez con una puntuación en la escala de la rigidez de 8,0 (RIC= 5,0). Los valores predictivos positivo y negativos estimados en la evaluación del tamizaje GALS fueron del 25,6% (IC95%: 13,5 - 41,2) y del 100,0% (IC95%: 47,8 - 100,0), respectivamente, en comparación con el criterio del reumatólogo.

Tabla 6*Patrones clínicos de reumatismo crónico durante la evaluación de seguimiento*

Patrón Clínico	n (%)
Reumatismo crónico post-CHIKV	11 (14,1)
Artritis reumatoide	0 (0,0)
Oligo/Poliartritis post-viral	4 (36,4)
Artralgia post-viral	3 (27,2)
Reumatismo de tejidos blandos	
Tenosinovitis	0 (0,0)
Fibromialgia	2 (18,2)
Fascitis	1 (9,1)
Entesitis	1 (9,1)
Enfermedad no inflamatoria – probablemente degenerativa	32 (41,0)
Sin Compromiso Articular	35 (44,9)

Nota: La tabla muestra categorización de los pacientes según los patrones clínicos de RC-pCHIK por el especialista en reumatología.

3.3.3 Características de la población según el patrón clínico del reumatismo crónico

Los participantes con RC-pCHIK y ENI-PD fueron mayores y predominantemente mujeres en comparación con los casos de SCA (**Tabla 7**). La rigidez y la inflamación articular fueron más frecuentes en los casos de RC-pCHIK que en los casos de ENI-PD y SCA; sin embargo, los casos de ENI-PD mostraron una mayor frecuencia en limitación de la marcha. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto comorbilidades y obesidad. Los pacientes con RC-pCHIK informaron de un mayor uso de dexametasona (en cualquier momento tras la infección por CHIKV) que los casos de ENI-PD y SCA: 18,2% frente a 3,1% y 0,0%, respectivamente. Aunque la fuerza de agarre fue similar en los pacientes con RC-pCHIK y ENI-PD, fue significativamente inferior en comparación

con los casos SCA: 19,1 kg, 18,1 kg y 32,1 kg, respectivamente. Las puntuaciones medias de MSQ y el HAQ-DI mostraron gradientes estadísticamente significativos entre los grupos (observándose valores más bajos entre los casos SCA) y una correlación positiva ($r_s=0,69$, $p<0,001$). Una vez dicotomizada alrededor de sus medianas, la escala HAQ-DI mostró una mayor concordancia con el desenlace del estudio (considerando las categorías extremas: RC-pCHIK versus SCA) que la escala MSQ ($kappa=0,54$, $p<0,001$; y $kappa=0,32$, $p=0,013$, respectivamente).

Tabla 7

Características de los participantes durante la evaluación de seguimiento, categorizada por el patrón clínico de reumatismo crónico

Característica	RC-pCHIK (n=11)	ENI-PD (n=32)	SCA (n=35)	P
Mujeres, n (%)	9 (81,2)	24 (75,0) ^b	14 (40,0)	0,004
Edad (años)	45,0 [15,0] ^a	40,5 [16,5] ^b	30,0 [20,0]	0,004
Síntomas, n (%)				
Mialgia	5 (45,5)	20 (62,5)	13 (37,1)	0,113
Parestesia	8 (72,7)	21 (65,6)	14 (40,0)	0,059
Rigidez	2 (18,2)	1 (3,1)	0 (0,0)	0,025
Limitación de la marcha	4 (36,4) ^a	18 (56,3) ^b	2 (5,7)	0,000
Inflamación articular	7 (63,4) ^a	13 (40,6) ^b	1 (2,9)	0,000
Antecedentes, n (%)				
Artritis	1 (9,1)	1 (3,1)	0 (0,0)	0,136
Osteoartrosis	1 (9,1)	1 (3,1)	0 (0,0)	0,136
Hipertensión	3 (27,3)	5 (15,6)	3 (8,6)	0,239
Diabetes mellitus	1 (9,1)	1 (3,1)	1 (2,9)	0,522
Enfermedad renal crónica	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,141
Enfermedad hepática	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)	0,551

(Tabla continúa en la siguiente página)

Tabla 7 (Continuación)

Características de los participantes durante la evaluación de seguimiento, categorizada por el patrón clínico de reumatismo crónico

Característica	RC-pCHIK (n=11)	ENI-PD (n=32)	SCA (n=35)	P
Uso de medicamentos, n (%)				
Dexametasona	2 (18,2)	1 (3,1)	0 (0,0)	0,025
Prednisolona	0 (0,0)	2 (6,3)	0 (0,0)	0,429
Metotrexate	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)	0,551
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	31,0 [9,8]	26,7 [8,7]	27,0 [6,5]	0,584
Handgrip (kg)	19,1 [16,5] ^a	18,1 [14,2] ^b	32,1 [22,0]	0,043
Puntuación HAQ-DI	0,6 [1,5] ^a	0,5 [0,6] ^b	0,0 [0,1]	0,000
Categorías HAQ-DI				
Vestirse	0,0 [1,0] ^a	0,0 [0,0]	0,0 [0,0]	0,039
Levantarse	1,0 [1,0] ^a	0,5 [1,0] ^b	0,0 [0,0]	0,000
Comer	0,0 [0,0]	0,0 [0,5]	0,0 [0,0]	0,195
Caminar	0,0 [2,0] ^a	1,0 [1,0] ^b	0,0 [0,0]	0,000
Higiene	0,0 [1,0] ^a	0,0 [0,0]	0,0 [0,0]	0,008
Alcanzar	1,0 [1,0] ^a	0,0 [1,0] ^b	0,0 [0,0]	0,001
Presión	0,0 [1,0] ^a	0,0 [1,0] ^b	0,0 [0,0]	0,012
Otras actividades	0,0 [2,0] ^a	0,0 [1,0] ^b	0,0 [0,0]	0,002
Puntuación MSQ (%)	22,8 [40,3] ^a	30,1 [26,9] ^b	0,0 [5,0]	0,000

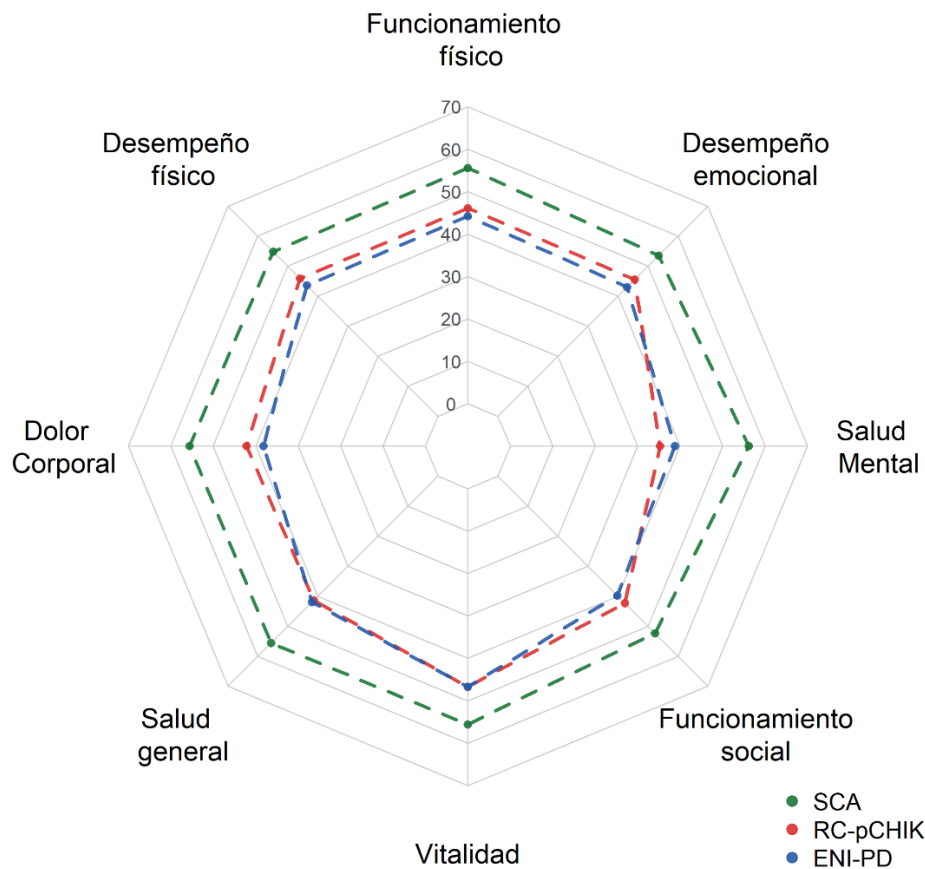
Nota: La tabla muestra las características de los participantes evaluados durante la visita de seguimiento (2022), categorizadas por el patrón clínico de reumatismo crónico. Los valores entre corchetes indican el Rango Intercuartílico [RIC]. ^a p<0,050 para la comparación entre RC-pCHIK y SCA. ^b p<0,050 para la comparación entre ENI-PD y SCA. ^c p<0,050 para la comparación entre RC-pCHIK y ENI-PD.

3.3.4 Evaluación de la población según la presencia de fatiga crónica y CVRS afectada

La **Figura 12** y la **Tabla 8** muestran el efecto de la afectación reumatológica durante la fase crónica en la CVRS evaluada con el cuestionario SF-36. Se observó una menor mediana de la puntuación de los ocho componentes del SF-36 en RIC-pCHIK y ENI-PD (líneas roja y azul) tomando como referencia los casos SCA (línea verde). Se observó una asociación de la afectación en la CVRS y RIC-pCHIK (OR: 11,4, IC95%: 1,8 - 73,7, ajustando por edad, sexo y el conteo de las comorbilidades enfermedad cardiovascular, diabetes, asma, tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), depresión, ansiedad y la enfermedad por coronavirus del año 2019 (COVID-19). Se identificó un gradiente en la prevalencia de fatiga crónica (54,6%, 25,0% y 8,6% para los casos de RIC-pCHIK, NIP-PD y SCA, respectivamente). Hubo asociación entre fatiga crónica y RIC-pCHIK (OR= 19,0, IC95%: 2,46 - 146,42) ajustado por edad, sexo y conteo de comorbilidades.

Figura 12

CVRS evaluada mediante el cuestionario SF-36 durante la evaluación de seguimiento, según el patrón clínico de reumatismo crónico



Nota: El gráfico de radar representa la mediana de los ocho dominios del Cuestionario SF-36, diferenciados por los patrones clínicos del reumatismo crónico post-CHIKV.

Tabla 8

Calidad de vida relacionada con salud y fatiga durante la evaluación de seguimiento, categorizada por el patrón clínico de reumatismo crónico

Evaluación	RC-pCHIK (n=11)	ENI-PD (n=32)	SCA (n=35)	p
SF-36				
Componente físico	46,1 [16,1] ^a	43,5 [17,2] ^b	56,7 [7,8]	0,001
Funcionamiento físico	46,1 [19,1] ^a	44,2 [19,1] ^b	55,6 [3,8]	0,000
Desempeño físico	45,9 [27,0]	43,7 [18,0] ^b	54,9 [13,5]	0,004
Dolor corporal	42,2 [21,0] ^a	38,2 [17,0] ^b	55,6 [6,5]	≤0,001
Salud general	41,3 [19,0] ^a	42,0 [20,7] ^b	55,6 [11,9]	0,003
Componente mental	39,8 [16,0] ^a	43,2 [13,8] ^b	53,0 [13,0]	0,043
Vitalidad	46,7 [8,9] ^a	46,7 [8,9] ^b	55,6 [11,9]	≤0,001
Funcionamiento social	42,3 [15,0] ^a	39,8 [15,0] ^b	52,3 [10,0]	0,006
Desempeño emocional	35,3 [24,4] ^a	38,8 [20,9] ^b	56,2 [13,9]	0,006
Salud mental	45,6 [18,3] ^a	43,0 [15,7]	53,5 [15,7]	0,014
CVRS afectada, n (%)	6 (54,6) ^a	19 (59,4) ^b	5 (14,3)	≤0,001
Puntuación FSS	44,0 [21,0] ^a	35,5 [33,0] ^b	15,0 [22,0]	0,002
Fatiga crónica, n (%)	6 (54,6) ^a	8 (25,0)	3 (8,6)	0,005

Nota: La tabla muestra los resultados de la evaluación de CVRS y fatiga crónica categorizada por el patrón clínico de reumatismo crónico. Los valores entre corchetes indican el Rango Intercuartílico [RIC]. La fatiga crónica se definió como una puntuación FSS ≥ 36 de más de seis meses de duración. El deterioro de la CVRS se definió como una puntuación ≤ 40 en cualquier componente del cuestionario SF-36. ^a $p < 0,050$ para la comparación entre RC-pCHIK y SCA. ^b $p < 0,050$ para la comparación entre ENI-PD y SCA. ^c $p < 0,050$ para la comparación entre RC-pCHIK y ENI-PD.

3.4 Discusión

Basándonos en la armonización y ampliación del seguimiento de dos cohortes de pacientes diagnosticados con infección por CHIKV entre el 2014 y 2015, estimamos una incidencia del 14,1% de RC-pCHIK luego 7,7 años desde el inicio de los síntomas. La evaluación reumatológica mostró una predominancia del patrón de oligo/poliartritis post-viral entre los casos de RC-pCHIK. Adicionalmente, el 41,0% y 44,9% de los participantes fueron clasificados como enfermedad no inflamatoria probablemente degenerativa (ENI-PD) y sin compromiso articular (SCA), respectivamente. Ninguno de los participantes cumplió los criterios de artritis reumatoide, lupus eritematosos o espondiloartropatía. Las puntuaciones de los cuestionarios HAQ-DI y MSQ mostraron una correlación positiva; sin embargo, HAQ-DI presentó una mayor concordancia con el desenlace RC-pCHIK que el MSQ. Los pacientes con deterioro de CVRS o fatiga crónica tuvieron una mayor probabilidad de ser clasificados como RC-pCHIK en comparación con aquellos SCA. Finalmente, el tamizaje GALS (*Gait, Arms, Legs, and Spine*) utilizado por médicos generales para identificar casos de RC-pCHIK, mostró valores predictivos positivos y negativos de 25,6% y 100,0%, respectivamente.

Múltiples cohortes han evaluado el grado de afectación articular a largo plazo en pacientes con infección por CHIKV (Chang, Encinales, et al., 2018; Consuegra-Rodríguez et al., 2018; Elsinga et al., 2017; Guillot et al., 2020; Medina-Cintron et al., 2021; Murillo-Zamora et al., 2018). Sin embargo, la comprensión de la patogénesis de los síntomas reumáticos crónicos asociados al CHIKV sigue siendo limitada. Estudios *in vitro* han demostrado que CHIKV presenta tropismo por células endoteliales y epiteliales, fibroblastos y macrófagos derivados de monocitos, ejerciendo un efecto citopático significativo en células humanas infectadas, similar al de otros

alfavirus (Schwartz & Albert, 2010). Se ha demostrado que CHIKV tiene un tropismo específico por los fibroblastos musculares, articulares y cutáneos, lo que podría explicar el dolor articular que experimentan los pacientes durante la fase aguda de la infección (Couderc et al., 2008). Además, las viremias elevadas y persistentes reportadas durante esta fase podrían deberse a la capacidad de CHIKV para modular la respuesta de los interferones de tipo I y sus vías de señalización. En particular, la proteína no estructural 2 (nsP2) de CHIKV actúa como un modulador inmunitario que inhibe el estado antiviral de las células infectadas (Poo et al., 2014; Schwartz & Albert, 2010; Silveira-Freitas et al., 2024; Valdés López et al., 2019).

En las articulaciones, se ha sugerido que el virus puede persistir y evadir la respuesta inmune al establecer nichos inmunoprivilegiados, lo que podría contribuir al daño tisular (Hoarau et al., 2010). Un hallazgo que apoya esta hipótesis es la detección de ARN y proteínas virales en macrófagos sinoviales obtenidos de un paciente 18 meses después de la infección (Hoarau et al., 2010). Asimismo, se ha sugerido que la persistencia de síntomas reumáticos podría deberse a la continua producción de moléculas proinflamatorias por las células del tejido sinovial. Durante la infección por CHIKV, se ha observado que los niveles de las quimiocinas MCP-1/CCL2, MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10 e IL-8/CXCL8 aumentan, lo que contribuye con el reclutamiento de macrófagos, monocitos, células NK y T a las articulaciones afectadas (Chaaithanya et al., 2011; Lee et al., 2006; Schwartz & Albert, 2010). Además, la presencia de MCP-1/CCL2, IL-6 e IL-8/CXCL8 puede promover la diferenciación de los monocitos en osteoclastos, lo que induce la resorción ósea y exacerba el daño articular durante la infección por CHIKV (Phuklia et al., 2013; Schwartz & Albert, 2010). La comprensión del mecanismo implicado en el desequilibrio entre la

respuesta antiviral y la resolución de la inflamación es crucial para el desarrollo de terapias que reduzcan los síntomas agudos y prevengan las manifestaciones reumáticas crónicas.

Nuestro análisis, conducido a partir de datos armonizados de dos de los estudios de seguimiento más prolongados realizados en América Latina reveló que aproximadamente uno de cada siete pacientes desarrolla y persiste con RC-pCHIK luego de 7,7 años de la fase aguda de la infección. Sin embargo, la comparación de esta estimación con otras cohortes resulta difícil debido a la heterogeneidad metodológica entre los estudios y a la tendencia de estos síntomas a disminuir con el tiempo. Esta tendencia podría explicarse, entre otras razones, por la progresión natural de la enfermedad, la susceptibilidad genética de la población afectada o al uso de medicamentos moduladores de la inflamación. Por ejemplo, en la cohorte de la Isla Reunión, la prevalencia de reumatismo inflamatorio crónico disminuyó del 45,9% al 10,7% entre los 3 y 13 años posteriores a la infección por CHIKV (Gérardin et al., 2013; Guillot et al., 2020).

Estudios previos de realizados en Colombia han documentado una alta prevalencia de dolor articular o RC-pCHIK durante el primer y segundo año tras la infección por CHIKV, con tasas del 58,5% y 25,4%, respectivamente (Chang, Encinales, et al., 2018; Consuegra-Rodríguez et al., 2018). Sin embargo, estos estudios se basaron en datos recolectados retrospectivamente o en autorreportes obtenidos mediante encuestas telefónicas. De igual manera, un estudio de cohorte realizado en Capitanejo, Colombia, reportó una incidencia del 25,0% (IC95%: 14,4 - 38,4) de RC-pCHIK, definida por un reumatólogo, dos años después de la infección (López Rodríguez, 2018). Aunque en nuestro estudio se utilizó la misma definición de RC-pCHIK que esta cohorte, las incidencias no son directamente comparables debido a la diferencia en la duración del seguimiento (dos años versus siete años).

Además, una encuesta realizada en cinco ciudades de Colombia en 2017 estimó que la seroprevalencia de CHIKV osciló entre 9,0% y 73,0%, con valores específicos de 9,0% en Medellín, 73,0% en Cúcuta, 62,0% en Sincelejo, 20,0% en Piedecuesta y 59,0% en Neiva (Cucunubá et al., 2018; Estupiñán Cardenas et al., 2018). Extrapolando nuestros resultados, que indican una incidencia de RC-pCHIK de 14,1% siete años después de la infección, se estima que entre 412.872 y 3.356.959 colombianos podrían estar afectados por esta condición, tomando como referencia la estimación de 32.614.000 adultos colombianos (Departamento Administrativo Nacional y Estadística - DANE, 2018).

La caracterización clínica de los casos de RC-pCHIK por especialistas en reumatología podría contribuir en la identificación de la enfermedad crónica por chikungunya. En nuestro estudio, los patrones clínicos más frecuentes de RC-PCHIK fueron la oligo/poliartritis post-viral, la artralgia post-viral y la fibromialgia. En contraste, la cohorte de la Isla Reunión mostró patrones clínicos más severos, como artritis reumatoide, espondiloartritis y artritis psoriásica en el 64,7%, 23,5% y 11,8% de los casos, respectivamente (Guillot et al., 2020). Estas diferencias en los patrones y la gravedad entre los estudios podrían atribuirse parcialmente a las variaciones en los genotipos de CHIKV que circularon durante los brotes en la Isla Reunión y las Américas (Gérardin et al., 2008; Laiton-Donato et al., 2015). Estudios en modelos animales han demostrado que el genotipo asiático, presente en las Américas, exhibe una menor capacidad de replicación en comparación con el genotipo ECSA. Además, genera edema e inflamación articular moderada, junto con una respuesta proinflamatoria de tipo Th1 y una actividad más débil de células NK (Gardner et al., 2010; T.-H. Teo et al., 2015). Estas diferencias podrían explicar, al menos en parte, las variaciones en la evolución clínica observada durante la fase crónica en humanos. Asimismo, es posible que

la prevalencia de los síntomas, el reumatismo inflamatorio crónico y otros hallazgos patológicos varíen entre cohortes occidentales, africanas o asiáticas.

Otro factor que podría influir en la incidencia y los patrones clínicos de reumatismo crónico es la susceptibilidad basal a trastornos inflamatorios/autoinmunes en diferentes poblaciones. Según estudios epidemiológicos, la prevalencia de enfermedades reumatológicas en el momento de la introducción de CHIKV en Colombia era menor en comparación con otras poblaciones, como las europeas, asiáticas e incluso otras poblaciones nativas americanas (Londoño et al., 2018; Venetsanopoulou et al., 2023). Es importante destacar que, en nuestras cohortes, ninguno de los casos que cumplió con los criterios para RC-pCHIK había recibido tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés). Esta observación podría deberse a varias razones. Una posibilidad es que la inflamación presentada en estos pacientes después de la fase aguda sea menos severa en comparación con otras cohortes con el mismo diagnóstico. Por otro lado, no podemos descartar la posibilidad de que el bajo uso de DMARD se deba a un acceso limitado a los servicios de salud en esta población o a la falta de guías de manejo basadas en la evidencia para el uso de este tipo de terapias en esta enfermedad.

La afectación articular, indicada por puntuaciones más altas en el HAQ-DI, mostró concordancia con el RC-pCHIK en comparación con los casos SCA. Esto es consistente con los hallazgos previos de una cohorte de pacientes infectados con CHIKV que no utilizaron DMARDs durante el seguimiento de 24 meses (Medina-Cintron et al., 2021). Además, Watson et al. reportaron puntuaciones elevadas de HAQ-DI en pacientes que experimentaban artralgia crónica, con una fuerte correlación entre este índice y el grado de dolor y sensibilidad articular tres años después de la infección aguda (Watson et al., 2020). Estos hallazgos sugieren un deterioro

significativo entre los pacientes con RC-pCHIK, lo que podría afectar su capacidad para realizar actividades diarias como vestirse, levantarse, caminar, alcanzar objetos, aseo personal y manipulación de objetos.

Los pacientes con síntomas articulares crónicos no solo experimentaron un deterioro en la CVRS, sino también fatiga crónica. En comparación con los casos SCA, los pacientes con RC-pCHIK y ENI-PD presentaron puntuaciones más bajas en los componentes físico y mental del SF-36; sin embargo, no hubo diferencias significativas en la CVRS entre los casos de RC-pCHIK y ENI-PD. Un deterioro en la CVRS se asoció con los resultados de RC-pCHIK y ENI-PD, tomando como referencia los casos SCA. Este hallazgo sugiere que la afectación reumatológica inducida por CHIKV podría conllevar una carga de enfermedad similar a la de otras enfermedades reumatológicas no inflamatorias. Estudios previos también han demostrado que los pacientes expuestos a CHIKV reportaron puntuaciones más bajas en el SF-36 en comparación con aquellos no expuestos, manteniéndose la magnitud del deterioro de la CVRS a los 30 y 72 meses de seguimiento (Marimoutou et al., 2012, 2015). Además, se ha documentado que los casos con infección por CHIKV que se recuperaron de los síntomas reumatológicos mostraron puntuaciones más altas en el SF-36 en comparación con aquellos con afectación articular persistente dos años después de la infección (Couturier et al., 2012; Elsinga et al., 2017).

En nuestras cohortes armonizadas de pacientes con infección por CHIKV, encontramos que el 21,8% de ellos experimentaron fatiga crónica durante el examen de seguimiento, con una frecuencia mayor entre los casos de RC-pCHIK. Después de ajustar por edad, sexo y comorbilidades, observamos una asociación significativa entre la fatiga crónica y la RC-pCHIK. La literatura respalda la relación entre infecciones agudas y fatiga crónica en casos como el dengue,

el virus de Ross River, el virus de Epstein-Barr y el citomegalovirus, entre otros (Ayala Sierra et al., 2017; Carruthers et al., 2011; Fukuda et al., 1994). Además de la afectación reumatológica en la enfermedad crónica por CHIKV, la fatiga crónica podría ser un síntoma persistente que acompaña esta condición (Duvignaud et al., 2018; Manimunda et al., 2010). Manimunda et al. reportaron fatiga en el 34,0% de los casos de infección por CHIKV a un mes y en el 13,0% a diez meses de seguimiento, mientras que en la cohorte TELECHIK, el 34,3% de los pacientes presentaron fatiga crónica idiopática (Manimunda et al., 2010).

El deterioro de la CVRS y la fatiga crónica pueden ser una consecuencia de los síntomas de RC-pCHIK y también podrían estar vinculados con la desregulación inmunitaria inducida por la respuesta proinflamatoria de CHIKV (Rodríguez-Morales et al., 2017). Además, se ha propuesto de las citocinas proinflamatorias, como la IL-6, TNF- α e IL-8, desempeñan un papel importante en la aparición de depresión, fatiga crónica y trastornos del sueño, lo que sugiere un vínculo entre la inflamación persistente y estos síntomas debilitantes (Rodríguez-Morales et al., 2017).

La caracterización reumatológica de pacientes con infección crónica por CHIKV involucró dos etapas. Primero, un médico entrenado en semiología musculoesquelética realizó una evaluación utilizando el sistema GALS. Luego, un especialista en reumatología llevó a cabo una segunda evaluación, imitando los caminos típicos de atención médica. Este enfoque tuvo como objetivo proporcionar información valiosa para identificar a los pacientes que necesitaban una evaluación especializada en lugar de solo una atención primaria.

Nuestros hallazgos sugieren que un enfoque de atención primaria basado en la evaluación GALS podría descartar eficazmente a la mayoría de los pacientes sin afectación articular, al tiempo que identifica correctamente uno de cada cuatro casos de RC-pCHIK. Actualmente, las rutas de

atención integral para enfermedades infecciosas como el chikungunya abordan de manera breve la gestión de casos crónicos (Ministerio de Salud y Protección Social, 2016). Por lo tanto, nuestros resultados podrían orientar las recomendaciones para el manejo de la enfermedad y mejorar el acceso oportuno a intervenciones terapéuticas entre los pacientes con infección por CHIKV. Esto es particularmente relevante en países como Colombia, donde circuló exclusivamente el genotipo asiático (Laiton-Donato et al., 2015; Mattar et al., 2015), con una amplia gama de tasas de ataque observadas durante el brote de 2014-2015 (Cucunubá et al., 2018; Estupiñán Cardenas et al., 2018). Además, el reciente aumento en los casos de CHIKV en las Américas, particularmente en Brasil y Paraguay, ha estado asociado con un mayor número de casos de encefalitis en niños y adultos mayores y muertes atribuibles al virus, principalmente debido al genotipo ECSA (de Souza et al., 2024; Pan American Health Organization / World Health Organization., 2023; Torales et al., 2023).

Nuestro estudio tiene algunas fortalezas que vale la pena mencionar. En primer lugar, el período de seguimiento prolongado nos permitió observar la progresión a largo plazo del reumatismo crónico post-chikungunya (RC-pCHIK). En segundo lugar, la participación de especialistas en reumatología en las evaluaciones clínicas mejora la precisión del diagnóstico de los patrones clínicos de reumatismo crónico. En tercer lugar, evaluamos el rendimiento de la herramienta de tamizaje GALS, destacando su potencial utilidad para evaluaciones iniciales en atención primaria durante la fase crónica de la enfermedad. Nuestro estudio también tiene limitaciones. En primer lugar, los casos de infección por chikungunya se identificaron en un solo municipio de Colombia, lo que podría limitar la generalización de los hallazgos a otras poblaciones y contextos epidemiológicos. En segundo lugar, el hecho de que los pacientes incluidos fueran de más edad

que los elegibles podría haber sobrestimado la incidencia de RC-pCHIK. En tercer lugar, el tamaño total de la muestra alcanzada, incluso después de armonizar datos de dos cohortes, podría haber limitado la capacidad para detectar asociaciones entre la prueba de fuerza de agarre (handgrip), comorbilidades o el uso de medicamentos con los desenlaces evaluados. Además, el tamaño de muestra también afectó la precisión de nuestras estimaciones, lo que se reflejó en el amplio intervalo de confianza del 95% (IC95%) en las asociaciones reportadas. Finalmente, no evaluamos la CVRS y la fatiga crónica durante la fase aguda de la infección por CHIKV, por lo que nuestros hallazgos solo pueden considerarse correlacionales.

3.5 Conclusiones

Nuestros resultados mostraron que de uno de cada siete pacientes con infección por CHIKV desarrolló y persistió con síntomas y signos compatibles con RC-pCHIK casi ocho años después del inicio de la enfermedad. El enfoque integral que implementamos para caracterizar los casos de CHIKV podría ser una herramienta valiosa para evaluar la carga de la enfermedad, facilitando el diseño de ensayos clínicos y el desarrollo de estrategias de manejo de pacientes; sin embargo, estos hallazgos requieren validarse en un contexto de cohortes más grandes.

4 Identificación de posibles biomarcadores inmunológicos como predictores de reumatismo crónico post-chikungunya

4.1 Introducción

La fiebre por chikungunya (CHIKF) es una enfermedad causada por CHIKV, un virus de ARN que pertenece a la familia *Togaviridae*, género *Alphavirus* (Constant et al., 2021; Valdés López et al., 2019). El genoma contiene dos marcos de lectura abierta (ORFs, por sus siglas en inglés). El primer ORF codifica una poliproteína que por acción de proteasas virales da origen a cuatro proteínas no estructurales: nsP1, nsP2 (proteasa), nsP3 y nsP4 (ARN polimerasa dependiente de ARN), implicadas en la replicación del genoma viral y la evasión de la respuesta inmune del hospedero (Akhrymuk et al., 2012). El segundo ORF codifica una poliproteína que por acción de proteasas virales y celulares dará origen a seis proteínas estructurales [(cápside (C), envoltura E3-E2-6K-E1, y la proteína potenciadora de transferencia TF). Estas proteínas estructurales están implicadas en la producción de la nueva progenie viral (Constant et al., 2021; Valdés López et al., 2019). CHIKV se clasifica en tres genotipos principales: asiático, África Occidental (AO) y Este/Central/Sur África (ECSA) (Silva & Dermody, 2017).

La infección por CHIKV se presenta en tres fases clínicas: aguda, subaguda y crónica (Pan American Health Organization, 2011). La fase aguda se caracteriza por el inicio repentino de fiebre y dolor articular, que se pueden acompañar de mialgia, cefalea, náuseas, vómito, conjuntivitis y erupciones cutáneas, con una duración de 5 a 7 días (Tanabe et al., 2018; World Health

Organization, 2020). Aunque la mayoría de los pacientes resuelven la enfermedad en esta fase, algunos evolucionan hacia la fase subaguda. Esta fase se caracteriza por síntomas articulares persistentes, fatiga y debilidad, con una duración de 10 días a 3 meses (Pan American Health Organization, 2011). Finalmente, la fase crónica, inicia después de los tres meses y puede prolongarse por años, presentando manifestaciones reumáticas (Kucharz & Cebula-Byrska, 2012; López Rodríguez, 2018; Pan American Health Organization, 2011; Thiberville et al., 2013).

En la fase crónica de CHIKF, algunos pacientes desarrollan reumatismo crónico post-chikungunya (RC-pCHIK), definido como la persistencia de síntomas articulares y extraarticulares por más de tres meses tras el inicio de la enfermedad, o el desarrollo de una patología inflamatoria inmunomediada específica durante el seguimiento (Segura-Charry et al., 2021; Simon et al., 2015). Esta condición se asocia frecuentemente con una disminución en la CVRS y la presencia de fatiga crónica (Couturier et al., 2012; Duvignaud et al., 2018; Elsinga et al., 2017; Gérardin et al., 2011; Manimunda et al., 2010; Marimoutou et al., 2015; Ramachandran et al., 2012; Soumahoro et al., 2009). Se han identificado algunos factores de riesgo con el desarrollo de la fase crónica, como edad mayor a 45 años, sexo femenino, antecedente de dolor articular y títulos elevados de anticuerpos IgG (Gérardin et al., 2013; Moro et al., 2012). No obstante, la comprensión de la patogenia y la identificación de biomarcadores de pronóstico de RC-pCHIK sigue siendo limitada.

Tras la picadura de un mosquito *Aedes* infectado, CHIKV infecta y se replica en monocitos, macrófagos, fibroblastos y células endoteliales de la piel (Schwartz & Albert, 2010; Tanabe et al., 2018; Valdés-López et al., 2022). Luego, el virus es diseminado hacia ganglios linfáticos y, a través de la circulación linfática y sanguínea, se distribuye a diversos tejidos, incluido el tejido sinovial (Valdés-López et al., 2021). En las articulaciones, se ha sugerido que el virus puede

persistir y evadir la respuesta inmune al establecer nichos inmunoprivilegiados, lo que podría contribuir al daño tisular (Hoarau et al., 2010). Esta hipótesis es soportada por la detección de ARN viral en macrófagos del tejido sinovial 18 meses después de la infección (Hoarau et al., 2010). Sin embargo, aunque hay estudios que no han confirmado esta persistencia, otros estudios han identificado la glicoproteína E1 de CHIKV en tejido sinovial entre los 12 y 36 meses post-infección, sugiriendo que algunos antígenos virales podrían mantenerse en el tejido afectado (Chang, Martins, et al., 2018; de Brito et al., 2023).

La persistencia del virus provoca atracción y activación continua de monocitos, macrófagos, células T efectoras y células asesinas naturales (NK), conllevando a una liberación de factores proinflamatorios (IL-6, IL-8/CXCL8, MCP-1/CCL2, e IFNs), que promueven la apoptosis de fibroblastos y la destrucción del cartílago (Dupuis-Maguiraga et al., 2012; Hoarau et al., 2010). Durante la fase aguda de la enfermedad, se ha encontrado un perfil inmunológico en sangre con niveles elevados de factores proinflamatorios, incluyendo IFN- α , IFN- γ , IL-2R, IL-6, IL-7, IL-8/CXCL8, e IL-27, antiinflamatorios, tales como IL-1Ra e IL-4, quimiocinas como MCP-1/CCL2, MIG/CXCL9 e IP-10/CXCL10 y además los factores de crecimiento, VEGF, G-CSF y GM-CSF en comparación con controles sanos (**Capítulo 2**). Dado que estos factores inflamatorios parecen tener un papel importante en la progresión de la CHIKF, es necesario realizar estudios adicionales que permitan evaluar su potencial como biomarcadores de pronóstico que permitan estratificar el riesgo de complicaciones a largo plazo. En este contexto, este estudio se propuso cuantificar los niveles séricos de diversos factores que se puedan usar como biomarcadores inmunológicos durante los primeros días de la CHIKF como predictores de la progresión a RC-pCHIK; además,

explorar su relación con la CVRS afectada, y fatiga crónica en dos cohortes de pacientes colombianos.

4.2 Materiales y métodos

Mediante dos estudios de cohorte, se cuantificaron diversos factores en suero de pacientes con infección por CHIKV, con el propósito de identificar biomarcadores inmunológicos que puedan estar asociados con el desarrollo de RC-pCHIK. A continuación, se describe la composición de cada una de las cohortes, los criterios de elegibilidad, la definición de casos y controles, la cuantificación de los factores inmunológicos y el plan de análisis de datos.

4.2.1 Descripción de las cohortes

Se identificaron los casos de infección por CHIKV en dos cohortes prospectivas ensambladas durante el brote epidémico ocurrido entre 2014 y 2015 en los municipios de Capitanejo y Piedecuesta, Colombia, como se detalla a continuación (**Figura 13**):

Cohorte Capitanejo: Se conformó en 2015 como parte de la respuesta a un brote epidémico de CHIKV (López Rodríguez, 2018). Se incluyeron 105 pacientes entre 5 y 95 años, quienes acudieron a una institución de salud en Capitanejo, debido a la persistencia de dolor articular. Durante la visita basal (fase subaguda), se realizó un examen físico y se obtuvo una muestra de sangre de los pacientes y se confirmó la infección por CHIKV. En el 2017, se invitó a los pacientes adultos con infección confirmada a participar de una visita de seguimiento durante la fase crónica. Durante esta visita, los participantes fueron evaluados por un reumatólogo para determinar la presencia de RC-pCHIK.

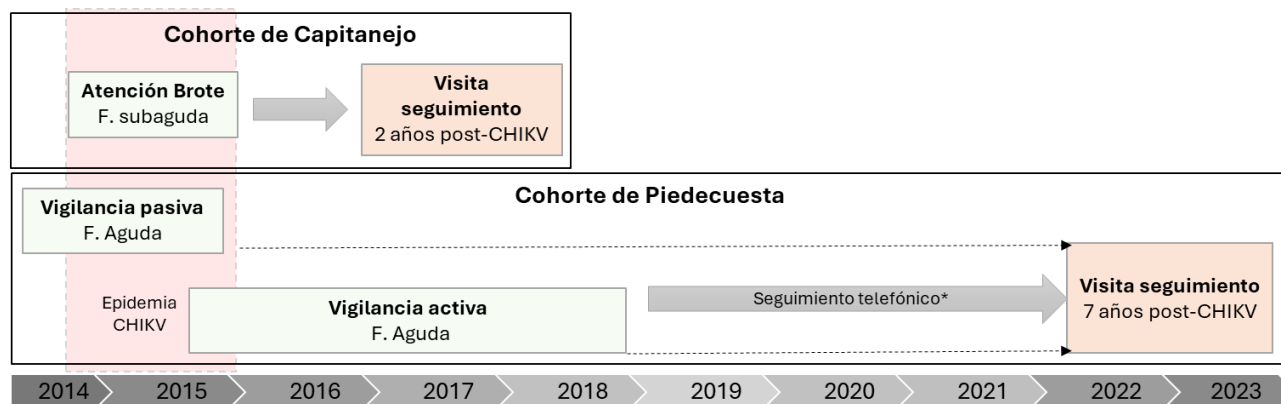
Cohorte Piedecuesta: Se ensambló a partir de la unión de dos estudios de cohorte en Piedecuesta, uno de vigilancia activa y otro de vigilancia pasiva. El estudio de vigilancia pasiva se ensambló en 2014 e incluyó a 839 participantes entre 1 y 55 años que consultaron por un síndrome febril agudo no especificado en dos instituciones prestadoras de salud (Carabali et al., 2018). Por su parte, la cohorte de vigilancia activa se ensambló en 2015 e incluyó 2.400 participantes sanos, seleccionados mediante muestreo a conveniencia en la comunidad (Estupiñán Cardenas et al., 2018). A esta cohorte se le hizo un seguimiento mediante llamadas telefónicas bisemanales, durante 3,5 años, para identificar cualquier caso de enfermedad febriles aguda. En ambas cohortes, los participantes que presentaron enfermedad febril fueron evaluados dentro de los primeros siete días de enfermedad (fase aguda). Luego se les realizó una visita de seguimiento entre los 7 y 14 días después. En cada una de las visitas se obtuvo una muestra de sangre de los pacientes. En total, la cohorte de Piedecuesta (vigilancia activa y pasiva) permitió identificar 219 casos con infección por CHIKV durante la fase aguda de la enfermedad.

En 2022, a los participantes con infección confirmada por CHIKV se les invitó a participar en una valoración de seguimiento de fase crónica. Durante esta valoración, se realizó un examen físico y un tamizaje osteomuscular empleando la metodología GALS (marcha, extremidades superiores, extremidades inferiores) (Dacre, 2019; P. L. C. M. van. Riel et al., 2000), conducido por un médico general entrenado por un reumatólogo. Además, se les pidió a los participantes completar el Cuestionario de Salud y Bienestar SF-36v2 (McHorney et al., 1993) y la Escala de la Gravedad de la Fatiga (FSS, por sus siglas en inglés) (Krupp et al., 1989). En una visita adicional, un reumatólogo evaluó a aquellos con

alguna anomalía de GALS no relacionada con traumatismos para determinar la presencia de reumatismo crónico post-CHIKV.

Figura 13

Diseño del estudio



En las cohortes de Capitanejo y Piedecuesta, el diagnóstico de infección por CHIKV en los pacientes que presentaron eventos febriles, se determinó mediante la positividad en la prueba ELISA IgG o IgM de NovaLisa® (considerando las características de las pruebas y su capacidad de discriminar CHIKV de otras causas febriles, y, a que durante el periodo de realización del estudio el virus se introdujo por primera vez en la población) o, mediante un resultado positivo en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con transcripción inversa (RT-qPCR) (Centers for Disease Control and Prevention, 2014).

4.2.2 Aspectos éticos

El protocolo del presente estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander - CEINCI-UIS (Acta No. 07,

23 abril del 2021, y acta No. 04, 18 de marzo del 2023) y el Comité de ética en investigación Biomédica del Centro de Atención y Diagnóstico de Enfermedades Infecciosas – CDI (Acta 293, 9 julio del 2022). Las cohortes de Piedecuesta (vigilancia activa y pasiva) fueron aprobados por el comité Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander (Acta No. 20 del 19 de diciembre del 2013 y Acta No. 11 del 16 de mayo del 2014, respectivamente). Asimismo, la cohorte de Capitanejo fue revisada y aprobada por el Comité de Ética en Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander - CEINCI-UIS (Acta No. 25 del 16 diciembre de 2016). Se obtuvo el consentimiento informado de cada participante antes de la inclusión en las cohortes originales, y se verificó la autorización para el uso de las muestras en estudios futuros.

4.2.3 Elegibilidad

Se incluyeron participantes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de infección por CHIKV confirmada y que contaron con evaluaciones de seguimiento durante la fase crónica. Se excluyeron los pacientes con antecedente de enfermedad reumática previa a la infección por CHIKV, así como aquellos diagnosticados con enfermedad no inflamatoria probablemente degenerativa (ENI-PD) durante la evaluación de fase crónica. Igualmente, se excluyeron a los participantes que no aceptaron el uso de sus muestras en estudios futuros, según solicitud hecha en las cohortes originalmente conformadas, o que habiendo dado su aval no contaron con muestras biológicas colectadas en la visita basal para la cuantificación de los factores inmunológicos.

4.2.4 Definición de desenlaces

El desenlace primario se definió en la visita de seguimiento de la fase crónica de las cohortes establecidas inicialmente, con medianas de seguimiento de 7,7 años para Piedecuesta y 2,2 años en Capitanejo. Se consideraron como RC-pCHIK a aquellos pacientes con síntomas articulares y

extraarticulares persistentes durante más de tres meses tras el inicio de la enfermedad por CHIKV o el desarrollo de una patología inflamatoria inmunomediada específica durante el seguimiento (Segura-Charry et al., 2021; Simon et al., 2015). La clasificación de los casos de RC-pCHIK se basó en los siguientes criterios diagnósticos: artritis reumatoide (Aletaha et al., 2010), espondiloartritis (Rudwaleit et al., 2011), lupus eritematoso sistémico (Aringer et al., 2019), artritis post viral (P. L. C. M. van Riel et al., 2004), artralgia post viral (P. L. C. M. van Riel et al., 2004) y reumatismo de tejidos blandos (tenosinovitis, bursitis, fascitis, dolor localizado no inflamatorio, entesitis o fibromialgia (Wolfe et al., 2011)). Los pacientes que al momento de la evaluación de seguimiento en la fase crónica, no presentaron ningún tipo de compromiso articular fueron clasificados como sin compromiso articular (SCA).

La CVRS afectada y la fatiga crónica fueron evaluados como desenlaces secundarios en la cohorte de Piedecuesta. CVRS afectada se definió en los pacientes que presentaron una puntuación ≤ 40 en el componente físico o mental del cuestionario SF-36v2™ (Bullinger et al., 1998; Maruish, 2011). La fatiga crónica se definió en aquellos pacientes con una puntuación del FSS ≥ 36 , que permaneció por más de seis meses (Ayala Sierra et al., 2017; Duvignaud et al., 2018). Quienes no fueron clasificados como CVRS afectada o fatiga crónica fueron considerados como libres de estos dos desenlaces.

4.2.5 Cuantificación de factores inmunológicos: posibles biomarcadores

Se utilizaron sueros colectados durante la visita basal en la atención de la enfermedad por CHIKV, almacenados a -80°C desde su colección hasta el momento de la cuantificación de los factores inmunológicos.

Se evaluaron las concentraciones séricas de los factores inmunológicos IL-4, IL-6, IL-8/CXCL8, IL-27, MCP-1/CCL2, MIG/CXCL9 e IP-10/CXCL10 utilizando el kit Milliplex® Human Cytokine/Chemokine/Growth Factor Panel A (HCYTA-60K, Millipore, USA) en el equipo Luminex MAGPIX (® XMAP Technology, MAGPIX, Texas, EUA), siguiendo las instrucciones del fabricante. Los datos se procesaron mediante el software Belysa 1.1.0, basándose en curvas estándar (**Apéndice B**).

La cuantificación de la proteína C reactiva (PCR) y el factor reumatoideo se realizó utilizando los kits CRP Quantikine ELISA (R&D Systems) y Rheumatoid Factor Ab ELISA (Novus Biologicals), respectivamente, siguiendo las indicaciones del fabricante. Las concentraciones fueron calculadas a partir de curvas estándar (**Apéndice B**). Las muestras con concentraciones de PCR superior a 25 mg/L se volvieron a evaluar con una dilución de 1:1000.

La cuantificación de los niveles de anticuerpos de tipo IgG específicos para CHIKV se hizo empleando la prueba de ELISA de captura de NovaTec Inmunodiagnostic. Esta prueba permite la cuantificación de Unidades NovaTec (NTU), cuyos resultados se interpretan como negativos si son <9 NTU, positivos si son >11 NTU o dudosos se encuentra entre 9-11 NTU.

4.2.6 Análisis de datos

Se estimaron medidas de tendencia central y dispersión para describir las variables continuas empleando media y desviación estándar [DE] o mediana y rango intercuartílico [RIC] según el carácter normal o no de su distribución de acuerdo con la prueba de Shapiro-Wilk. En cuanto a las variables discretas se determinaron sus frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). El contraste de variables continuas se realizó mediante la prueba de t de Student o análisis de varianza (alternativamente suma de rangos cuando no se distribuían normalmente). Para las variables

discretas se empleó la prueba ji-cuadrado (o exacta de Fisher cuando al menos uno de los valores esperados en cualquier celda de la tabla de contingencia fue menor de cinco observaciones). Evaluamos correlaciones parciales entre las concentraciones de los factores inmunológicos mediante la estimación del coeficiente de correlación de Spearman (rs) ajustando por edad y sexo en la visita basal.

Se exploró la relación funcional entre cada factor inmunológico y el desenlace de interés mediante regresión local ponderada (con un ancho de banda = 0.75). Los puntos de inflexión se definieron como aquellos puntos alrededor de los cuales ≥ 3 diferencias consecutivas de las probabilidades predichas suavizadas fueron consistentemente negativas (indicando una tendencia decreciente) o positivas (indicando una tendencia creciente), o viceversa. Posteriormente, se realizó una regresión logística múltiple segmentada, utilizando los puntos de corte previamente determinados. Estimamos los “odds ratio” (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se ajustó por edad y sexo en todos los modelos, mientras que el ajuste por la duración de la enfermedad en el momento de la cuantificación de los factores inmunológicos, uso de medicamentos y comorbilidades, se incluyó solo si estas covariables estaban asociadas a los desenlaces a un nivel de significancia $\leq 10\%$ en el análisis bivariado. Se evaluó la bondad de ajuste de los modelos utilizando la prueba de Hosmer-Lemeshow (HL) y su capacidad discriminadora mediante la estimación del área bajo la curva ROC (por sus siglas en inglés “*Receiver Operating Characteristic*”). Además, comparamos modelos con y sin regresión por tramos utilizando el criterio de información de Akaike (AIC). Debido a la heterogeneidad en la duración de la enfermedad en las visitas basal (agudo versus sub-aguda) y de seguimiento crónico (2,2 versus 7,7

años), el análisis se realizó de manera independiente para cada cohorte. El análisis de los datos se llevó a cabo utilizando el programa estadístico Stata versión 12.0 (Stata Corp.).

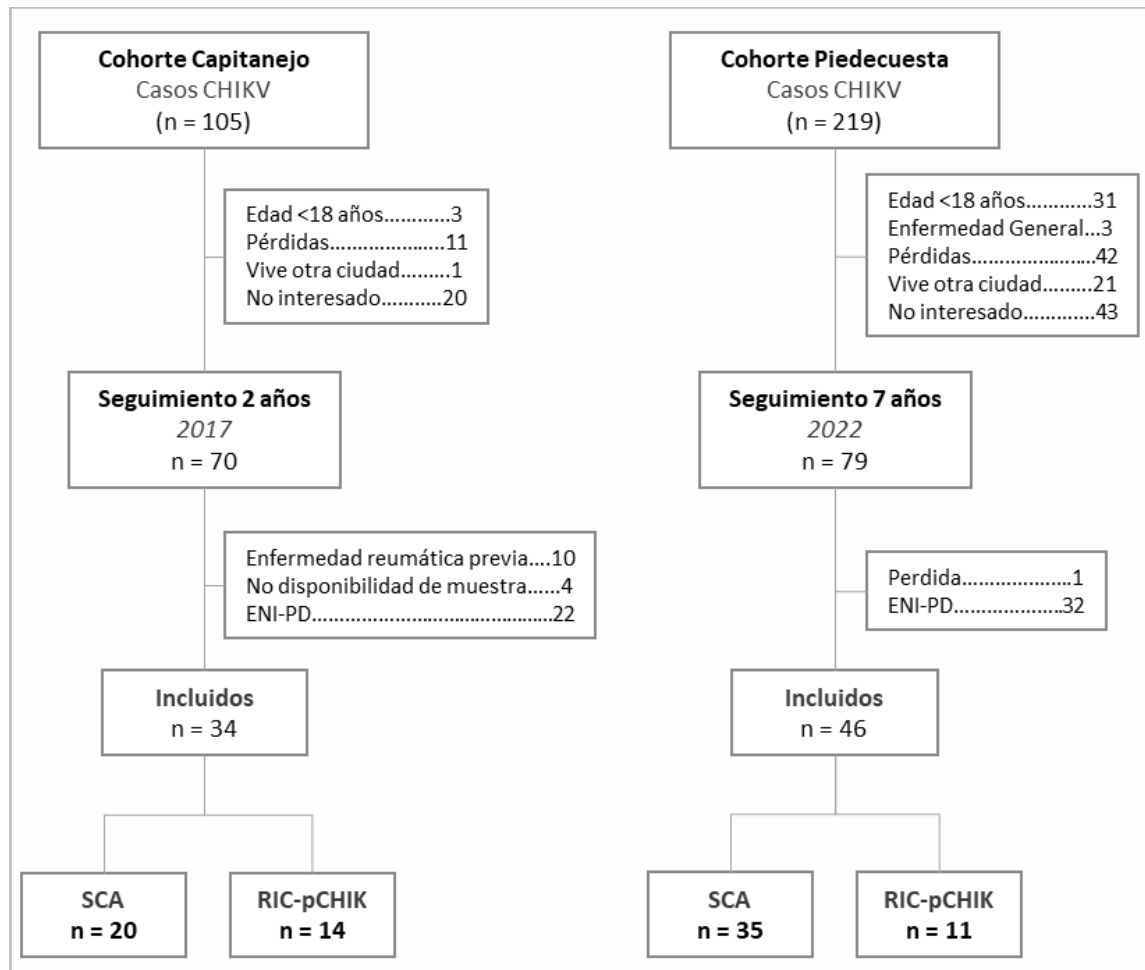
4.3 Resultados

4.3.1 *Características de la población*

En el análisis se incluyeron 11 casos de RC-pCHIK y 35 controles de la cohorte de Piedecuesta, y, 14 casos de RC-pCHIK y 20 controles de la cohorte de Capitanejo (**Figura 14**). Los casos de CHIKV que fueron identificados en las dos cohortes mostraron diferencias en las características demográficas, en los tiempos de la medición de los factores inmunológicos y el desenlace (**Tabla 9**). En la cohorte de Capitanejo se observó una mayor mediana en la edad (54,0 vs 33,5 años) y una mayor proporción de mujeres (73,5% vs 50,0%) en comparación con la cohorte de Piedecuesta. Además, esta cohorte reportó una mayor frecuencia de enfermedad cardiovascular y diabetes. No obstante, los datos de uso de medicamentos durante la visita basal solo fueron reportados en la cohorte de Piedecuesta. La muestra empleada en la cuantificación de los factores inmunológicos se colectó en una etapa más temprana de la enfermedad en la cohorte de Piedecuesta ($2,8 \pm 1,5$ días) en comparación con Capitanejo ($40,5 \pm 20,6$). Por otro lado, el tiempo de seguimiento para definir el desenlace de RC-pCHIK fue mayor en la cohorte de Piedecuesta (7,7 años) frente a Capitanejo (2,2 años).

Figura 14

Flujograma de selección de participantes para la evaluación de factores inmunológicos



Nota: La figura presenta el flujograma para la identificación de los participantes con RC-pCHIK y sin compromiso articular (SCA) en las dos cohortes para la evaluación de factores inmunológicos.

Tabla 9

*Características demográficas de los casos de infección por CHIKV durante la visita basal, según el desenlace de RC-pCHIK**

Característica, n (%)	RC-pCHIK	SCA	Total	p
Cohorte Piedecuesta				
Mujeres	9 (81,2)	14 (40,0)	23 (50,0)	0,035
Edad (años)	45,0 [15,0]	30,0 [20,0]	33,5 [19,0]	0,001
Antecedentes				
Diabetes Mellitus	0 (0,0)	1 (2,9)	1 (2,2)	1,000
Enfermedad cardiovascular	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Dolor articular	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Sin antecedente	11 (100,0)	34 (97,1)	45 (97,8)	1,000
Medicamentos				
Dexametasona	2 (18,2)	0 (0,0)	2 (4,3)	0,053
Prednisolona	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Metotrexate	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Cohorte Capitanejo				
Mujeres	12 (85,7)	13 (65,0)	25 (73,5)	0,250
Edad (años)	60,2 [13,3]	48,8 [27,3]	54,0 [25,5]	0,150
Antecedentes				
Diabetes Mellitus	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (7,1)	1,000
Enfermedad cardiovascular	1 (25,0)	3 (27,3)	4 (20,6)	1,000
Dolor articular	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Sin antecedente	13 (92,9)	17 (85,0)	30 (88,2)	1,000

Nota: La tabla presenta los resultados de la caracterización demográfica de los participantes incluidos en las cohortes. * RC-pCHIK/SCA Piedecuesta: n=11/35 y RC-pCHIK/SCA Capitanejo: n=14/20. Los valores entre corchetes indican el Rango Intercuartílico [RIC].

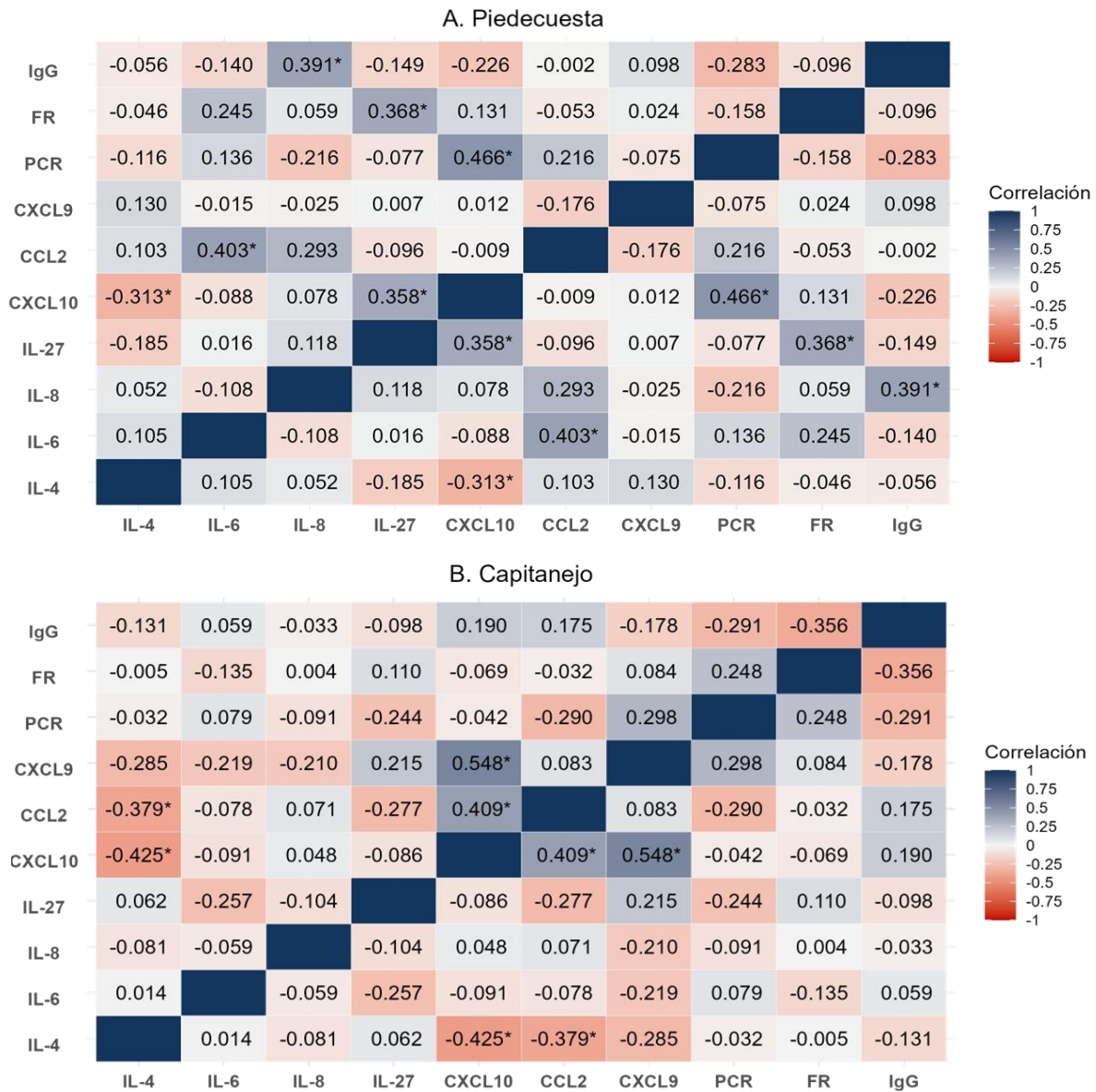
4.3.2 *Cuantificación de los factores inmunológicos en cada cohorte*

Los niveles de IL-4, IL-6, IL-27, MCP-1/CCL2, MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10, y PCR fueron más altos en la cohorte de Piedecuesta en comparación con Capitanejo (**Tabla 10, Apéndice C**). Por el contrario, la IL-8/CXCL8 presentó concentraciones mayores en Capitanejo.

El análisis de correlaciones parciales mostró patrones diferentes entre las cohortes (**Figura 15**). En la de Piedecuesta, se encontraron correlaciones significativas entre IP-10/CXCL10 con IL-27 ($rs=0,358$, $p=0,017$), con IL-4 ($rs=-0,313$, $p=0,039$) y con PCR ($rs=0,466$, $p=0,002$). Igualmente, entre IL-6 y MCP-1/CCL2 ($r=0,403$, $p=0,007$), IL-8/CXCL8 e IgG ($rs=0,391$, $p=0,009$) y entre IL-27 y FR ($rs=0,368$, $p=0,014$). En la cohorte de Capitanejo, también se observó una correlación negativa y significativa entre IL-4 y CXCL10 ($rs=-0,425$, $p=0,019$). Además, IL-4 se correlacionó negativamente con MCP-1/CCL2 ($rs=-0,379$, $p=0,039$). La IP-10/CXCL10 se correlacionó positivamente con MCP-1/CCL2 ($rs=0,409$, $p=0,025$) y con MIG/CXCL9 ($rs=0,548$, $p=0,002$).

Figura 15

Mapa de calor de correlaciones parciales entre los factores inmunológicos cuantificados durante la visita basal



Nota: A y B: Mapa de calor de correlaciones parciales ajustando por edad y sexo. La duración de enfermedad fue de $2,8 \pm 1,5$ días y $40,5 \pm 20,6$, en la cohorte Piedecuesta y Capitanejo, respectivamente. * $p < 0,05$.

4.3.3 Evaluación de factores inmunológicos según el desenlace principal de RC-pCHIK

De acuerdo con el perfil reumatológico, se observaron diferencias significativas en la edad y el sexo entre los participantes con RC-pCHIK y SCA en la cohorte de Piedecuesta, pero no en la cohorte de Capitanejo (**Tabla 10**). Durante la fase aguda en la cohorte de Piedecuesta, IP-10/CXCL10 mostró una disminución del 73% de la mediana de los participantes con RC-pCHIK en comparación con aquellos sin compromiso articular (6.333,5 vs 24.233,1 pg/mL). Un comportamiento similar se encontró para PCR, IL-8/CXCL8, MIG/CXCL9 e IL-27, cuyas disminuciones oscilaron entre el 6,0 % y 43,8% (**Tabla 10, Figura 16**). Por el contrario, los niveles de IL-6 e IgG específica para CHIKV fueron mayores en los participantes con RC-pCHIK con respecto a aquellos SCA, Sin embargo, ninguno de estos casos se encontró diferencias estadísticamente significativas. Durante la fase subaguda, en la cohorte de Capitanejo, IP-10/CXCL10 mostró una reducción menos pronunciada (11,2%).

Tabla 10

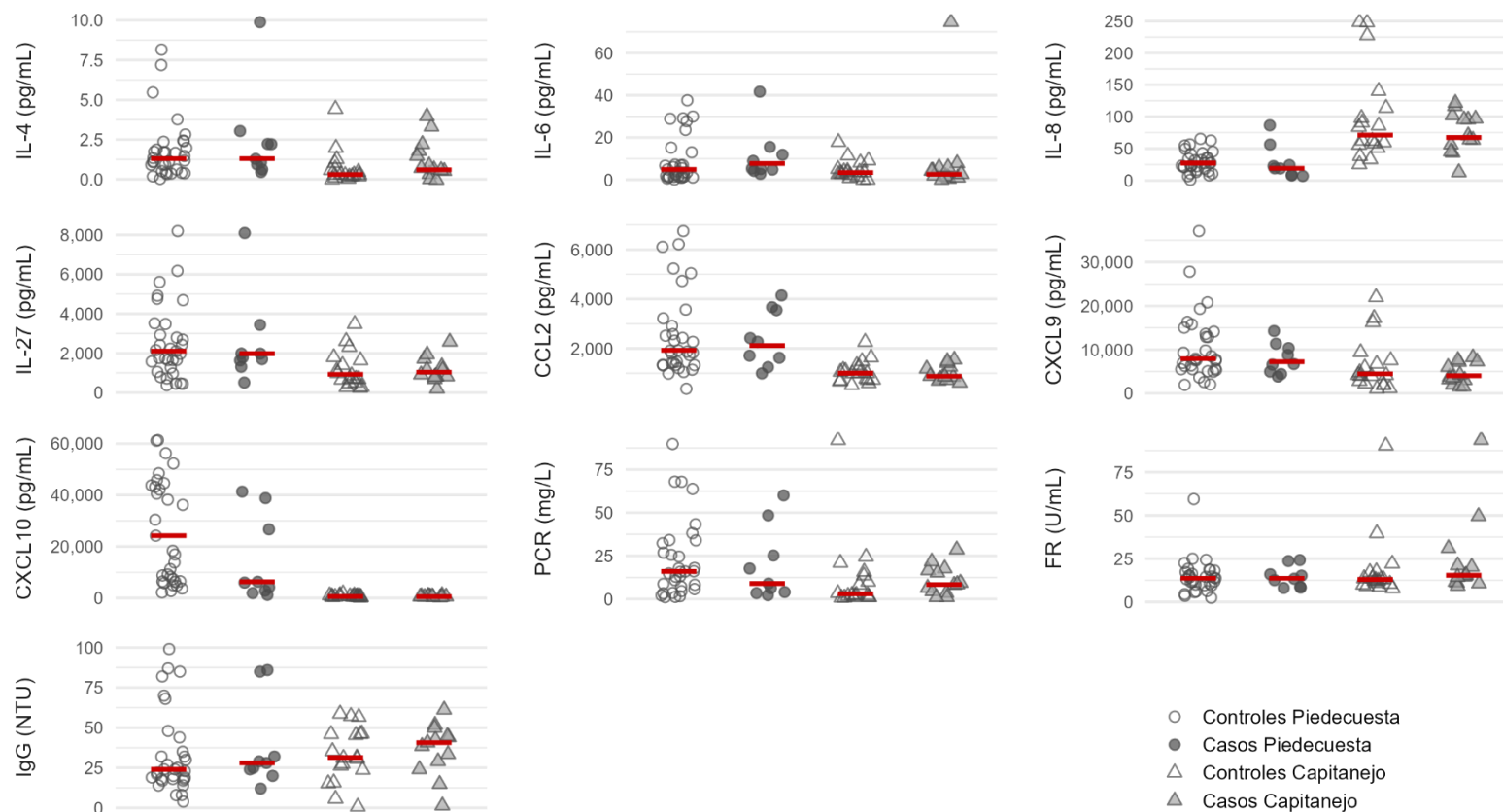
Factores inmunológicos cuantificados durante la visita basal, según el desenlace de RC-pCHIK*

Biomarcador	RC-pCHIK	SCA	Todos	p	Diferencia Medianas†	
					Absoluta	Relativa(%)
<i>Cohorte Piedecuesta (fase aguda)</i>						
IL-4	1,3 [0,6 - 2,4]	1,3 [0,6 - 2,0]	1,3 [0,6 - 2,2]	0,661	0,0	0,0
IL-6	7,7 [4,8 - 15,5]	4,9 [1,5 - 15,2]	5,4 [1,9 - 15,2]	0,102	2,8	57,1
IL-8/CXCL8	19,1 [8,8 - 56,4]	27,3 [18,4 - 42,8]	23,4 [16,4 - 42,8]	0,421	-8,1	-29,9
IL-27	1.978,0 [1.631,9 - 3.435,9]	2.104,3 [1.052,3 - 3.513,3]	1.981,8 [1.307,3 - 3.481,2]	0,867	-126,3	-6,0
MCP-1/CCL2	2.119,3 [1.246,8 - 3.552,7]	1.929,9 [1.339,7 - 3.290,0]	2.024 [1.339,7 - 3.290,0]	0,598	189,4	9,8
MIG/CXCL9	7.230,7 [4.974,4 - 11.349,4]	7.926,7 [5.518,5 - 13.596,0]	7.836,9 [5.518,5 - 12.908,3]	0,709	-696,0	-8,8
IP-10/CXCL10	6.333,5 [2.862,6 - 38.829,6]	24.223,1 [6.484,3 - 44.777,8]	21.293,3 [6.329,2 - 43.769,0]	0,082	-17.889,6	-73,9
PCR	9,0 [4,1 - 25,2]	16,0 [7,2 - 34,0]	15,9 [5,8 - 34,0]	0,592	-7,0	-43,8
FR	13,7 [8,8 - 16,0]	13,7 [10,0 - 18,2]	13,7 [10,0 - 17,3]	0,867	0,0	0,0
IgG	28,0 [20,0 - 59,0]	24,0 [18,0 - 44,0]	25,0 [18,0 - 44,0]	0,699	4,0	16,7
<i>Cohorte Capitanejo (fase subaguda)</i>						
IL-4	0,6 [0,3 - 1,8]	0,3 [0,2 - 0,9]	0,6 [0,2 - 1,0]	0,268	0,3	116,7
IL-6	2,6 [1,2 - 5,9]	3,4 [1,8 - 5,6]	3,2 [1,4 - 5,9]	0,674	-0,8	-23,5
IL-8/CXCL8	67,4 [45,2 - 96,9]	71,2 [53,4 - 105,8]	67,4 [50,9 - 97,9]	0,806	-3,8	-5,3
IL-27	1.036,4 [814,7 - 1.379,1]	927,7 [579,2 - 1.907,2]	951,7 [680,6 - 1.715,5]	0,834	108,7	11,7
MCP-1/CCL2	878,9 [771,2 - 1.259,6]	1.002,8 [733,9 - 1.187,1]	991,0 [737,7 - 1.248,1]	0,944	-124,0	-12,4
MIG/CXCL9	4.032,6 [3.046,9 - 7.170,6]	4.479,4 [2.518,5 - 10.558,0]	4.226,0 [2.813,5 - 7.558,3]	0,441	-446,8	-10,0
IP-10/CXCL10	522,9 [390,8 - 631,6]	589,0 [373,0 - 858,4]	536,4 [388,2 - 733,3]	0,382	-66,1	-11,2
PCR	8,4 [3,5 - 16,6]	3,0 [1,5 - 11,8]	5,5 [1,8 - 15,4]	0,177	5,5	184,7
FR	15,4 [11,6 - 27,0]	13,0 [10,4 - 17,6]	13,6 [11,0 - 21,1]	0,161	2,4	18,5
IgG	40,7 [29,1 - 44,7]	31,4 [23,7 - 46,1]	34,9 [25,2 - 46,0]	0,632	9,3	29,6

Nota: La tabla muestra las concentraciones de los factores inmunológicos cuantificados en suero de los participantes. * RC-pCHIK/SCA Piedecuesta: n=11/35 y RC-pCHIK/SCA Capitanejo: n=14/20. Los valores entre corchetes indican el Rango Intercuartílico [RIC].

Figura 16

Gráfico de dispersión de factores inmunológicos cuantificados durante la visita basal, según el desenlace de RC-pCHIK* y la cohorte



Nota: La figura presenta el gráfico de dispersión de las concentraciones de los factores inmunológicos cuantificados en suero. La mediana de los datos esta presentada en la línea roja. * RC-pCHIK/SCA Piedecuesta: n=11/35 y RC-pCHIK/SCA Capitanejo: n=14/20

Se observaron asociaciones no lineales entre IL-8/CXCL8 y IP-10/CXCL10 y el desenlace de RC-pCHIK, durante de la fase aguda, en la cohorte de Piedecuesta, y una asociación no lineal entre MIG/CXCL9 y RC-pCHIK, en la fase subaguda de la cohorte de Capitanejo (**Tabla 11, Apéndice D**). Los niveles de IL-8/CXCL8, menores de 35,7 pg/mL, mostraron una asociación negativa con el desenlace de RC-pCHIK (OR ajustado= 0,85, IC95%: 0,74 - 0,99). Asimismo, se observó que a partir de 36.800 pg/ml de IP-10/CXCL10 y de 6.000 pg/ml de MIG/CXCL9, cada incremento de 100 pg/ml reduce la probabilidad de ser un caso de RC-pCHIK en un 6% y 5%, respectivamente. En los demás factores inmunológicos, no se identificó ningún punto de corte en sus concentraciones que mostrará una asociación con el desenlace.

Tabla 11

Asociación entre factores proinflamatorios y el reumatismo crónico post-CHIKV

Biomarcador	OR crudo (IC95%)		OR ajustado (IC95%)	
	Con Piecewise	Sin piecewise	Con Piecewise	Sin piecewise
IL-8/CXCL8 (pg/mL) *	-	1.00 (0.97 – 1.03)	-	0.98 (0.94 – 1.03)
<35,7	0,90 (0,81 – 0,98)	-	0,85 (0,74 - 0,99)	-
≥35,7	1,09 (1,01 – 1,18)	-	1,09 (0,97 - 1,22)	-
Edad	-	-	1,13 (1,01 - 1,27)	1.15 (1.03 – 1.28)
Sexo	-	-	0,13 (0,14 - 1,07)	0.16 (0.23 – 1.13)
Duración enfermedad	-	-	0,47 (0,21 - 1,05)	0.61 (0.32 – 1.18)
<i>HL</i>	0,634	0.585	0,875	0.825
<i>AUC</i>	0,75 (0,59 - 0,91)	0.42 (0.19 – 0.65)	0,92 (0,85 - 1,00)	0.92 (0.85 – 1.00)
<i>AIC</i>	48,8	54.1	38,8	42.0
IP-10/CXCL10 (100 pg/mL) *	-	1.00 (0.99 – 1.01)	-	1.00 (0.99 – 1.01)
<36.800	1,00 (0,99 - 1,01)	-	1,01 (0,99 - 1,02)	-
≥36.800	0,98 (0,96 - 1,01)	-	0,94 (0,90 - 0,99)	-
Edad	-	-	1,18 (1,03 - 1,35)	1.12 (1.02 – 1.22)
Sexo	-	-	0,13 (0,02 - 1,14)	0.26 (0.04 – 1.62)
<i>HL</i>	0,502	0.226	0,830	0.969
<i>AUC</i>	0,57 (0,38 - 0,75)	0.68 (0.48 – 0.87)	0,90 (0,80 - 0,99)	0.87 (0.74 – 0.99)
<i>AIC</i>	53,3	53.2	39,5	42.8

(Tabla continúa en la siguiente página)

Tabla 11. (Continuación)*Asociación entre factores proinflamatorios y el reumatismo crónico post-CHIKV*

Biomarcador	OR crudo (IC95%)		OR ajustado (IC95%)	
	Con Piecewise	Sin piecewise	Con Piecewise	Sin piecewise
MIG/CXCL9 (100 pg/mL) †	-	0.99 (0.97 – 1.01)	-	0.96 (0.93 – 0.99)
<6.000	1,03 (0,98 - 1,08)	-	0,98 (0,92 - 1,05)	-
≥6.000	0,96 (0,90 - 1,002)	-	0,95 (0,91 - 0,99)	-
Edad	-	-	1,10 (1,01 - 1,21)	1.11 (1.02 – 1.22)
Sexo	-	-	0,29 (0,02 – 3,51)	0.22 (0.02 – 2.47)
Duración enfermedad	-	-	0,96 (0,91 - 1,02)	0.97 (0.91 – 1.02)
<i>HL</i>	0,682	0.133	0,578	0.598
<i>AUC</i>	0,61 (0,45 - 0,83)	0.58 (0.38 – 0.78)	0,84 (0,70 - 0,98)	0.85 (0.71 – 0.98)
	46,4	47.3	41,9	40.5

Nota: La tabla presenta la evaluación de la asociación de los factores inmunológicos y el desenlace de RC-pCHIK. *RC-pCHIK/SCA Piedecuesta: n=11/35. †RC-pCHIK/SCA Capitanejo: n=14/20. HL: valor p correspondiente a la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. AUC: Área bajo la curva, por sus siglas en inglés. AIC: Criterio de Información de Akaike, por sus siglas en inglés. Ecuaciones de modelos de regresión obtenidos en fase aguda y subaguda. Fase aguda – Modelo IL-8, $Y = -0,1568(IL-8 < 35,7) + 0,1264(Edad) - 2,067(Masculino) - 0,7526(Duración\ enfermedad) - 0,2104$. Modelo CXCL10, $Y = -0,0006(CXCL10 \geq 36.800) + 0,1658(Edad) - 2,0275(Masculino) - 6,9636$. Fase subaguda – Modelo CXCL9, $Y = -0,0004(CXCL9 \geq 6.000) + 0,1076(Edad) - 1,5724(Masculino) - 0,0353(Duración\ enfermedad) - 1,9460$

4.3.4 Evaluación de factores inmunológicos según los desenlaces de CVRS afectada y fatiga crónica

Dado que los desenlaces de CVRS afectada y fatiga crónica solo fueron evaluados en la visita de seguimiento crónico en la cohorte Piedecuesta, en este estudio, los resultados del análisis de asociación con los factores inmunológicos se considerarán exploratorios. Se observó una mayor frecuencia de pacientes con RC-pCHIK entre quienes reportaron una CVRS afectada y fatiga crónica (**Tabla 12**). Entre los pacientes con CVRS afectada, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de los marcadores al compararlos con aquellos con CVRS no afectada.

En la exploración de asociaciones para este desenlace, se evidenció una relación con niveles de IL-6 por debajo de 4,5 pg/mL (OR ajustado= 2,82, IC95%: 1,15 - 6,91, **Tabla 13**). Sin embargo, esta asociación desapareció al ajustar el modelo por la condición de RC-pCHIK (OR ajustado= 2,40 IC95%: 0,95 - 6,05). Los demás factores inmunológicos no mostraron señal de asociación con la CVRS afectada. Con respecto a la condición de fatiga crónica, no se identificaron diferencias significativas entre los niveles de los factores inmunológicos en los casos de fatiga crónica y aquellos que no presentaron esta condición.

Tabla 12

Características de la población durante visita de seguimiento crónico y factores inmunológicos en visita basal en participantes de la cohorte de Piedecuesta, según los desenlaces CVRS afectada y fatiga crónica

Característica, n (%)	Si	No	p	Diferencia relativa
Calidad de vida relacionado con salud †				
Mujeres	8 (72,7)	15 (42,9)	0,165	
Edad (años)	36,0 [20,0]	32,0 [21,0]	0,180	
Antecedentes				
Diabetes Mellitus	1 (9,1)	1 (2,9)	0,425	
Enfermedad cardiovascular	3 (27,3)	4 (11,4)	0,333	
Obesidad	2 (18,2)	0 (0,0)	0,053	
Asma	1 (9,1)	4 (11,4)	1,000	
Tabaquismo	2 (18,2)	2 (5,7)	0,238	
Ansiedad	1 (9,1)	1 (2,9)	0,425	
Depresión	4 (36,4)	2 (5,7)	0,023	
COVID19	5 (45,5)	16 (45,7)	0,988	
Sin antecedente	3 (27,2)	16 (45,7)	0,133	
RC-pCHIK	6 (54,6)	5 (14,3)	0,013	
Biomarcadores				
IL-4	1,1 [0,9 - 2,2]	1,3 [0,6 - 2,4]	0,949	-15,4
IL-6	5,3 [3,9 - 11,8]	6,1 [1,5 - 23,6]	0,837	-13,1
IL-8/CXCL8	18,8 [8,8 - 31,6]	25,7 [19,1 - 45,3]	0,182	-26,7
IL-27	1.655,0 [789,7 - 1.985,6]	2.228,7 [1.631,9 - 4.689,6]	0,062	-25,7
MCP-1/CCL2	1.625,3 [1.334,7 - 2.421,4]	2.270,3 [1.425,7 - 3.671,7]	0,176	-28,4
MIG/CXCL9	8.770,6 [5.338,9 - 14.115,4]	7.747,1 [5.518,5 - 12.908,3]	0,908	13,2
IP-10/CXCL10	24.223,1 [5.985,5 - 38.829,6]	18.363,4 [6.329,2 - 44.777,8]	0,562	31,9
PCR	17,7 [3,4 - 60,1]	15,8 [5,8 - 32,3]	0,539	12,0
FR	14,2 [9,7 - 15,2]	13,2 [10,0 - 18,6]	0,969	7,6
IgG	30,0 [19,0 - 82,0]	24,0 [18,0 - 44,0]	0,291	25,0

(Tabla continúa en la siguiente página)

Tabla 12 (Continuación)

Características de la población durante visita de seguimiento crónico y factores inmunológicos en visita basal en participantes de la cohorte de Piedecuesta, según los desenlaces CVRS afectada y fatiga crónica

Característica, n (%)	Si	No	p	Diferencia relativa
Fatiga crónica ‡				
Mujeres	6 (66,7)	17 (46,0)	0,459	
Edad (años)	37,0 [16,0]	32,0 [21,0]	0,072	
Antecedentes				
Diabetes Mellitus	1 (11,1)	1 (2,7)	0,357	
Enfermedad cardiovascular	2 (22,2)	5 (13,5)	0,609	
Obesidad	1 (11,1)	1 (2,7)	0,357	
Asma	1 (11,1)	4 (10,8)	1,000	
Tabaquismo	0 (0,0)	4 (10,8)	0,571	
Ansiedad	0 (0,0)	2 (5,4)	1,000	
Depresión	1 (11,1)	5 (13,5)	1,000	
COVID19	6 (66,7)	15 (40,5)	0,264	
Sin antecedente	2 (22,2)	17 (46,0)	0,127	
RC-pCHIK	6 (66,7)	5 (13,5)	0,003	
Biomarcadores				
IL-4	1,3 [0,9 - 2,4]	1,3 [0,6 - 2,0]	0,667	0,0
IL-6	6,0 [4,2 - 11,8]	5,3 [1,5 - 15,2]	0,305	13,2
IL-8/CXCL8	27,3 [10,6 - 56,4]	23,3 [18,6 - 38,5]	0,820	17,2
IL-27	1.777,5 [1.649,0 - 2.306,5]	2.104,3 [1.271,7 - 3.513,3]	0,750	-15,5
MCP-1/CCL2	2.270,3 [1.465 - 3.290,0]	1.339,7 [1.246,8 - 2.421,4]	0,262	-41,0
MIG/CXCL9	7.574,3 [5.516,8 - 10.738,6]	11.349,4 [8.770,6 - 14.256,9]	0,084	49,8
IP-10/CXCL10	36.025,7 [6.333,5 - 38.829,6]	18.363,4 [6.329,2 - 44.631,5]	0,814	96,2
PCR	16,0 [3,4 - 26,9]	15,8 [5,8 - 34,2]	0,673	1,3
FR	14,0 [13,4 - 15,2]	13,2 [9,7 - 18,2]	0,688	6,1
IgG	32,0 [30,0 - 82,0]	24,0 [18,0 - 35,0]	0,175	33,3

Nota: La tabla presenta las características de los participantes y las concentraciones de los biomarcadores de acuerdo con el desenlace de CVRS y fatiga crónica. † CVRS Si/No: 11/35. ‡ Fatiga crónica Si/No: 9/37. Los valores entre corchetes indican el Rango Intercuartílico [RIC]. Las citocinas y quimiocinas se expresan en pg/mL. La PCR en mg/mL, el FR en U/mL y los anticuerpos IgG en Unidades Novatec (NTU).

Tabla 13

Asociación entre biomarcadores y los desenlaces de calidad de vida afectada y fatiga en participantes de la cohorte de Piedecuesta

Biomarcador	Modelo 1 OR crudo (IC95%)	Modelo 2 OR ajustado (IC95%)	Modelo 3 OR ajustado (IC95%)
Calidad de vida relacionado con salud			
IL-6 (pg/mL)			
<4,5	2,86 (1,21 – 6,77)	2,82 (1,15 - 6,91)	2,40 (0,95 - 6,05)
≥4,5	0,87 (0,76 – 1,00)	0,87 (0,74 - 1,01)	0,88 (0,76 - 1,01)
Edad	-	1,03 (0,96 - 1,11)	1,01 (0,93 - 1,09)
Sexo	-	0,77 (0,16 - 5,09)	1,27 (0,15 - 10,8)
RC-pCHIK	-	-	5,12 (0,48 - 54,82)
<i>HL</i>	0,776	0,882	0,826
<i>AUC</i>	0,80 (IC95%: 0,68 - 0,93)	0,81 (IC95%: 0,69 - 0,93)	0,87 (IC95%: 0,76 - 0,97)
IL-8/CXCL8 (pg/mL)			
<45,0	0,93 (0,87 - 1,00)	0,93 (0,86 - 1,00)	0,94 (0,87 - 1,02)
≥45,0	1,08 (0,98 - 1,20)	1,06 (0,96 - 1,18)	1,04 (0,93 - 1,17)
Edad	-	1,01 (0,94 - 1,08)	0,99 (0,91 - 1,07)
Sexo	-	2,28 (0,05 - 1,47)	0,36 (0,06 - 2,04)
RC-pCHIK	-	-	3,86 (0,04 - 49,82)
<i>HL</i>	0,443	0,560	0,496
<i>AUC</i>	0,70 (IC95%: 0,52 - 0,89)	0,77 (IC95%: 0,63 - 0,91)	0,81 (IC95%: 0,68 - 0,94)
IP-10/CXCL10 (pg/mL)			
<25.000	1,00 (0,99 - 1,00)	1,00 (0,99 - 1,00)	1,00 (0,99 - 1,00)
≥25.000	0,99 (0,99 - 1,00)	0,99 (0,99 - 1,00)	0,99 (0,99 - 1,00)
Edad	-	1,02 (0,96 - 1,09)	0,99 (0,91 - 1,07)
Sexo	-	0,34 (0,07 - 1,63)	0,47 (0,08 - 2,51)
RC-pCHIK	-	-	6,38 (0,92 - 44,13)
<i>HL</i>	0,301	0,102	0,181
<i>AUC</i>	0,63 (IC95%: 0,44 - 0,82)	0,71 (IC95%: 0,52 - 0,91)	0,76 (IC95%: 0,56 - 0,95)

(Tabla continúa en la siguiente página)

Tabla 13 (Continuación)

Asociación entre biomarcadores y los desenlaces de calidad de vida afectada y fatiga en participantes de la cohorte de Piedecuesta

Biomarcador	Modelo 1 OR crudo (IC95%)	Modelo 2 OR ajustado (IC95%)	Modelo 3 OR ajustado (IC95%)
Fatiga crónica			
IL-6 (pg/mL)			
<4,5	1,86 (0,81 - 4,31)	1,76 (0,73 - 4,26)	1,44 (0,56 - 3,75)
≥4,5	0,99 (0,93 - 1,05)	1,00 (0,93 - 1,09)	0,99 (0,91 - 1,07)
Edad	-	1,05 (0,98 - 1,13)	1,01 (0,92 - 1,11)
Sexo	-	0,66 (0,09 - 4,88)	1,34 (0,11 - 15,9)
RC-pCHIK	-	-	9,16 (0,90 - 93,5)
HL	0,404	0,544	0,404
AUC	0,62 (IC95%: 0,44 - 0,80)	0,75 (IC95%: 0,60 - 0,91)	0,82 (IC95%: 0,68 - 0,97)
IL-8/CXCL8 (pg/mL)			
<33,5	0,90 (0,81 - 1,00)	0,91 (0,81 - 1,01)	0,93 (0,83 - 1,05)
≥33,5	1,10(1,01 - 1,20)	1,09 (1,00 - 1,19)	1,08 (0,98 - 1,20)
Edad	-	1,02 (0,95 - 1,10)	0,99 (0,90 - 1,08)
Sexo	-	0,55 (0,09 - 3,23)	1,11 (0,01 - 8,64)
RC-pCHIK	-	-	10,9(1,02 - 115,9)
HL	0,316	0,277	0,050
AUC	0,74 (IC95%: 0,56 - 0,93)	0,76 (IC95%: 0,58 - 0,94)	0,80 (IC95%: 0,60 - 1,00)
IP-10/CXCL10 (pg/mL)			
<25.000	1,00 (0,99 - 1,00)	1,00 (0,99 - 1,00)	1,00 (0,99 - 1,00)
≥25.000	0,99 (0,99 - 1,00)	0,99 (0,99 - 1,00)	0,99 (0,99 - 1,00)
Edad	-	1,05 (0,98 - 1,13)	1,00 (0,91 - 1,11)
Sexo	-	0,61 (0,12 - 3,19)	1,18 (0,16 - 8,6)
RC-pCHIK	-	-	13,8 (1,53 - 124,9)
HL	0,395	0,429	0,102
AUC	0,62 (IC95%: 0,45 - 0,80)	0,70 (IC95%: 0,53 - 0,85)	0,77 (IC95%: 0,54 - 1,00)

Nota: La tabla presenta la evaluación de la asociación de los factores inmunológicos y el desenlace de CVRS y fatiga crónica. HL: valor p correspondiente a la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. AUC: Área bajo la curva, por sus siglas en inglés.

4.4 Discusión

Durante la fase temprana de la infección por el virus chikungunya, se identificaron diferencias en la producción sistémica de los factores inmunológicos entre las cohortes estudiadas. Aunque esas diferencias no fueron estadísticamente significativas, se observó que los niveles de L-8/CXCL-8, CXCL-9 y CXCL-10 fueron menores en los participantes con RC-pCHIK en comparación con aquellos SCA, independientemente de si las muestras se recolectaron durante las fases aguda o subaguda. En contraste, las concentraciones de IL-6 y CCL-2 fueron más altas en las muestras recolectadas durante la fase aguda en los casos de RC-pCHIK en comparación con aquellos SCA. Además, las concentraciones de IL-4 e IL-27 se encontraron elevadas en los casos frente a los controles durante la fase subaguda. El análisis multivariado indicó que, en las muestras obtenidas durante la fase aguda de la infección por CHIKV, niveles de IP-10/CXCL10 (≥ 36.800 pg/mL) e IL-8/CXCL8 ($\geq 35,7$ pg/mL) se asociaron con una menor probabilidad de desarrollar RC-pCHIK, luego de siete años después del inicio de los síntomas. Asimismo, niveles de MIG/CXCL9 (≥ 6.000 pg/mL) se asociaron con un menor riesgo de RC-pCHIK, después de dos años de seguimiento en muestras obtenidas durante la fase subaguda. Además, la frecuencia de RC-pCHIK fue mayor en los pacientes con CVRS afectada y fatiga crónica. No obstante, no se observaron asociaciones significativas entre los factores inmunológicos evaluados y la CVRS afectada ni la fatiga crónica.

Evaluamos la hipótesis de que los factores inmunitarios están asociados con el desarrollo de RC-pCHIK mediante el análisis de datos provenientes de dos cohortes conformadas durante la epidemia de CHIKV en Santander, Colombia, entre 2014 y 2015. Estas cohortes difirieron en varios aspectos, incluyendo la duración de la enfermedad al momento de la medición de los

factores inmunológicos, el tiempo de seguimiento y las características poblacionales (demográficas y clínicas) basales. Estas diferencias ayudan a explicar la variabilidad en la incidencia de RC-pCHIK entre las cohortes (Gérardin et al., 2013; Guillot et al., 2020; Lozano-Parra et al., 2024; Moro et al., 2012), como lo indican las relaciones entre los participantes con RC-pCHIK y SCA. Esta variación nos permitió explorar el papel de la respuesta inmunitaria a la infección por CHIKV durante las primeras fases de la enfermedad, es decir, las fases aguda y subaguda.

Durante la fase aguda de la infección por CHIKV, los factores inmunológicos IL-8/CXCL8 e IP-10/CXCL10 parecen desempeñar un papel importante en la predicción del desenlace de RC-pCHIK. Un incremento de 1.0 pg/mL de IL-8/CXCL-8 (por debajo de 35,7 pg/mL) se asoció con una reducción en la probabilidad de desarrollar la enfermedad. Sin embargo, no se observó una asociación estadísticamente significativa a concentraciones por encima de este umbral. En cuanto a IP-10/CXCL10, niveles elevados (superiores a 36.800 pg/mL) durante la fase aguda se asociaron con una menor probabilidad de desarrollar RC-pCHIK después de siete años de seguimiento. De manera similar, en la fase subaguda, niveles elevados de MIG/CXCL9 por encima de 6.000 pg/mL se asociaron con una menor probabilidad desarrollar RC-pCHIK luego de dos años de seguimiento. MIG/CXCL9 e IP-10/CXCL10 son factores inflamatorios dependientes de STAT1, inducidos por diferentes poblaciones celulares en respuesta a interferones e IL-27 (Valdés-López et al., 2024b), y su expresión se correlaciona con la inducción de genes estimulados por interferones (ISGs), los cuales promueven un estado antiviral que contribuye al control de las infecciones virales (Valdés-López et al., 2022, 2024b). Además, ambas quimiocinas participan en el reclutamiento de células T y monocitos hacia los sitios de infección, favoreciendo la eliminación viral y la respuesta

inflamatoria (Matsushima et al., 2022; Valdés-López et al., 2021, 2024a). Por tanto, nuestros hallazgos sugieren que la inducción temprana e intensa de factores inflamatorios dependientes de la vía IFN-STAT1 podría potenciar el control de CHIKV y prevenir la persistencia de los síntomas articulares.

En la respuesta ante infecciones virales, el hospedero induce una respuesta antiviral caracterizada por la producción de interferones tipo I (IFN- α , IFN- β), interferones tipo III (IFN- λ) e IL-27 (también conocida como IFN-V) (T. H. Teo et al., 2012; Valdés-López et al., 2024a). Estos interferones activan la vía de señalización JAK-STAT, lo que desencadena la transcripción de genes estimulados por interferones (ISGs) que codifican proteínas antivirales (AVPs), citoquinas y quimiocinas esenciales para el control y la eliminación viral (Henderson Sousa et al., 2023; Valdés-López et al., 2021). Además, el interferón tipo II (IFN- γ), producido por células NK, linfocitos T CD4⁺ (Th1) y linfocitos T citotóxicos CD8⁺, así como la IL-27 producida por macrófagos, inducen la expresión de IL-7, IL-15, MIG/CXCL-9, IP-10/CXCL-10 y AVPs, contribuyendo al establecimiento del estado antiviral y al control de la replicación de CHIKV (Valdés-López et al., 2021, 2024a). Los interferones tipo I desempeñan un papel crucial en el control de la infección aguda por CHIKV, ya que los ratones deficientes en el receptor de IFN tipo I presentan una mayor viremia y susceptibilidad a formas graves de la enfermedad (Cook et al., 2019; Locke et al., 2022; Lum & Ng, 2015). Además, la infección por CHIKV en monocitos humanos promueve una respuesta antiviral robusta dependiente de IFN-I, que participa en el control de la replicación viral (Felipe et al., 2020). En este contexto, si durante los primeros días de la infección por CHIKV se establece una respuesta inmune eficiente para la eliminación viral,

la probabilidad de progresión hacia la fase crónica de la enfermedad podría disminuir, así como la persistencia de antígenos virales residuales en el tejido sinovial y la inflamación asociada.

En este estudio, los hallazgos relacionados con MIG/CXCL-9 y IP-10/CXCL-10, junto con la ausencia de una señal detectable de IL-27 durante las etapas tempranas de la enfermedad, sugieren que esta respuesta podría estar mediada principalmente por la vía de señalización de los interferones, más que por IL-27. Aunque se ha descrito que IL-27 puede activar la vía de señalización JAK-STAT de manera independiente a los interferones y contribuir a la producción de MCP-1/CCL-2, MIG/CXCL-9 e IP-10/CXCL-10 (Valdés-López et al., 2021, 2022, 2024a). No encontramos diferencias significativas en los niveles de IL-27 entre los casos y los controles en nuestras cohortes. Algunos estudios han indicado que los niveles séricos de IL-27 se correlacionan positivamente con el número de articulaciones dolorosas durante la fase crónica de la fiebre Chikungunya (a las 8,5 y 29 semanas), lo que sugiere un posible papel de esta citoquina en etapas inflamatorias tardías (Gualberto Cavalcanti et al., 2019).

No se observó una asociación significativa entre los niveles tempranos de MCP-1/CCL-2 e IL-6 y el desarrollo de RC-pCHIK. Esto sugiere que estos factores no presentan una regulación diferencial durante la fase aguda de la infección por CHIKV en relación con el desarrollo de RC-pCHIK. Su liberación podría estar mediada por vías de señalización distintas a la JAK-STAT, como la vía de NF-kB (Singh et al., 2021; Tanaka et al., 2014). Además, su contribución a la patogénesis de la enfermedad podría evidenciarse durante la fase crónica, posiblemente a través de la perpetuación de la inflamación y el daño tisular (Avila-Trejo et al., 2023; Chen et al., 2015; Jones et al., 2018; Singh et al., 2021). Estudios previos que evaluaron la relación entre los niveles de IL-6 durante la fase aguda y el dolor articular a los 12 y 20 meses de seguimiento no encontraron

una asociación significativa (Chang, Tritsch, et al., 2018; Hoarau et al., 2010). Hasta el momento, MCP-1/CCL-2 no ha sido evaluada mediante la metodología aplicada en nuestro estudio.

Tampoco encontramos una asociación estadísticamente significativa para la IL-4, a pesar de su reconocido papel en la modulación de la inmunidad adaptativa. Este hallazgo contrasta con los resultados reportados por Chan et al., quienes reportaron que una respuesta inmune robusta durante la fase aguda, incluyendo TNF- α , IL-4, IL-2 e IL-13, reducía la probabilidad de presentar dolor articular persistente después de 20 meses (Chang, Tritsch, et al., 2018). Esta discrepancia podría explicarse, por un lado, por una potencia estadística insuficiente en este estudio y, por otro, por la utilización de una definición diferente del desenlace (dolor articular versus RC-pCHIK). Además, IL-4 cumple un papel clave en la inmunidad adaptativa, principalmente al promover la proliferación y diferenciación de células B, esenciales para la producción de anticuerpos. Dado que las respuestas humorales se desarrollan en etapas más tardías de la historia natural de la enfermedad, es posible que los niveles de IL-4 durante la fase aguda no presenten un patrón diferencial según el estado de caso o control en las cohortes.

En el presente estudio, no se encontró una asociación significativa entre los factores inmunológicos evaluados y los desenlaces de CVRS afectada y fatiga crónica, excepto por la relación entre los niveles de IL-6 $<4,5$ pg/mL y CVRS afectada, ajustados por edad y sexo. Sin embargo, esa asociación se diluyó al incluir en el modelo el desenlace primario de este estudio, el RC-pCHIK. En la **Sección 3.3.4** se reportó que tanto la CVRS afectada (OR ajustado= 11,4, IC95%: 1,8–73,7) como la fatiga crónica (OR ajustado= 19,0, IC95%: 2,46 - 146,42) se asociaron significativamente con la presencia de RC-pCHIK. Estos hallazgos sugieren que el RC-pCHIK podría actuar como un mediador en la relación de CVRS y los biomarcadores evaluados,

particularmente la IL-6. Esto, plantea la posibilidad de que la afectación de la CVRS este más relacionada a la carga de la enfermedad generada por las manifestaciones articulares crónicas que a cambios específicos en la respuesta inmune.

Este estudio presenta algunas fortalezas que vale la pena destacar. En primer lugar, se trata de un estudio que evaluó casos con infección por CHIKV en dos cohortes, cuyas diferencias en el diseño (tiempo de evolución de la enfermedad al momento de medir los factores inmunológicos y duración del seguimiento) permitieron explorar el papel de la respuesta inmune durante las etapas tempranas de la enfermedad, específicamente en las fases aguda y subaguda. Además, la cohorte de Piedecuesta es uno de los estudios en América Latina con el seguimiento más prolongado para evaluar RC-pCHIK, y se podrían realizar visitas de seguimiento adicionales en esta población. En segundo lugar, la evaluación del desenlace fue realizada por reumatólogos especializados que desconocían los resultados de la cuantificación de los factores inmunológicos. Esto asegura la validez en la determinación de RC-pCHIK y, al mismo tiempo, minimiza el riesgo de sesgo de información. En tercer lugar, las asociaciones evaluadas se ajustaron por variables de confusión biológicas y clínicamente relevantes, lo que minimizó el riesgo de hallazgos no concluyentes. Este estudio también presenta algunas limitaciones. En primer lugar, los factores inmunológicos solo se midieron en la visita basal de cada cohorte, lo que impidió evaluar su dinámica a lo largo de la progresión hacia la fase crónica de la enfermedad. En segundo lugar, debido a las diferencias en el diseño de las cohortes, se optó por evaluar la hipótesis por separado en cada una, lo que limitó la potencia estadística para detectar asociaciones entre algunos factores inmunológicos y RC-pCHIK. En tercer lugar, el diagnóstico serológico de CHIKV a partir de una única muestra podría conllevar un riesgo de falsos positivos; sin embargo, las cohortes iniciales se desarrollaron durante

la introducción temprana de CHIKV en estos municipios, cuando la inmunidad previa era poco probable. Finalmente, los casos de CHIKV fueron identificados en dos municipios de Colombia, lo que podría limitar la generalización de los hallazgos a otras poblaciones y contextos epidemiológicos.

Teniendo en cuenta las limitaciones de este estudio y la comprensión aún incompleta de la inmunopatogénesis de la enfermedad crónica relacionada con CHIKV, futuras investigaciones podrían beneficiarse de visitas de seguimiento adicionales para evaluar posibles cambios en la frecuencia de RC-pCHIK a lo largo del tiempo. Además, la recolección de muestras de suero, células periféricas y biopsias de membrana sinovial durante la fase crónica podría aportar información valiosa sobre la expresión de los factores inmunológicos evaluados. Los estudios longitudinales con mediciones repetidas de estos factores inmunitarios también permitirían una mejor comprensión de la patogénesis de la enfermedad.

4.5 Conclusiones

Nuestros resultados sugieren que concentraciones elevadas de IL-8/CXCL8 e IP-10/CXCL10 durante la fase aguda, así como de MIG/CXCL9 durante la fase subaguda de la infección por CHIKV, podrían estar asociadas con una reducción en la probabilidad de desarrollar RC-pCHIK. Este hallazgo sugiere la posibilidad de que la inducción de respuestas inmunitarias tempranas e intensas podría favorecer el control de CHIKV y potencialmente reducir el riesgo de síntomas articulares persistentes. Sin embargo, estos resultados deben considerarse exploratorios. Es necesaria su validación en estudios más amplios para confirmar su utilidad clínica y evaluar su

utilidad en la orientación de estrategias de intervención temprana que mejoren la enfermedad reumática en los pacientes. No se observó una asociación entre los factores inmunológicos y los desenlaces de CVRS y fatiga crónica.

Conclusiones generales

Los resultados de este trabajo de investigación sugieren:

- 1** Pese a que se han sugerido una respuesta inflamatoria durante la fase aguda de la enfermedad en la infección por CHIKV en la literatura disponible, aun no se cuenta con un perfil claro de biomarcadores pronóstico para el desarrollo de reumatismo crónico post-chikungunya.
- 2** Uno de cada siete pacientes con infección por CHIKV presentó síntomas y signos compatibles con reumatismo crónico (RC-pCHIK) casi ocho años después del inicio de la enfermedad. Esta condición se asoció con un deterioro en la CVRS y una alta prevalencia de fatiga crónica.
- 3** El enfoque integral que implementamos para caracterizar los casos de CHIKV podría ser una herramienta valiosa para evaluar la carga de la enfermedad, facilitando el diseño de ensayos clínicos y el desarrollo de estrategias de manejo de pacientes. No obstante, esta metodología debe validarse en cohortes de mayor tamaño.
- 4** Nuestros resultados sugieren que incrementos en las concentraciones de IL-8/CXCL8 e IP-10/CXCL10 durante la fase aguda, así como de MIG/CXCL9 durante la fase subaguda de la infección por CHIKV, podrían estar asociados con una reducción en la probabilidad de desarrollar RC-pCHIK. Sin embargo, estos resultados son exploratorios y es necesario validarlos en estudios más amplios para confirmar su utilidad clínica.

Recomendaciones

Dado que la comprensión de la inmunopatogénesis de la enfermedad crónica por CHIKV sigue siendo limitada, futuras investigaciones deberían enfocarse en áreas claves como:

Realizar una nueva valoración a los pacientes de la cohorte para evaluar si la frecuencia de RC-pCHIK se modifica en el tiempo. Asimismo, se podría considerar en un nuevo seguimiento la recolección de células sanguíneas y biopsias de membrana sinovial para investigar la expresión de los factores inmunológicos evaluados.

Realizar estudios de proteómica en las muestras disponibles de la fase aguda para obtener una visión holística de la respuesta inflamatoria generada en la fase aguda de la infección por CHIKV y de ser posible comparar los casos de RC-pCHIK y SCA.

Estudiar la expresión de los factores inmunológicos propuestos en membrana sinovial y evaluar polimorfismos en genes que codifican componentes de la vía JAK-STAT, interferones (IFNs) o receptores tipo toll, podría ayudar a mejorar la comprensión de los mecanismos de la enfermedad e informar sobre enfoques diagnósticos y terapéuticos más efectivos.

Desde el punto de vista del cuidado del paciente, nuestros hallazgos podrían orientar las recomendaciones para el manejo de la enfermedad y mejorar el acceso oportuno a intervenciones terapéuticas entre los pacientes con infección por CHIKV. Asimismo, estos resultados podrían ser tenidos en cuenta en la actualización de las rutas de atención integral para enfermedades infecciosas como el chikungunya.

Aspectos regulatorios

Consideraciones éticas

El presente estudio fue diseñado y ejecutado siguiendo los lineamientos establecidos en la reglamentación ética vigente para investigaciones biomédicas en seres humanos. A nivel internacional, se respetaron los principios de la Declaración de Helsinki, el Reporte Belmont y las Pautas Éticas Internacionales preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). A nivel nacional, se cumplió con lo dispuesto en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia.

El desarrollo de la investigación se realizó bajo los siguientes criterios:

Justicia: el principio de justicia se aplicó al invitar a participar a todos los casos positivos para infección por el virus chikungunya de las diferentes cohortes originales, sin importar su condición social, religiosa, étnica o de género.

Beneficencia y no maleficencia: Esta investigación se clasificó como de riesgo mínimo, de acuerdo con la Resolución 8430 del 4 de octubre de 1993. Los procedimientos del estudio no fueron experimentales y se relacionaron con la evaluación del compromiso articular y fatiga crónica y calidad de vida relacionada con salud. Este estudio buscó maximizar los beneficios para los participantes y minimizar cualquier riesgo potencial. Aunque la participación no generó beneficios directos para los pacientes, contribuyó en la caracterización de las secuelas crónicas de la enfermedad por chikungunya y explorar posibles marcadores de predicción del riesgo de desarrollarlas. A los participantes que fueron diagnosticados con afectaciones reumatológicas se

les proporcionó una remisión por parte el Reumatólogo del estudio para iniciar el manejo de su enfermedad en sus respectivas Instituciones Prestadoras de Salud (IPS).

Autonomía y respeto: Los participantes elegibles fueron invitados a participar del estudio mediante un proceso de consentimiento informado. En este proceso, se explicaron de manera clara los objetivos, procedimientos, riesgos y beneficios, resolviendo dudas para que los participantes tomarán una decisión libre y voluntaria. Además, se respetó la libertad y autonomía de los participantes, quienes pudieron retirarse en cualquier momento.

Confidencialidad y privacidad: Se garantizó el principio de confidencialidad y privacidad mediante el uso exclusivo de la información generada para fines científicos y académicos por parte del equipo de investigadores.

Tratamiento de datos

Los datos de los participantes fueron tratados con base en lo reglamentado en la Ley estatutaria 1581 de 2012 y la resolución de rectoría # 1227 de agosto 22 de 2013, sobre el tratamiento de datos personales. Desde el inicio de la investigación, se realizó la anonimización de los participantes.

Los datos personales, clínicos y de laboratorio recolectados de los pacientes fueron almacenados garantizando la confidencialidad y anonimato de cada participante. Los datos fueron almacenados en bases de datos configurados tanto en servidores locales como externos guardando las políticas de confidencialidad, seguridad e integridad de información formulada por la Unidad

de Administración de Datos del Grupo Epiclin. Los documentos de Consentimiento informado fueron guardados de forma segura en las instalaciones del Grupo Epiclin, bajo llave.

A cada paciente incluido en los estudios le fue asignado un identificador único (código) y todos los registros de información fueron identificados con dicho código. El nexo de los datos personales con el identificador fue manejado exclusivamente por la Unidad de Administración de Datos, con acceso estrictamente controlado a la base de datos que contiene información identificable. Posterior a la finalización del estudio, los datos quedaron almacenados en el repositorio de datos del Grupo Epiclin.

Normatividad en sistema de gestión integral de la universidad

Los protocolos institucionales de manejo de residuos y bioseguridad aplicados durante la ejecución de los procedimientos establecidos dentro del estudio incluyeron el Manual de Bioseguridad código MTH.02, versión 1 y el Programa de Gestión general de Residuos código PGGA. 05 versión 1 de la Universidad Industrial de Santander.

La investigación solo se llevó a cabo únicamente después de ser aprobada por parte del Comité de Ética en Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander (Acta n° 07, de 23 de abril de 2021, y Acta n° 04, de 18 de marzo de 2023) y el Comité de ética en investigación Biomédica del Centro de Atención y Diagnóstico de Enfermedades Infecciosas -CDI (Acta 293, de 9 de julio de 2022).

Referencias Bibliográficas

- Akhrymuk, I., Kulemzin, S. V., & Frolova, E. I. (2012). Evasion of the Innate Immune Response: the Old World Alphavirus nsP2 Protein Induces Rapid Degradation of Rpb1, a Catalytic Subunit of RNA Polymerase II. *Journal of Virology*, 86(13), 7180–7191. <https://doi.org/10.1128/JVI.00541-12/ASSET/E0A5ABED-4B73-4EF1-BC1C-02CACEAF561C/ASSETS/GRAPHIC/ZJV9990961710010.JPEG>
- Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O., Birnbaum, N. S., Burmester, G. R., Bykerk, V. P., Cohen, M. D., Combe, B., Costenbader, K. H., Dougados, M., Emery, P., Ferraccioli, G., Hazes, J. M. W., Hobbs, K., Huizinga, T. W. J., Kavanaugh, A., ... Hawker, G. (2010). 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and Rheumatism*, 62(9), 2569–2581. <https://doi.org/10.1002/ART.27584>
- Alonso, J., Prieto, L., & Anto, J. (1995). La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Medicina Clinica*, 104(20), 771–776.
- Alves de Souza, T. M., Fernandes-Santos, C., Araújo da Paixão de Oliveira, J., Tomé, L. C. T., Fiestas-Solórzano, V. E., Nunes, P. C. G., Guimaraes, G. M. C., Sánchez-Arcila, J. C., Paiva, I. A., de Souza, L. J., Damasco, P. V., da Silva Frutuoso, V., Heringer, M., de Oliveira-Pinto, L. M., Pinheiro, R. O., dos Santos, F. B., & Leal de Azeredo, E. (2022). Increased Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 (IDO-1) activity and inflammatory responses during

chikungunya virus infection. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 11(4), 444.
<https://doi.org/10.3390/PATHOGENS11040444>

Anna Genaro, M. S., Marchi, M. S., Perin, M. Y., Cossô, I. S., & Dezengrini Shlessarenko, R. (2020). Ferritin, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein level in chikungunya-induced chronic polyarthritis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 103(5), 2077–2082. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0066>

Aringer, M., Costenbader, K., Daikh, D., Brinks, R., Mosca, M., Ramsey-Goldman, R., Smolen, J. S., Wofsy, D., Boumpas, D. T., Kamen, D. L., Jayne, D., Cervera, R., Costedoat-Chalumeau, N., Diamond, B., Gladman, D. D., Hahn, B., Hiepe, F., Jacobsen, S., Khanna, D., ... Johnson, S. R. (2019). 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(9), 1151–1159. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214819>

Avila-Trejo, A. M., Rodríguez-Páez, L. I., Alcántara-Farfán, V., & Aguilar-Faisal, J. L. (2023). Multiple factors involved in bone damage caused by chikungunya virus infection. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(17), 13087. <https://doi.org/10.3390/IJMS241713087>

Ayala Sierra, E. F., Rojas, E. M., & Villar-centeno, L. A. (2017). *Post infectious fatigue in patients with dengue 2015-2016. [Tesis de Especialización en Medicina Interna]* [Universidad Industrial de Santander]. <https://noesis.uis.edu.co/items/c473a552-7a47-478a-b764-9053c78b437d>

- Babu, N., Mahilkar, S., Jayaram, A., Ibemgbo, S. A., Mathur, G., Shetty, U., Sudandiradas, R., Kumar, P. S., Singh, S., Pani, S. S., Mudgal, P. P., Shastri, J. S., Agarwal, S., Ratho, P. K., Mishra, B., Chattopadhyay, S., Jagadesh, A., & Sunil, S. (2023). Cytokine profile, neutralisation potential and viral replication dynamics in sera of chikungunya patients in India: a cross-sectional study. *The Lancet Regional Health - Southeast Asia*, *19*, 100269. <https://doi.org/10.1016/J.LANSEA.2023.100269>
- Bernal-Vargas, L., Riveros, F., Vinaccia, S., & Qulceno, J. (2017). Estructura factorial y consistencia interna de la Escala de Severidad de Fatiga en población colombiana con enfermedades crónicas. *Enfermería Global*, *16*(2), 37–43. <https://doi.org/https://doi.org/10.6018/eglobal.16.2.255821>
- Bullinger, M., Alonso, J., Apolone, G., Leplège, A., Sullivan, M., Wood-Dauphinee, S., Gandek, B., Wagner, A., Aaronson, N., Bech, P., Fukuhara, S., Kaasa, S., & Ware, J. E. (1998). Translating health status questionnaires and evaluating their quality: The IQOLA Project approach. *Journal of Clinical Epidemiology*, *51*(11), 913–923. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(98\)00082-1](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(98)00082-1)
- Calvo, E. P., Archila, E. D., López, Lady, & Castellanos, J. E. (2021). Reconociendo el virus del chikunguña. *Biomédica*, *41*(2), 353–373. <https://doi.org/10.7705/BIOMEDICA.5797>
- Carabali, M., Lim, J. K., Palencia, D. C., Lozano-Parra, A., Gelvez, R. M., Lee, K. S., Florez, J. P., Herrera, V. M., Kaufman, J. S., Rojas, E. M., & Villar, L. A. (2018). Burden of dengue among febrile patients at the time of chikungunya introduction in Piedecuesta, Colombia.

Tropical Medicine & International Health, 23(11), 1231–1241.
<https://doi.org/10.1111/TMI.13147>

Carrillo H, M., Martinez, M., & Ruiz, J. (2016). *Identificación de Arbovirus circulantes en una cohorte de pacientes con síndrome febril en el municipio de Villa del Rosario, Norte de Santander*. Universidad de Santander.

Carruthers, B. M., Van de Sande, M. I., De Meirleir, K. L., Klimas, N. G., Broderick, G., Mitchell, T., Staines, D., Powles, A. C. P., Speight, N., Vallings, R., Bateman, L., Baumgarten-Austrheim, B., Bell, D. S., Carlo-Stella, N., Chia, J., Darragh, A., Jo, D., Lewis, D., Light, A. R., ... Stevens, S. (2011). Myalgic encephalomyelitis: International consensus criteria. *Journal of Internal Medicine*, 270(4), 327–338. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2796.2011.02428.X>

Centers for Disease Control and Prevention. (2014). *Real Time RT-PCR for Detection of Chikungunya Virus (SOP)*. Molecular Diagnostics and Research Laboratory, Division of Vector-Borne Diseases, CDC Dengue Branch.

Chaaithanya, I. K., Muruganandam, N., Sundaram, S. G., Kawalekar, O., Sugunan, A. P., Manimunda, S. P., Ghosal, S. R., Muthumani, K., & Vijayachari, P. (2011). Role of proinflammatory cytokines and chemokines in chronic arthropathy in CHIKV infection. *Viral Immunology*, 24(4), 265–271. <https://doi.org/10.1089/vim.2010.0123>

Chang, A., Encinales, L., Porras, A., Pacheco, N., Reid, S. P., Martins, K. A. O., Pacheco, S., Bravo, E., Navarno, M., Rico Mendoza, A., Amdur, R., Kamalpathy, P., Firestein, G. S., Bethony, J. M., & Simon, G. L. (2018). Frequency of chronic joint pain following

chikungunya virus infection: A colombian cohort study. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 70(4), 578–584. <https://doi.org/10.1002/ART.40384>

Chang, A., Martins, K. A. O., Encinales, L., Reid, S. P., Acuña, M., Encinales, C., Matranga, C. B., Pacheco, N., Cure, C., Shukla, B., Ruiz Arteta, T., Amdur, R., Cazares, L. H., Gregory, M., Ward, M. D., Porras, A., Rico Mendoza, A., Dong, L., Kenny, T., ... Firestein, G. S. (2018). Chikungunya arthritis mechanisms in the Americas: A cross-sectional analysis of chikungunya arthritis patients twenty-two months after infection demonstrating no detectable viral persistence in synovial fluid. *Arthritis and Rheumatology*, 70(4), 585–593. <https://doi.org/10.1002/art.40383>

Chang, A., Tritsch, S., Reid, St., Martins, K., Encinales, L., Pacheco, N., Amdur, R., Porras-Ramirez, A., Rico-Mendoza, A., Li, G., Peng, J., Firestein, G., Simon, G., & Bethony, J. (2018). The cytokine profile in acute chikungunya infection is predictive of chronic arthritis 20 months post infection. *Diseases*, 6(4), 95. <https://doi.org/10.3390/diseases6040095>

Chattopadhyaya, D., Verghese, A., & Broor, S. (2017). The pro-inflammatory markers and cytokine profile in acute chikungunya virus infections in a rural community from north India. *Journal of Communicable Diseases*, 49(3), 67–72. <https://doi.org/10.24321/0019.5138.201725>

Chen, W., Foo, S. S., Sims, N. A., Herrero, L. J., Walsh, N. C., & Mahalingam, S. (2015). Arthritogenic alphaviruses: New insights into arthritis and bone pathology. *Trends in Microbiology*, 23(1), 35–43. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2014.09.005>

- Chirathaworn, C., Poovorawan, Y., Lertmaharit, S., & Wuttirattanakowit, N. (2013). Cytokine levels in patients with chikungunya virus infection. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 6(8), 631–634. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(13\)60108-X](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(13)60108-X)
- Chopra, A., Anuradha, V., Ghorpade, R., & Saluja, M. (2012). Acute chikungunya and persistent musculoskeletal pain following the 2006 Indian epidemic: A 2-year prospective rural community study. *Epidemiology and Infection*, 140, 842–850. <https://doi.org/10.1017/S0950268811001300>
- Chow, A., Her, Z., Ong, E. K. S., Chen, J. M., Dimatatac, F., Kwek, D. J. C., Barkham, T., Yang, H., Rénia, L., Leo, Y. S., & Ng, L. F. P. (2011). Persistent arthralgia induced by chikungunya virus infection is associated with interleukin-6 and granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *Journal of Infectious Diseases*, 203(2), 149–157. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiq042>
- Churchman, S. M., & Ponchel, F. (2008). Interleukin-7 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 47(6), 753–759. <https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KEN053>
- Constant, L. E. C., Rajsfus, B. F., Carneiro, P. H., Sisnande, T., Mohana-Borges, R., & Allonso, D. (2021). Overview on chikungunya virus infection: From epidemiology to state-of-the-art experimental models. *Frontiers in Microbiology*, 12, 2873. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2021.744164/BIBTEX>
- Consuegra-Rodríguez, M. P., Hidalgo-Zambrano, D. M., Vásquez-Serna, H., Jimenez-Canizales, C. E., Parra-Valencia, E., & Rodriguez-Morales, A. J. (2018). Post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism: Follow-up of cases after 1 year of infection in Tolima, Colombia.

Travel Medicine and Infectious Disease, 21, 62–68.
<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2017.11.013>

Cook, L. E., Locke, M. C., Young, A. R., Monte, K., Hedberg, M. L., Shimak, R. M., Sheehan, K. C. F., Veis, D. J., Diamond, M. S., & Lenschow, D. J. (2019). Distinct Roles of Interferon Alpha and Beta in Controlling Chikungunya Virus Replication and Modulating Neutrophil-Mediated Inflammation. *Journal of Virology*, 94(1). <https://doi.org/10.1128/JVI.00841-19/ASSET/96367EE6-B08C-49C4-9D35-12C0C4113196/ASSETS/GRAPHIC/JVI.00841-19-F0007.JPEG>

Couderc, T., Chrétien, F., Schilte, C., Disson, O., Brigitte, M., Guivel-Benhassine, F., Touret, Y., Barau, G., Cayet, N., Schuffenecker, I., Desprès, P., Arenzana-Seisdedos, F., Michault, A., Albert, M. L., & Lecuit, M. (2008). A mouse model for Chikungunya: young age and inefficient type-I interferon signaling are risk factors for severe disease. *PLoS Pathogens*, 4(2). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.0040029>

Couturier, E., Guillemin, F., Mura, M., Léon, L., Virion, J. M., Letort, M. J., De Valk, H., Simon, F., & Vaillant, V. (2012). Impaired quality of life after chikungunya virus infection: A 2-year follow-up study. *Rheumatology (United Kingdom)*, 51(7), 1315–1322.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes015>

Cucunubá, Z. M., Rodríguez-Barraquer, I., Montoya, M. C. M., Trujillo Correa, A., Camacho, E., Estupiñan, M. I., Lozano, A., Gelvez, R. M., Herrera, V. M., & Villar, L. Á. (2018). Characterization of population exposure (seroprevalence) to arboviruses after recent

outbreaks in Colombia: Dengue, Chikungunya and Zika. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 99(4), 296–296.

Dacre, J. (2019). The GALS screen: The rapid rheumatological exam. *Medical Journal of Australia*, 210(9), 396-397.e1. <https://doi.org/10.5694/MJA2.50169>

de Brito, M. S. A. G., de Marchi, M. S., Perin, M. Y., Cósso, I. da S., Bumlai, R. U. M., Júnior, W. V. da S., Prado, A. Y. M., da Cruz, T. C. D., Avila, E. T. P., Damazo, A. S., & Slhessarenko, R. D. (2023). Inflammation, fibrosis and E1 glycoprotein persistence in joint tissue of patients with post-Chikungunya chronic articular disease. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 56, e0278-2023. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0278-2023>

de Souza, W. M., Ribeiro, G. S., S de Lima, S. T., de Jesus, R., R Moreira, F. R., Whittaker, C., Anice Sallum, M. M., F Carrington, C. V, Sabino, E. C., Kitron, U., Faria, N. R., Weaver, S. C., Gonçalo Moniz, I., & Oswaldo Cruz, F. (2024). Chikungunya: A decade of burden in the Americas. *The Lancet Regional Health - Americas*, 30, 100673. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100673>

Departamento Administrativo Nacional y Estadística - DANE. (2018, March 2). *Encuesta de Cultura Política - ECP - 2015. Microdatos*. <https://microdatos.dane.gov.co/index.php/catalog/406>

Díaz, J. A., Dávila, F. A., Quintana López, G., & Brown, P. (2017). Evaluación de la fiabilidad del SF-36 en pacientes colombianos con artritis reumatoide. *Rehabilitacion*, 51(2), 79–85. <https://doi.org/10.1016/j.rh.2016.10.006>

- Ding, X., Li, S., & Zhu, L. (2021). Potential effects of HMGB1 on viral replication and virus infection-induced inflammatory responses: A promising therapeutic target for virus infection-induced inflammatory diseases. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, *62*, 54–61. <https://doi.org/10.1016/J.CYTOGFR.2021.08.003>
- Dupuis-Maguiraga, L., Noret, M., Brun, S., Le Grand, R., Gras, G., & Roques, P. (2012). Chikungunya disease: Infection-associated markers from the acute to the chronic phase of arbovirus-induced arthralgia. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, *6*(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001446>
- Dutta, S. K., & Tripathi, A. (2017). Association of toll-like receptor polymorphisms with susceptibility to chikungunya virus infection. *Virology*, *511*, 207–213. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2017.08.009>
- Duvignaud, A., Fianu, A., Bertolotti, A., Jaubert, J., Michault, A., Poubeau, P., Fred, A., Méchain, M., Gaüzère, B. A., Favier, F., Malvy, D., & Gérardin, P. (2018). Rheumatism and chronic fatigue, the two facets of post-chikungunya disease: The TELECHIK cohort study on Reunion island. *Epidemiology and Infection*, *146*(5), 633–641. <https://doi.org/10.1017/S0950268818000031>
- Edington, F., Varjão, D., & Melo, P. (2018). Incidence of articular pain and arthritis after chikungunya fever in the Americas: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Joint Bone Spine*, *85*(6), 669–678. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.03.019>

- Elsinga, J., Gerstenbluth, I., Van Der Ploeg, S., Halabi, Y., Lourents, N. T., Burgerhof, J. G., Van Der Veen, H. T., Bailey, A., Grobusch, M. P., & Tami, A. (2017). Long-term chikungunya sequelae in Curaçao: Burden, determinants, and a novel classification tool. *Journal of Infectious Diseases*, *216*(5), 573–581. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix312>
- Estupiñán Cardenas, M. I., Rodriguez-Barraquer, I., Gélvez, R. M., Herrera, V., Lozano, A., Vanhomwegen, J., Salje, H., Manuguerra, J.-C., Cummings, D. A., Miranda, M. C., & Villar Centeno, L. A. (2018). Endemicity and emergence of arboviruses in Piedecuesta, Colombia. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, *99*(4_Suppl), 512–512.
- Felipe, V. L. J., Paula A, V., & Silvio, U. I. (2020). Chikungunya virus infection induces differential inflammatory and antiviral responses in human monocytes and monocyte-derived macrophages. *Acta Tropica*, *211*. <https://doi.org/10.1016/J.ACTATROPICA.2020.105619>
- Ferreira, A. S., Baldoni, N. R., Cardoso, C. S., & Oliveira, C. D. L. (2021). Biomarkers of severity and chronification in chikungunya fever: a systematic review and meta-analysis. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, *63*, e16. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202163016>
- Fourie, E., & Morrison, J. (1979). Rheumatoid arthritic syndrome after chikungunya fever. *S Afr Med J.*, *56*(4), 130–132.
- Fujita, Y., Asano, T., Matsuoka, N., Temmoku, J., Sato, S., Matsumoto, H., Furuya, M. Y., Suzuki, E., Watanabe, H., Kawakami, A., & Migita, K. (2020). Differential regulation and correlation between galectin-9 and anti-CCP antibody (ACPA) in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis*

Research and Therapy, 22(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/S13075-020-02158-3/FIGURES/6>

Fukuda, K., Straus, S. E., Hickie, I., Sharpe, M. C., Dobbins, J. G., Komaroff, A., Schluenderberg, A., Jones, J. F., Lloyd, A. R., Wessely, S., Gantz, N. M., Holmes, G. P., Buchwald, D., Abbey, S., Rest, J., Levy, J. A., Jolson, H., Peterson, D. L., Vercoulen, J., ... Reeves, W. C. (1994). The chronic fatigue syndrome - A comprehensive approach to its definition and study. *Annals of Internal Medicine*, 121(12), 953–959.

Gardner, J., Anraku, I., Le, T. T., Larcher, T., Major, L., Roques, P., Schroder, W. A., Higgs, S., & Suhrbier, A. (2010). Chikungunya virus arthritis in adult wild-type mice. *Journal of Virology*, 84(16), 8021–8032. <https://doi.org/10.1128/JVI.02603-09>

Gérardin, P., Fianu, A., Malvy, D., Mussard, C., Boussaïd, K., Rollot, O., Michault, A., Gaüzere, B. A., Bréart, G., & Favier, F. (2011). Perceived morbidity and community burden after a Chikungunya outbreak: The TELECHIK survey, a population-based cohort study. *BMC Medicine*, 9(5). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-5>

Gérardin, P., Fianu, A., Michault, A., Mussard, C., Boussaïd, K., Rollot, O., Grivard, P., Kassab, S., Bouquillard, E., Borgherini, G., Gaüzère, B. A., Malvy, D., Bréart, G., & Favier, F. (2013). Predictors of chikungunya rheumatism: A prognostic survey ancillary to the TELECHIK cohort study. *Arthritis Research and Therapy*, 15(1), R9. <https://doi.org/10.1186/ar4137>

Gérardin, P., Guernier, V., Perrau, J., Fianu, A., Le Roux, K., Grivard, P., Michault, A., de Lamballerie, X., Flahault, A., & Favier, F. (2008). Estimating chikungunya prevalence in La

Réunion Island outbreak by serosurveys: Two methods for two critical times of the epidemic. *BMC Infectious Diseases*, 8, 99. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-99>

Gualberto Cavalcanti, N., Melo Vilar, K., Branco Pinto Duarte, A. L., Barreto de Melo Rêgo, M. J., Pereira, M. C., da Rocha Pitta, I., Diniz Lopes Marques, C., & Galdino da Rocha Pitta, M. (2020). Increased serum levels of galectin-9 in patients with chikungunya fever. *Virus Research*, 286, 198062. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198062>

Gualberto Cavalcanti, N., Melo Vilar, K., Branco Pinto Duarte, A. L., Jesus Barreto de Melo Rêgo, M., Cristiny Pereira, M., da Rocha Pitta, I., Diniz Lopes Marques, C., & Galdino da Rocha Pitta, M. (2019). IL-27 in patients with chikungunya fever: A possible chronicity biomarker? *Acta Tropica*, 196, 48–51. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.05.005>

Guillot, X., Ribera, A., & Gasque, P. (2020). Chikungunya-induced arthritis in Reunion Island: A long-term observational follow-up study showing frequently persistent joint symptoms, some cases of persistent chikungunya immunoglobulin M positivity, and no anticyclic citrullinated peptide seroconversion after 13 years. *The Journal of Infectious Diseases*®, 222, 1740–1744. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa261>

Halls, S., Sinnathurai, P., Hewlett, S., Mackie, S. L., March, L., Bartlett, S. J., Bingham, C. O., Alten, R., Campbell, I., Hill, C. L., Holt, R. J., Hughes, R., Kirwan, J. R., Leong, A. L., Leung, Y. Y., Lyddiatt, A., Neill, L., & Orbai, A. M. (2017). Stiffness is the cardinal symptom of inflammatory musculoskeletal diseases, yet still variably measured: Report from the OMERACT 2016 stiffness special interest group. *The Journal of Rheumatology*, 44(12), 1904–1910. <https://doi.org/10.3899/JRHEUM.161073>

- Henderson Sousa, F., Ghaisani Komarudin, A., Findlay-Greene, F., Bowolaksono, A., Sasmono, R. T., Stevens, C., & Barlow, P. G. (2023). Evolution and immunopathology of chikungunya virus informs therapeutic development. *Disease Models & Mechanisms*, 16(4). <https://doi.org/10.1242/DMM.049804>
- Hoarau, J. J., Jaffar Bandjee, M. C., Krejbich Trotot, P., Das, T., Li-Pat-Yuen, G., Dassa, B., Denizot, M., Guichard, E., Ribera, A., Henni, T., Tallet, F., Moiton, M. P., Gauzere, B. A., Bruniquet, S., Jaffar Bandjee, Z., Morbidelli, P., Martigny, G., Jolivet, M., Gay, F., ... Gasque, P. (2010). Persistent chronic inflammation and infection by chikungunya arthritogenic alphavirus in spite of a robust host immune response. *The Journal of Immunology*, 184(10), 5914–5927. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900255>
- Horcada, M. L., Díaz-Calderón, C., & Garrido, L. (2014). Fiebre chikungunya. Manifestaciones reumáticas de una infección emergente en Europa. *Reumatología Clínica*, 11(3), 131–192. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2014.07.005>
- Jones, S. A., Takeuchi, T., Aletaha, D., Smolen, J., Choy, E. H., & McInnes, I. (2018). Interleukin 6: The biology behind the therapy. *Considerations in Medicine*, 2(1), 2–6. <https://doi.org/10.1136/CONMED-2018-000005>
- Kam, Y. W., Simarmata, D., Chow, A., Her, Z., Teng, T. S., Ong, E. K. S., Rénia, L., Leo, Y. S., & Ng, L. F. P. (2012). Early appearance of neutralizing immunoglobulin G3 antibodies is associated with chikungunya virus clearance and long-term clinical protection. *Journal of Infectious Diseases*, 205(7), 1147–1154. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis033>

- Kashyap, R. S., Morey, S., Bhullar, S., Baheti, N., Chandak, N., Purohit, H., Taori, G., & Daginawala, H. (2014). Determination of toll-like receptor-induced cytokine profiles in the blood and cerebrospinal fluid of chikungunya patients. *NeuroImmunoModulation*, 21(6), 338–346. <https://doi.org/10.1159/000358240>
- Katz, B. Z., Collin, S. M., Murphy, G., Moss-Morris, R., Wyller, V. B., Wensaas, K.-A., Hautvast, J. L. A., Bleeker-Rovers, C. P., Vollmer-Conna, U., Buchwald, D., Taylor, R., Little, P., Crawley, E., White, P. D., & Lloyd, A. (2018). The international collaborative on fatigue following infection (COFFI). *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*, 6(2), 106–121. <https://doi.org/10.1080/21641846.2018.1426086>
- Kelvin, A. A., Banner, D., Silvi, G., Moro, M. L., Spataro, N., Gaibani, P., Cavrini, F., Pierro, A., Rossini, G., Cameron, M. J., Bermejo-Martin, J. F., Paquette, S. G., Xu, L., Danesh, A., Farooqui, A., Borghetto, I., Kelvin, D. J., Sambri, V., & Rubino, S. (2011). Inflammatory cytokine expression is associated with chikungunya virus resolution and symptom severity. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001279>
- Krishnan, S. M., Mahalingam, J., Sabarimurugan, S., Muthu, T., Venkidasamy, B., Krishnasamy, K., Sharma, A., & Ramalingam, S. (2021). Comparison of cytokine expression profile in chikungunya and dengue co-infected and mono-infected patients' samples. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 10(2). <https://doi.org/10.3390/pathogens10020166>
- Krupp, L. B., Larocca, N. G., Muir Nash, J., & Steinberg, A. D. (1989). The Fatigue Severity Scale: Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of Neurology*. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>

- Kucharz, E. J., & Cebula-Byrska, I. (2012). Chikungunya fever. *European Journal of Internal Medicine*, 23(4), 325–329. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.01.009>
- Labadie, K., Larcher, T., Joubert, C., Mannioui, A., Delache, B., Brochard, P., Guigand, L., Dubreil, L., Lebon, P., Verrier, B., De Lamballerie, X., Suhrbier, A., Cherel, Y., Grand, R. Le, & Roques, P. (2010). Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages. *Journal of Clinical Investigation*. <https://doi.org/10.1172/JCI40104>
- Laiton-Donato, K., Usme-Ciro, J. A., Rico, A., Pardo, L., Martínez, C., Salas, D., Ardila, S., & Páez, A. (2015). Análisis filogenético del virus del chikungunya en Colombia: Evidencia de selección purificadora en el gen E1. *Biomédica*. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i0.2990>
- Lee, N., Wong, C. K., Lam, W. Y., Wong, A., Lim, W., Lam, C. W. K., Cockram, C. S., Sung, J. J. Y., Chan, P. K. S., & Tang, J. W. (2006). Chikungunya fever, Hong Kong. *Emerging Infectious Diseases*, 12(11), 1790–1792. <https://doi.org/10.3201/eid1211.060574>
- Locke, M. C., Fox, L. E., Dunlap, B. F., Young, A. R., Monte, K., & Lenschow, D. J. (2022). Interferon Alpha, but Not Interferon Beta, Acts Early To Control Chronic Chikungunya Virus Pathogenesis. *Journal of Virology*, 96(1). <https://doi.org/10.1128/JVI.01143-21/ASSET/7F8CE2F2-B65A-40CF-80B2-1EF1CD031CCA/ASSETS/IMAGES/LARGE/JVI.01143-21-F005.JPG>
- Lohachanakul, J., Phuklia, W., Thannagith, M., Thonsakulprasert, T., & Ubol, S. (2012). High concentrations of circulating interleukin-6 and monocyte chemotactic protein-1 with low

concentrations of interleukin-8 were associated with severe chikungunya fever during the 2009-2010 outbreak in Thailand. *Microbiology and Immunology*, 56(2), 134–138. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2011.0417.x>

Londoño, J., Peláez Ballestas, I., Cuervo, F., Angarita, I., Giraldo, R., Rueda, J. C., Ballesteros, J. G., Baquero, R., Forero, E., Cardiel, M., Saldarriaga, E., Vásquez, A., Arias, S., Valero, L., González, C., Ramírez, J., Toro, C., & Santos, A. M. (2018). Prevalencia de la enfermedad reumática en Colombia, según estrategia COPCORD-Asociación Colombiana de Reumatología. Estudio de prevalencia de enfermedad reumática en población colombiana mayor de 18 años. *Revista Colombiana de Reumatología*, 25(4), 245–256. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.08.003>

López Rodríguez, M. A. (2018). *Evaluación de las manifestaciones reumatológicas y las alteraciones paraclínicas luego de dos años de la presentación de la infección por virus de chikungunya en un brote en el municipio de Capitanejo, Santander. [Tesis de Especialización en Medicina Interna]*. Universidad Industrial de Santander.

Lozano-Parra, A., Herrera, V., Calderón, C., Badillo, R., Gélvez Ramírez, R. M., Estupiñán Cárdenas, M. I., Lozano Jiménez, J. F., Villar, L. Á., & Rojas Garrido, E. M. (2024). Chronic Rheumatologic Disease in Chikungunya Virus Fever: Results from a Cohort Study Conducted in Piedecuesta, Colombia. *Tropical Medicine and Infectious Disease 2024*, Vol. 9, Page 247, 9(10), 247. <https://doi.org/10.3390/TROPICALMED9100247>

- Lozano-Parra, A., Herrera, V. M., Estupiñán, M. I., Gélvez, R. M., & Villar, L. (2020). *Symptomatic chikungunya disease and its relationship with IgG antibodies [Resumen]. Abstract Book PanDengue 2020.*
- Lugo Agudelo, L., García García, H., Gómez, C., Lugo A, L. H., García E, H. I., & Gómez R, C. (2006). Confiabilidad del cuestionario de calidad de vida en salud SF-36 en Medellín, Colombia. *Facultad Nacional de Salud Pública, 24(2), 7.*
- Lum, F. M., & Ng, L. F. P. (2015). Cellular and molecular mechanisms of chikungunya pathogenesis. *Antiviral Research, 120, 165–174.*
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.06.009>
- Manimunda, S. P., Vijayachari, P., Uppoor, R., Sugunan, A. P., Singh, S. S., Rai, S. K., Sudeep, A. B., Muruganandam, N., Chaitanya, I. K., & Guruprasad, D. R. (2010). Clinical progression of chikungunya fever during acute and chronic arthritic stages and the changes in joint morphology as revealed by imaging. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 104(6), 392–399.* <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2010.01.011>
- Marimoutou, C., Ferraro, J., Javelle, E., Deparis, X., & Simon, F. (2015). Chikungunya infection: Self-reported rheumatic morbidity and impaired quality of life persist 6 years later. *Clinical Microbiology and Infection, 21(7), 688–693.* <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.02.024>
- Marimoutou, C., Vivier, E., Oliver, M., Boutin, J. P., & Simon, F. (2012). Morbidity and impaired quality of life 30 months after chikungunya infection: Comparative cohort of infected and uninfected french military policemen in reunion island. *Medicine (United States), 91(4), 212–219.* <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e318260b604>

- Martínez Fernández, L., & Torrado Navarro, Y. P. (2015). Fiebre Chikungunya. *Revista Cubana de Medicina*, 54(1), 74–96. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232015000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Maruish, M. E. (Ed.). (2011). *User's manual for the sf-36v2 health survey*. (3rd ed.). Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated.
- Maska, L., Anderson, J., & Michaud, K. (2011). Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis: Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment Questionnaire II (HAQ-II), Improved Health Assessment Questionnaire (Improved HAQ), and Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL). *Arthritis Care and Research*, 63(SUPPL. 11). <https://doi.org/10.1002/ACR.20620>
- Matsushima, K., Yang, D., & Oppenheim, J. J. (2022). Interleukin-8: An evolving chemokine. *Cytokine*, 153, 155828. <https://doi.org/10.1016/J.CYTO.2022.155828>
- Mattar, S., Miranda, J., Pinzon, H., Tique, V., Bolaños, A., Aponte, J., Arrieta, G., Gonzalez, M., Barrios, K., Contreras, H., Alvarez, J., & Aleman, A. (2015). Outbreak of chikungunya virus in the north caribbean area of Colombia: Clinical presentation and phylogenetic analysis. *Journal of Infection in Developing Countries*. <https://doi.org/10.3855/jidc.6670>
- McHorney, C., Ware, J. J., & Raczek, AE. (1993). The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Medical Care*, 31(3), 247–263.

- Medina-Cintron, N., Martinez, I., Perez-Rios, N., Berrios-Lopez, Y., & Vila, L. M. (2021). Clinical manifestations and outcomes in disease-modifying antirheumatic drug-naive adult patients with chronic chikungunya arthritis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, *104*(5), 1741. <https://doi.org/10.4269/AJTMH.20-1573>
- Mehta, R., Gerardin, P., de Brito, C. A. A., Soares, C. N., Ferreira, M. L. B., & Solomon, T. (2018). The neurological complications of chikungunya virus: A systematic review. *Reviews in Medical Virology*, *28*(3). <https://doi.org/10.1002/rmv.1978>
- Michlmayr, D., Pak, T. R., Rahman, A. H., Amir, E. D., Kim, E., Kim-Schulze, S., Suprun, M., Stewart, M. G., Thomas, G. P., Balmaseda, A., Wang, L., Zhu, J., Suárez-Fariñas, M., Wolinsky, S. M., Kasarskis, A., & Harris, E. (2018). Comprehensive innate immune profiling of chikungunya virus infection in pediatric cases. *Molecular Systems Biology*, *14*(8), e7862. <https://doi.org/10.15252/msb.20177862>
- Ministerio de Salud y Protección Social. (2016). *Rutas integrales de atención en salud (RIAS)*. <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/rutas-integrales-de-atencion-en-salud.aspx>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., Altman, D., Antes, G., Atkins, D., Barbour, V., Barrowman, N., Berlin, J. A., Clark, J., Clarke, M., Cook, D., D'Amico, R., Deeks, J. J., Devereaux, P. J., Dickersin, K., Egger, M., Ernst, E., ... Tugwell, P. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement (Chinese edition). In *Journal of Chinese Integrative Medicine*. <https://doi.org/10.3736/jcim20090918>
- Moro, M. L., Grilli, E., Corvetta, A., Silvi, G., Angelini, R., Mascella, F., Misericocchi, F., Sambo, P., Finarelli, A. C., Sambri, V., Gagliotti, C., Massimiliani, E., Mattivi, A., Pierro, A. M.,

- Macini, P., Angelini, P., Bevilacqua, L., Bianco, C., Ghiselli, F., ... Bossio, N. (2012). Long-term chikungunya infection clinical manifestations after an outbreak in Italy: A prognostic cohort study. *Journal of Infection*, *65*(2), 165–172. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.04.005>
- Morrow, D. a., & De Lemos, J. a. (2007). Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation*, *115*(8), 949–952. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.683110>
- Murillo-Zamora, E., Mendoza-Cano, O., Trujillo-Hernández, B., Guzmán-Esquivel, J., Higareda-Almaraz, E., Higareda-Almaraz, M. A., Sánchez-Piña, R. A., & Lugo-Radillo, A. (2018). Persistent Arthralgia and Related Risks Factors: A Cohort Study at 12 Months from Laboratory-Confirmed Chikungunya Infection. *Archives of Medical Research*, *49*, 65–73. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2018.04.008>
- National Institutes of Health (US). (2021). BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. In *BEST (Biomarkers , EndpointS , and other Tools) Resource*. Food and Drug Administration (US). <https://health.uconn.edu/pepper-center/wp-content/uploads/sites/272/2023/12/BEST-Biomarkers-EndpointS-and-other-Tools-Resource.pdf>
- Nayak, K., Jain, V., Kaur, M., Khan, N., Gottimukkala, K., Aggarwal, C., Sagar, R., Gupta, S., Rai, R. C., Dixit, K., Islamuddin, M., Khan, W. H., Verma, A., Maheshwari, D., Chawla, Y. M., Reddy, E. S., Panda, H., Sharma, P., Bhatnagar, P., ... Murali-Krishna, K. (2020). Antibody response patterns in chikungunya febrile phase predict protection versus progression to chronic arthritis. *JCI Insight*, *5*(7). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.130509>

- Ng, L. F. P., Chow, A., Sun, Y. J., Kwek, D. J. C., Lim, P. L., Dimatatac, F., Ng, L. C., Ooi, E. E., Chao, K. H., Her, Z., Kourilsky, P., & Leo, Y. S. (2009). IL-1 β , IL-6, and RANTES as biomarkers of chikungunya severity. *PLoS ONE*, 4(1), e4261. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004261>
- Nguyen, L. T., Sharma, A. R., Chakraborty, C., Saibaba, B., Ahn, M. E., & Lee, S. S. (2017). Review of prospects of biological fluid biomarkers in osteoarthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3), e601. <https://doi.org/10.3390/ijms18030601>
- Ninla-Aesong, P., Mitarnun, W., & Noipha, K. (2019). Proinflammatory cytokines and chemokines as biomarkers of persistent arthralgia and severe disease after chikungunya virus infection: A 5-year follow-up study in southern Thailand. *Viral Immunology*, 32(10), 1–11. <https://doi.org/10.1089/vim.2019.0064>
- NovaTec Immunodiagnostica GMBH. (2017). *NovaLisa Chikungunya Virus IgG capture ELISA kit. Performance Characteristics*.
- NovaTec Immunodiagnostica GmbH. (2017). *NovaLisa Chikungunya Virus IgM μ -capture ELISA kit. Performance Characteristics*.
- Olivia, L. W., Obanda, V., Bucht, G., Mosomtai, G., Otieno, V., Ahlm, C., & Evander, M. (2015). Global emergence of Alphaviruses that cause arthritis in humans. *Infection Ecology & Epidemiology*, 5(1). <https://doi.org/10.3402/IEE.V5.29853>
- Padilla, J. C., Rojas, D. P., & Sáenz-Gómez, R. (2012). Dengue en Colombia. Epidemiología de la reemergencia a la hiperendemia. In *LOS AUTORES* (Primera ed, Issue 1).

- Pan American Health Organization. (2011). *Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus chikungunya en las Américas*. <https://www.paho.org/es/documentos/preparacion-respuesta-ante-eventual-introduccion-virus-chikungunya-americas>
- Pan American Health Organization. (2024). *Chikungunya cases. Data - Weekly Report*. <https://www3.paho.org/data/index.php/en/mnu-topics/chikv-en/550-chikv-weekly-en.html>
- Pan American Health Organization / World Health Organization. (2023). *Epidemiological Alert: Increase in cases and deaths from chikungunya in the Region of the Americas. 8 March 2023, Washington, D.C: PAHO/WHO*. <https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-alert-increase-cases-and-deaths-chikungunya-region-americas>
- Paredes, J., Zabaleta, J., Garai, J., Ji, P., Imtiaz, S., Spagnardi, M., Alvarado, J., Li, L., Akadri, M., Barrera, K., Munoz-Sagastibelza, M., Gupta, R., Alshal, M., Agaronov, M., Talus, H., Wang, X., Carethers, J. M., Williams, J. L., & Martello, L. A. (2020). Immune-related gene expression and cytokine secretion is reduced among African American colon cancer patients. *Frontiers in Oncology*, *10*, 1498. <https://doi.org/10.3389/FONC.2020.01498/BIBTEX>
- Phuklia, W., Kasisith, J., Modhiran, N., Rodpai, E., Thannagith, M., Thongsakulprasert, T., Smith, D. R., & Ubol, S. (2013). Osteoclastogenesis induced by CHIKV-infected fibroblast-like synoviocytes: a possible interplay between synoviocytes and monocytes/macrophages in CHIKV-induced arthralgia/arthritis. *Virus Research*, *177*(2), 179–188. <https://doi.org/10.1016/J.VIRUSRES.2013.08.011>
- Poo, Y. S., Rudd, P. A., Gardner, J., Wilson, J. A. C., Larcher, T., Colle, M. A., Le, T. T., Nakaya, H. I., Warrilow, D., Allcock, R., Bielefeldt-Ohmann, H., Schroder, W. A., Khromykh, A. A.,

- Lopez, J. A., & Suhrbier, A. (2014). Multiple Immune Factors Are Involved in Controlling Acute and Chronic Chikungunya Virus Infection. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003354>
- Ramachandran, V., Malaisamy, M., Ponnaiah, M., Kaliaperuaml, K., Vadivoo, S., & Gupte, M. D. (2012). Impact of chikungunya on health related quality of life Chennai, South India. *PLoS ONE*, 7(12), e51519. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051519>
- Reddy, V., Mani, R. S., Desai, A., & Ravi, V. (2014). Correlation of plasma viral loads and presence of chikungunya IgM antibodies with cytokine/ chemokine levels during acute chikungunya virus infection. *Journal of Medical Virology*, 86(8), 1393–1401. <https://doi.org/10.1002/jmv.23875>
- Renault, P., Solet, J. L., Sissoko, D., Balleydier, E., Larrieu, S., Filleul, L., Lassalle, C., Thiria, J., Rachou, E., De Valk, H., Ilef, D., Ledrans, M., Quatresous, I., Quenel, P., & Pierre, V. (2007). A major epidemic of chikungunya virus infection on Réunion Island, France, 2005-2006. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*.
- Restrepo, B. N., Marín, K., Romero, P., Arboleda, M., Muñoz, A. L., Bosch, I., Vásquez-Serna, H., & Torres, O. A. (2022). Role of cytokines, chemokines, C3a, and mannose-binding lectin in the evolution of the chikungunya infection. *American Journal of Clinical and Experimental Immunology*, 11(3), 51.
- Richman, D., Whitley, R., & Hayden, F. (2009). Clinical Virology. In *American Society for Microbiology* (Thrid).

- Riel, P. L. C. M. van., Gestel, A. M. van., & Scott, D. L. (2000). *Eular handbook of clinical assessments in rheumatoid arthritis*.
- Roberts, H. C., Denison, H. J., Martin, H. J., Patel, H. P., Syddall, H., Cooper, C., & Sayer, A. A. (2011). *A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: Towards a standardised approach*. <https://doi.org/10.1093/ageing/afr051>
- Rocha, D. C. P., Souza, T. M. A., Nunes, P. C. G., Mohana-Borges, R., Paes, M. V., Guimarães, G. M. C., Arcila, J. C. S., Paiva, I. A., Azeredo, E. L. de, Damasco, P. V., de Souza, L. J., dos Santos, F. B., & Allonso, D. (2022). Increased circulating levels of high mobility group box 1 (HMGB1) in acute-phase chikungunya virus infection: Potential disease biomarker. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 146. <https://doi.org/10.1016/J.JCV.2021.105054>
- Rodríguez-Morales, A. J., Gil-Restrepo, A. F., Ramírez-Jaramillo, V., Montoya-Arias, C. P., Acevedo-Mendoza, W. F., Bedoya-Arias, J. E., Chica-Quintero, L. A., Murillo-García, D. R., García-Robledo, J. E., Castrillón-Spitia, J. D., Londoño, J. J., Bedoya-Rendón, H. D., Cárdenas-Pérez, J. de J., Cardona-Ospina, J. A., & Lagos-Grisales, G. J. (2016). Post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism: results from a retrospective follow-up study of 283 adult and child cases in La Virginia, Risaralda, Colombia. *F1000Research*. <https://doi.org/10.12688/f1000research.8235.2>
- Rodríguez-Morales, A. J., Mejía-Bernal, Y. V., Meneses-Quintero, O. M., & Gutiérrez-Segura, J. C. (2017). Chronic depression and post-chikungunya rheumatological diseases: Is the IL-

8/CXCL8 another associated mediator? *Travel Medicine and Infectious Disease*, 18, 77–78.

<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2017.07.009>

Rodríguez-Morales, A. J., Villamil-Gomez, W., Merlano-Espinosa, M., & Simone-Kleber, L. (2016). Post-chikungunya chronic arthralgia: A first retrospective follow-up study of 39 cases in Colombia. *Clinical Rheumatology*, 35(3), 831–832. <https://doi.org/10.1007/S10067-015-3041-8/FIGURES/1>

Rojas, E. M. et al. (2015). Chikungunya rheumatism during the subacute phase of the disease and its correlation with Ig G antibodies: Findings from an outbreak in Colombia. *Abstract Book 64th Annual Meeting. ASTMH.*, 520. <https://www.astmh.org/ASTMH/media/Documents/ASTMH-2015-Abstract-Book-Final.pdf>

Rudwaleit, M., Van Der Heijde, D., Landewé, R., Akkoc, N., Brandt, J., Chou, C. T., Dougados, M., Huang, F., Gu, J., Kirazli, Y., Van Den Bosch, F., Olivieri, I., Roussou, E., Scarpato, S., Sørensen, I. J., Valle-Oñate, R., Weber, U., Wei, J., & Sieper, J. (2011). The assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(1), 25–31. <https://doi.org/10.1136/ARD.2010.133645>

Russo, R. C., Garcia, C. C., Teixeira, M. M., & Amaral, F. A. (2014). The CXCL8/IL-8 chemokine family and its receptors in inflammatory diseases. *Expert Review of Clinical Immunology*, 10(5), 593–619. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.894886>

Sánchez-Arcila, J. C., Badolato-Correa, J., de Souza, T. M. A., Paiva, I. A., Barbosa, L. S., Nunes, P. C. G., Lima, M. da R. Q., Dos Santos, F. B., Damasco, P. V., da Cunha, R. V., Azeredo,

- E. L. de, & de Oliveira-Pinto, L. M. (2020). Clinical, virological, and immunological profiles of DENV, ZIKV, and/or CHIKV-infected Brazilian patients. *Intervirology*, 63(1–6), 33–45. <https://doi.org/10.1159/000510223>
- Schilte, C., Staikovskiy, F., Couderc, T., Madec, Y., Carpentier, F., Kassab, S., Albert, M. L., Lecuit, M., & Michault, A. (2013). Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: A 36-month prospective longitudinal study. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7(3), e2137. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002137>
- Schmidt, C., & Schnierle, B. S. (2022). Chikungunya Vaccine Candidates: Current Landscape and Future Prospects. *Drug Design, Development and Therapy*, 16, 3663–3673. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S366112>,
- Schwartz, O., & Albert, M. L. (2010). Biology and pathogenesis of chikungunya virus. *Nature Reviews Microbiology* 2010 8:7, 8(7), 491–500. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2368>
- Segura-Charry, J. S., Parada-Martinez, M. A., Segura-Puello, H. R., Muñoz-Forero, D. M., Nieto-Mosquera, D. L., Villamil-Ballesteros, A. C., & Cortés-Muñoz, A. J. (2021). Musculoskeletal disorders due to chikungunya virus: A real experience in a rheumatology department in Neiva, Huila. *Reumatologia Clinica*, 17(8), 456–460. <https://doi.org/10.1016/J.REUMAE.2020.04.003>
- Sepúlveda-Delgado, J., Vera-Lastra, O. L., Trujillo-Murillo, K., Canseco-Ávila, L. M., Sánchez-González, R. A., Gómez-Cruz, O., Lugo-Trampe, A., Fernández-Salas, I., Danis-Lozano, R., Contreras-Contreras, A., Mendoza-Torres, A., Domínguez-Arrevillaga, S., Mena-Vela, B. A., Ocaña-Sibilla, M., Ramirez-Valdespino, J. C., & Jara, L. J. (2017). Inflammatory biomarkers,

disease activity index, and self-reported disability may be predictors of chronic arthritis after chikungunya infection: brief report. *Clinical Rheumatology*, 36(3), 695–699. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3419-2>

Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Moher, D., Tugwell, P., Welch, V., Kristjansson, E., & Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Online)*, 358, j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>

Silva, L. A., & Dermody, T. S. (2017). Chikungunya virus: epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies. *The Journal of Clinical Investigation*, 127(3), 737–749. <https://doi.org/10.1172/JCI84417>

Silveira-Freitas, J. E. P., Campagnolo, M. L., Dos Santos Cortez, M., de Melo, F. F., Zarpelon-Schutz, A. C., & Teixeira, K. N. (2024). Long chikungunya? An overview to immunopathology of persistent arthralgia. *World Journal of Virology*, 13(2), 89985. <https://doi.org/10.5501/wjv.v13.i2.89985>

Simon, F., Javelle, E., Cabie, A., Bouquillard, E., Troisgros, O., Gentile, G., Leparc-Goffart, I., Hoen, B., Gandjbakhch, F., Rene-Corail, P., Franco, J. M., Caumes, E., Combe, B., Poiraudau, S., Gane-Troplent, F., Djossou, F., Schaerverbeke, T., Criquet-Hayot, A., Carrere, P., ... Wendling, D. (2015). French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). November 2014. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 45(7), 243–263. <https://doi.org/10.1016/J.MEDMAL.2015.05.007>

- Simon, F., Savini, H., & Parola, P. (2008). Chikungunya: A Paradigm of Emergence and Globalization of Vector-Borne Diseases. *Medical Clinics of North America*, 92(6), 1323–1343. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2008.07.008>
- Singh, S., Anshita, D., & Ravichandiran, V. (2021). MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *International Immunopharmacology*, 101, 107598. <https://doi.org/10.1016/J.INTIMP.2021.107598>
- Soumahoro, M. K., Gérardin, P., Boëlle, P. Y., Perrau, J., Fianu, A., Pouchot, J., Malvy, D., Flahault, A., Favier, F., & Hanslik, T. (2009). Impact of Chikungunya virus infection on health status and quality of life: A retrospective cohort study. *PLoS ONE*, 4(11), e7800. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007800>
- Strauss, J. H., & Strauss, E. G. (1994). The alphaviruses: Gene expression, replication, and evolution. *Microbiological Reviews*, 58(3), 491–562.
- Tanabe, I. S. B., Santos, E. C., Tanabe, E. L. L., Souza, S. J. M., Santos, F. E. F., Taniele-Silva, J., Ferro, J. F. G., Lima, M. C., Moura, A. A., Anderson, L., & Bassi, Ê. J. (2019). Cytokines and chemokines triggered by chikungunya virus infection in human patients during the very early acute phase. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 113(11), 730–733. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trz065>
- Tanabe, I. S. B., Tanabe, E. L. L., Santos, E. C., Martins, W. V., Araújo, I. M. T. C., Cavalcante, M. C. A., Lima, A. R. V., Câmara, N. O. S., Anderson, L., Yunusov, D., & Bassi, Ê. J. (2018). Cellular and molecular immune response to chikungunya virus infection. *Frontiers in*

Cellular and Infection Microbiology, 8(October), 1–15.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00345>

Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2014). IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 6(10), a016295.
<https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A016295>

Teng, T. S., Kam, Y. W., Lee, B., Hapuarachchi, H. C., Wimal, A., Ng, L. C., & Ng, L. F. P. (2015). A systematic meta-analysis of immune signatures in patients with acute chikungunya virus infection. *Journal of Infectious Diseases*, 211(12), 1925–1935.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jiv049>

Teo, T. H., Lum, F. M., Lee, W. W. L., & Ng, L. F. P. (2012). Mouse models for Chikungunya virus: Deciphering immune mechanisms responsible for disease and pathology. *Immunologic Research*, 53(1–3), 136–147. <https://doi.org/10.1007/s12026-012-8266-x>

Teo, T.-H., Her, Z., Tan, J. J. L., Lum, F.-M., Lee, W. W. L., Chan, Y.-H., Ong, R.-Y., Kam, Y.-W., Leparc-Goffart, I., Gallian, P., Rénia, L., de Lamballerie, X., & Ng, L. F. P. (2015). Caribbean and La Réunion chikungunya virus isolates differ in their capacity to induce proinflammatory Th1 and NK cell responses and acute joint pathology. *Journal of Virology*.
<https://doi.org/10.1128/jvi.00909-15>

Thiberville, S. D., Moyen, N., Dupuis-Maguiraga, L., Nougairede, A., Gould, E. A., Roques, P., & de Lamballerie, X. (2013). Chikungunya fever: Epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Research*, 99(3), 345–370.
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.06.009>

- Torales, M., Beeson, A., Grau, L., Galeano, M., Ojeda, A., Bq, D., Bettiana Martinez, ;, León, N., Cabello, A., Rojas, F., De Egea, V., Galeano, R., Ocampos, S., Vazquez, C., Montoya, R., Hills, S., & Sequera, G. (2023). *Notes from the field: Chikungunya outbreak — Paraguay, 2022–2023. Morbidity and mortality weekly report*. <https://doi.org/10.1371/journal>
- Ute, V.-C., Cameron, B., Pavlovic, D. H., Singletary, K., Davenport, T., Vernon, S., Reeves, W. C., Hickie, I., Wakefield, D., & Lloyd, A. R. (2007). Postinfective Fatigue Syndrome Is Not Associated with Altered Cytokine Production. *Clinical Infectious Diseases*, 45(6), 732–735. <https://doi.org/10.1086/520990>
- Vairo, F., Haider, N., Kock, R., Ntoumi, F., Ippolito, G., & Zumla, A. (2019). Chikungunya: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Features, Management, and Prevention. *Infectious Disease Clinics of North America*, 33, 1003–1025. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.08.006>
- Valdés López, J. F., Velilla, P. A., & Urcuqui-Inchima, S. (2019). Chikungunya Virus and Zika Virus, Two Different Viruses Examined with a Common Aim: Role of Pattern Recognition Receptors on the Inflammatory Response. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. <https://doi.org/10.1089/jir.2019.0058>
- Valdés-López, J. F., Fernandez, G. J., & Urcuqui-Inchima, S. (2021). Interleukin 27 as an inducer of antiviral response against chikungunya virus infection in human macrophages. *Cellular Immunology*, 367. <https://doi.org/10.1016/J.CELLIMM.2021.104411>
- Valdés-López, J. F., Fernandez, G. J., & Urcuqui-Inchima, S. (2022). Synergistic Effects of Toll-Like Receptor 1/2 and Toll-Like Receptor 3 Signaling Triggering Interleukin 27 Gene

Expression in Chikungunya Virus-Infected Macrophages. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 812110. <https://doi.org/10.3389/FCELL.2022.812110/BIBTEX>

Valdés-López, J. F., Hernández-Sarmiento, L. J., Tamayo-Molina, Y. S., Velilla-Hernández, P. A., Rodenhuis-Zybert, I. A., & Urcuqui-Inchima, S. (2024a). Interleukin 27, like interferons, activates JAK-STAT signaling and promotes pro-inflammatory and antiviral states that interfere with dengue and chikungunya viruses replication in human macrophages. *Frontiers in Immunology*, 15. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2024.1385473>

Valdés-López, J. F., Hernández-Sarmiento, L. J., Tamayo-Molina, Y. S., Velilla-Hernández, P. A., Rodenhuis-Zybert, I. A., & Urcuqui-Inchima, S. (2024b). Interleukin 27, like interferons, activates JAK-STAT signaling and promotes pro-inflammatory and antiviral states that interfere with dengue and chikungunya viruses replication in human macrophages. *Frontiers in Immunology*, 15. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2024.1385473>

van Riel, P. L. C. M., van Gestel, A. M., & Scott, D. L. (2004). EULAR Handbook of Clinical Assessments in Rheumatoid Arthritis: On Behalf of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials -ESCISIT. In *European League against Rheumatism. Standing Committee for International Clinical Studies including Therapeutic Trials* (3rd ed.). Van Zuiden Communications B.V.

Venetsanopoulou, A. I., Alamanos, Y., Voulgari, P. V., & Drosos, A. A. (2023). Epidemiology and risk factors for rheumatoid arthritis development. *Mediterranean Journal of Rheumatology*, 34(4), 404–413. <https://doi.org/10.31138/MJR.301223.EAF>

- Venugopalan, A., Ghorpade, R. P., & Chopra, A. (2014). Cytokines in acute chikungunya. *PLoS ONE*, *9*(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111305>
- Vilagut, G., Ferrer, M., Rajmil, L., Rebollo, P., Permanyer-Miralda, G., Quintana, J. M., Santed, R., Valderas, J. M., Ribera, A., Domingo-Salvany, A., & Alonso, / Jordi. (2005). El Cuestionario de Salud SF-36 español: Una década de experiencia y nuevos desarrollos por los investigadores de la Red-IRYSS*. *Gaceta Sanitaria*, *19*(2). <https://doi.org/10.1157/13074369>
- Watson, H., Tritsch, S. R., Encinales, L., Cadena, A., Cure, C., Ramirez, A. P., Mendoza, A. R., & Chang, A. Y. (2020). Stiffness, pain, and joint counts in chronic chikungunya disease: Relevance to disability and quality of life. *Clinical Rheumatology*, *39*(5), 1679. <https://doi.org/10.1007/S10067-019-04919-1>
- Wauquier, N., Becquart, P., Nkoghe, D., Padilla, C., Ndjoyi-Mbiguino, A., & Leroy, E. M. (2011). The acute phase of chikungunya virus infection in humans is associated with strong innate immunity and T CD8 cell activation. *Journal of Infectious Diseases*, *204*(1), 115–123. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiq006>
- Wells G, S. B., O'Connell D, P. J., & Welch V, L. M. (2014). *The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*. Ottawa: Ottawa Hosp Resea Insti. https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. S., Mease, P., Russell, A. S., Russell, I. J., & Winfield, J. B. (2011). Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic

Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, 38(6), 1113–1122.
<https://doi.org/10.3899/JRHEUM.100594>

World Health Organization. (2020, September 13).
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs327/es/>

World Health Organization. (2024). *Control of Neglected Tropical Diseases*. WHO.
<https://www.who.int/teams/control-of-neglected-tropical-diseases>

Wu, D., Zhang, Y., Zhouhui, Q., Kou, J., Liang, W., Zhang, H., Monagin, C., Zhang, Q., Li, W., Zhong, H., He, J., Li, H., Cai, S., Ke, C., & Lin, J. (2013). Chikungunya virus with E1-A226V mutation causing two outbreaks in 2010, Guangdong, China. *Virology Journal*.
<https://doi.org/10.1186/1743-422X-10-174>

Yao, S., Hong, C. C., Ruiz-Narváez, E. A., Evans, S. S., Zhu, Q., Schaefer, B. A., Yan, L., Coignet, M. V., Lunetta, K. L., Sucheston-Campbell, L. E., Lee, K., Bandera, E. V., Troester, M. A., Rosenberg, L., Palmer, J. R., Olshan, A. F., & Ambrosone, C. B. (2018). Genetic ancestry and population differences in levels of inflammatory cytokines in women: Role for evolutionary selection and environmental factors. *PLoS Genetics*, 14(6).
<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PGEN.1007368>

Yoon, I. K., Srikiatkachorn, A., Alera, M. T., Fernandez, S., Cummings, D. A. T., & Salje, H. (2020). Pre-existing chikungunya virus neutralizing antibodies correlate with risk of symptomatic infection and subclinical seroconversion in a Philippine cohort. *International Journal of Infectious Diseases*, 95, P167-173. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.073>

Apéndices

Apéndice A

Registro PROSPERO de revisión sistemática de literatura



PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

Acute immunological profile and prognostic biomarkers of persistent joint pain in the chikungunya disease: A systematic review.

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

Review methods were amended after registration. Please see the revision notes and previous versions for detail.

Citation

Anyela Lozano-Parra, Víctor Herrera, Silvio Urcuqui-Inchima, Rosa Margarita Gélvez, Luis Villar. Acute immunological profile and prognostic biomarkers of persistent joint pain in the chikungunya disease: A systematic review. PROSPERO 2021 CRD42021279400 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021279400

Review question [1 change]

P: patient with chikungunya disease
E: immunological biomarkers

C: healthy patients and recovered patients of persistent joint pain post-CHIKV infection

O: Acute chikungunya disease & persistent joint pain post-CHIKV infection

Searches

MEDLINE
Scopus LILACS
Grey literature

Types of study to be included

There are no restrictions on the types of study

Condition or domain being studied

Chikungunya infection disease

Participants/population

Patients with Chikungunya infection confirmed by laboratory

Intervention(s), exposure(s) [1 change]

Immunological biomarkers measurement in serum/plasma

Comparator(s)/control [1 change]

Health controls, and recovered patients of joint pain post-chikungunya infection

Context [1 change]

We are looking for biomarkers which can be measured easily and faster in the blood of patients with acute chikungunya disease. This may help to prognosis the risk to developing persistent joint pain.

Main outcome(s) [2 changes]

Acute chikungunya disease
Persistent joint pain post-chikungunya infection

Additional outcome(s) [1 change]

Not applicable

Data extraction (selection and coding)

Data will record on an EXCEL database

Risk of bias (quality) assessment

Two review authors assessed independently the risk of bias in individual studies using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

Strategy for data synthesis

Data will record on an EXCEL database

Analysis of subgroups or subsets

Not applicable

Contact details for further information

Anyela Lozano
anyelalozano814@gmail.com

Organisational affiliation of the review

Universidad Industrial de Santander

Review team members and their organisational affiliations [4 changes]

Mrs Anyela Lozano-Parra. Universidad Industrial de Santander
Professor Víctor Herrera. Universidad Industrial de Santander
Professor Silvio Urcuqui-Inchima. Universidad de Antioquia
Rosa Margarita Gélvez. Centro de Atención y Diagnóstico de Enfermedades Infecciosas
Professor Luis Villar. Centro de Atención y Diagnóstico de Enfermedades Infecciosas

Type and method of review

Prognostic, Systematic review

Anticipated or actual start date

01 August 2021

Anticipated completion date [4 changes]

19 April 2024

Funding sources/sponsors [1 change]

The work was partially supported by European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Programme (Grant Agreement No. 825746), the Canadian Institutes of Health Research, Institute of Genetics - CIHR-IG (Grant Agreement N.01886-000), Universidad Industrial de Santander, and Centro de Atención y Diagnóstico de Enfermedades Infecciosas (CDI).

Conflicts of interest Language [1 change]

English

Country

Colombia

Stage of review [4 changes]

Review Completed published

Details of final report/publication(s) or preprints if available [1 change]

Pending

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Antibodies, Viral; Biomarkers; Chikungunya Fever; Chikungunya virus; Humans

Date of registration in PROSPERO

19 October 2021

Date of first submission

17 September 2021

Stage of review at time of this submission [5 changes]

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	Yes
Data extraction	Yes	Yes
Risk of bias (quality) assessment	Yes	Yes
Data analysis	Yes	Yes

Revision note

Manuscript accepted for publication in the Yale Journal of Biology and Medicine

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.

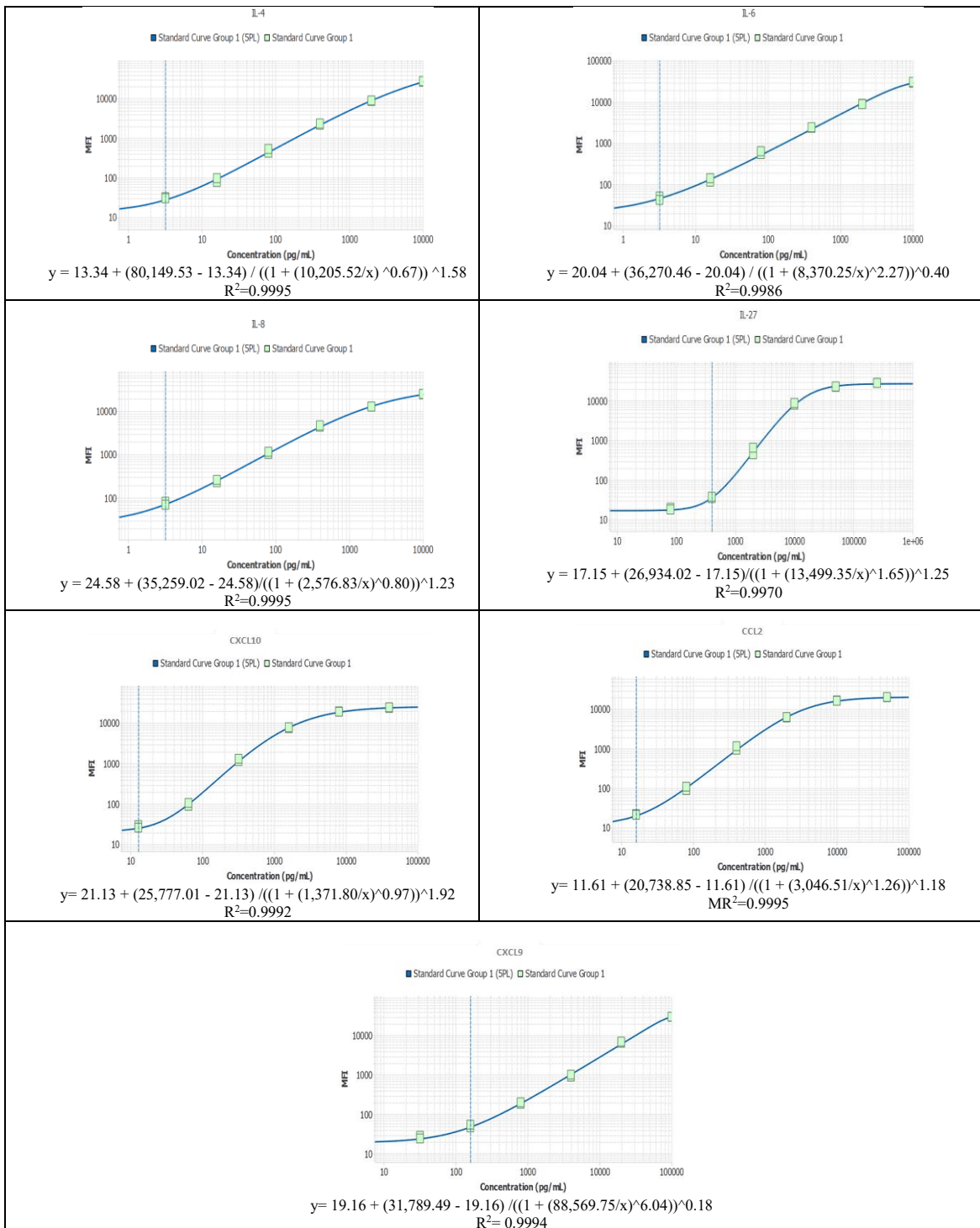
The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

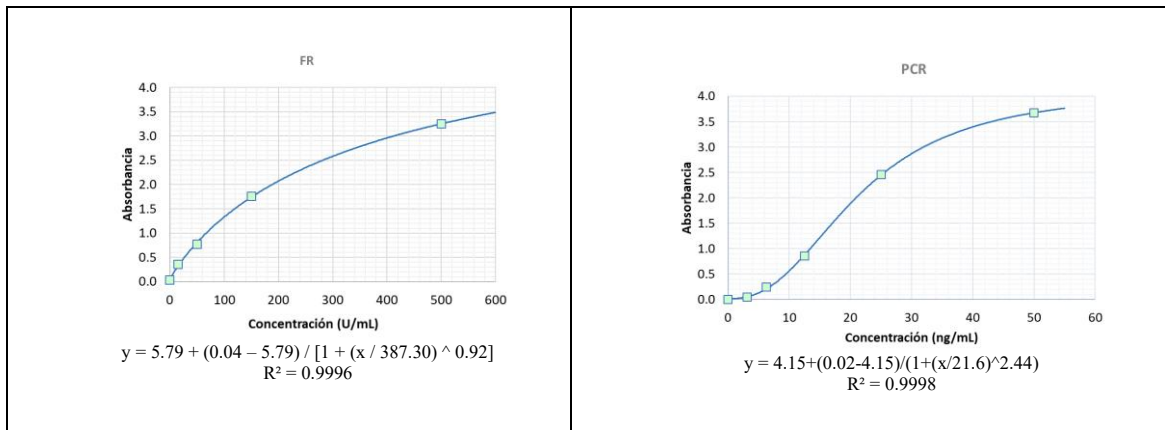
Versions

19 October 2021
19 October 2021
24 November 2022
13 January 2023
16 January 2023
26 April 2023
17 May 2023
29 April 2024
17 September 2024

Apéndice B

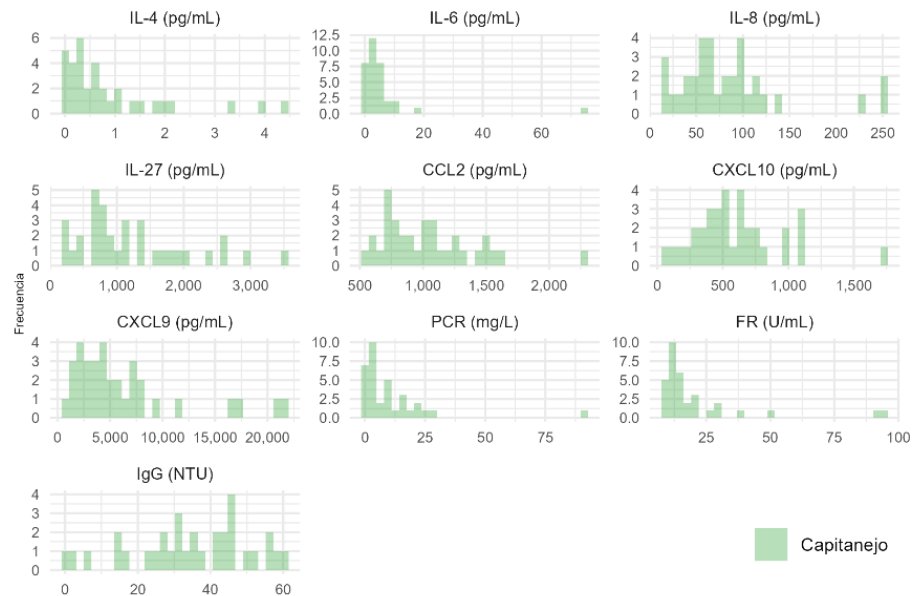
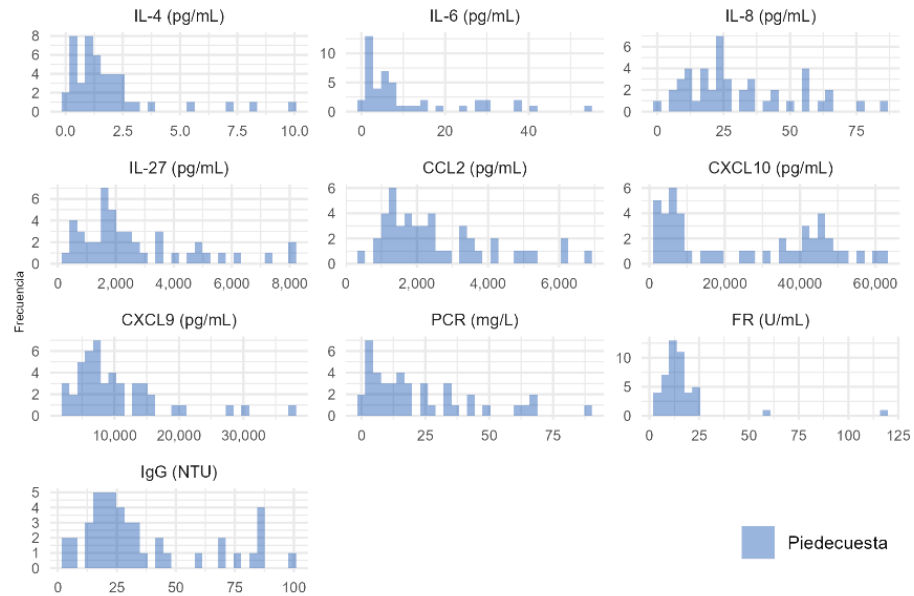
Curvas de calibración para determinar la concentración de los componentes proinflamatorios

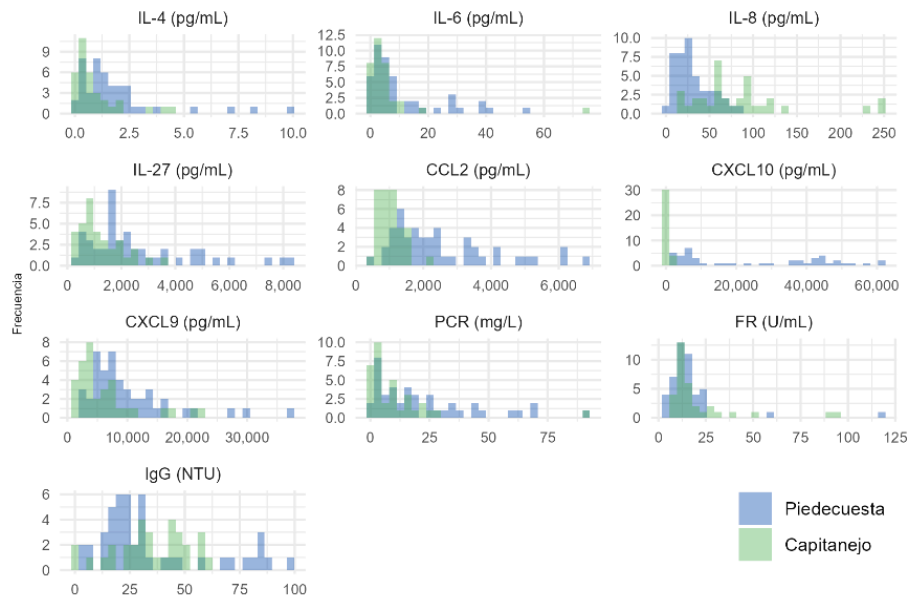




Apéndice C

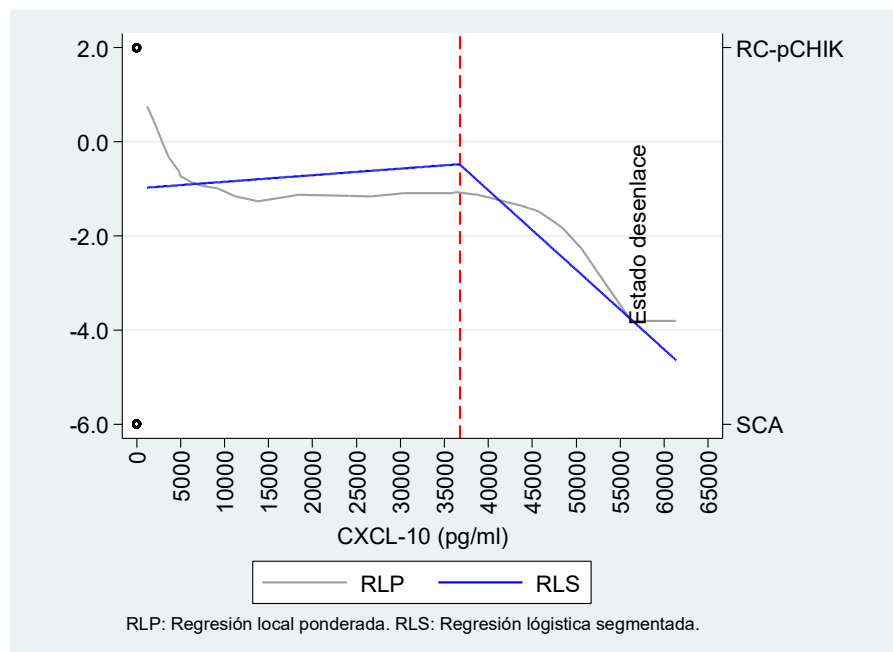
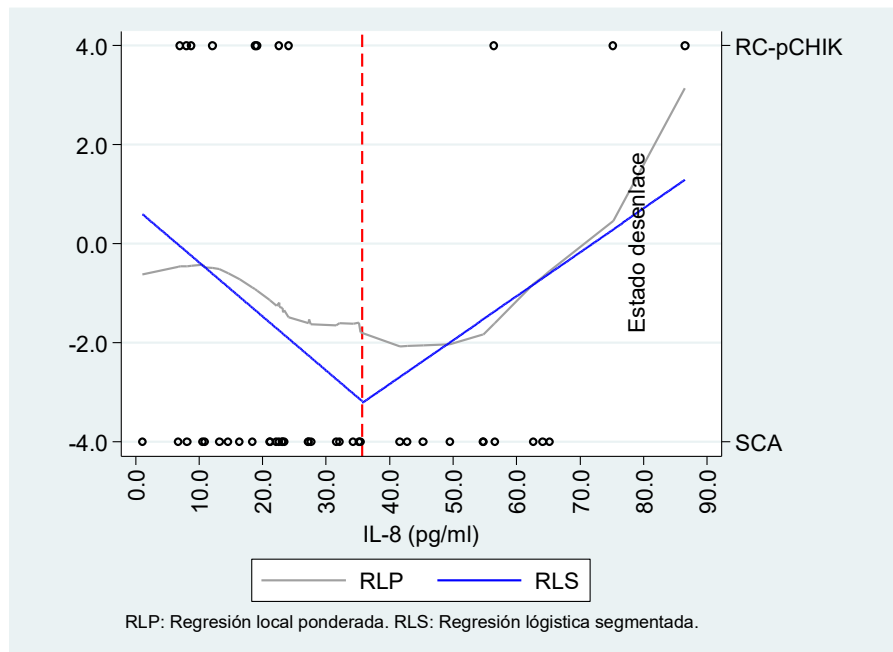
Histogramas de los factores inmunológicos cuantificados en cada una de las cohortes

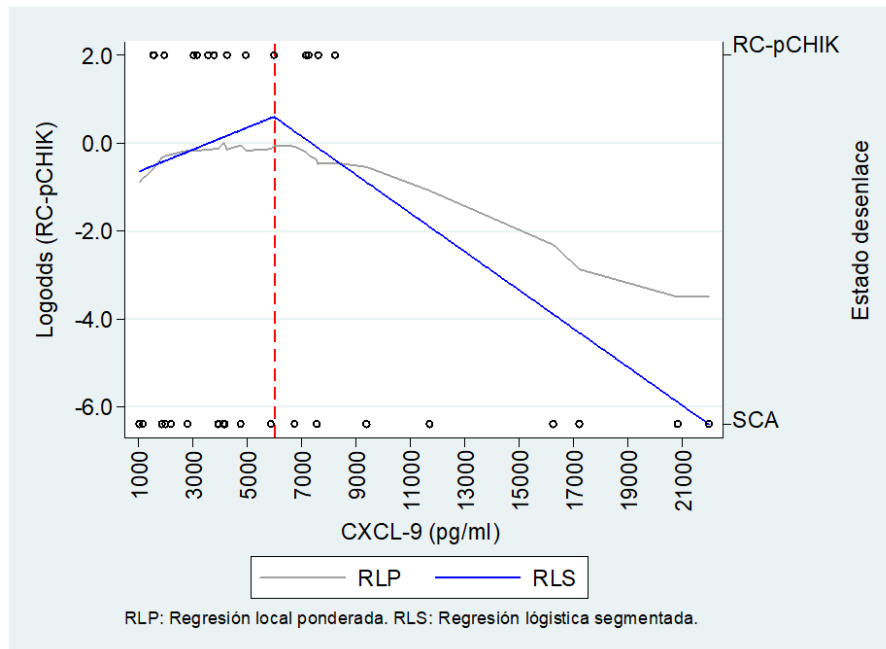




Apéndice D

*Exploración de la relación funcional entre IL-8/CXCL8, MIG/CXCL9 and IP-10/CXCL10 y el desenlace de RC-pCHIK**





Nota: La figura muestra la exploración de la asociación de los factores inmunológicos y el desenlace de RC-pCHIK. RC-pCHIK/SCA Piedecuesta: n=11/35. RC-pCHIK/SCA Capitanejo: n=14/20. La exploración de IL-8/CXCL8 and IP-10/CXCL10 se realizó en la cohorte de Piedecuesta y la de MIG/CXCL9 en la cohorte de Capitanejo.

Divulgación

Publicaciones científicas

Lozano-Parra A, Herrera V, Calderón C, et al. Chronic rheumatologic disease in Chikungunya virus fever: results from a cohort study conducted in Piedecuesta, Colombia. *Trop Med Infect Dis*. 2024;9(10):247. doi: [10.3390/tropicalmed9100247](https://doi.org/10.3390/tropicalmed9100247)

Lozano-Parra A, Herrera V, Urcuqui-Inchima S, et al. Acute immunological profile and prognostic biomarkers of persistent joint pain in Chikungunya fever: a systematic review. *Yale J Biol Med*. 2024;97(4):473–489. doi: [10.59249/RQYJ3197](https://doi.org/10.59249/RQYJ3197)

Lozano-Parra A, Herrera V, Villar LÁ, et al. Acute immunological biomarkers for predicting chronic rheumatologic disease after Chikungunya virus infection. *Trop Med Infect Dis*. 2025;10:195. doi: [10.3390/tropicalmed10070195](https://doi.org/10.3390/tropicalmed10070195)

Participación en eventos científicos internacionales

1. **Anyela Lozano-Parra**, Carlos Andrés Calderón, Reynaldo Badillo, Luis Ángel Villar, Víctor Herrera, Rosa Margarita Gélvez, José Fernando Lozano, María Isabel Estupiñán, Elsa Marina Rojas. Persistent rheumatological disease after 7 years of chikungunya virus infection: Results from a cohort study in Piedecuesta, Colombia. American Society of Tropical Medicine and Hygiene Annual Meeting (2023). Chicago, Illinois USA.
2. **Anyela Lozano-Parra**, Víctor Herrera, Silvio Urcuqui-Inchima, Rosa Margarita Gélvez Ramírez, Luis Ángel Villar Centeno. Acute Immunological Profile and Prognostic Biomarkers of Persistent Joint Pain in The Chikungunya Fever: A

Systematic Review. American Society of Tropical Medicine and Hygiene Annual Meeting (2023). Chicago, Illinois USA.

3. **Anyela Lozano-Parra**, Rosa Margarita Gélvez Ramírez, María Isabel Estupiñán Cárdenas, Carlos Calderón-Cordero, Reynaldo Badillo, Elsa Marina Rojas Garrido, Victor Herrera, José Fernando Lozano Jiménez, Luis Ángel Villar Centeno. Chikungunya IgG antibodies persistence 7 years following the acute infection in a cohort in Piedecuesta, Colombia. 7th Pan American Dengue Research Network Meeting - PANDENGUE (2023). Lima, Peru.
4. **Anyela Lozano-Parra**, Rosa Margarita Gélvez Ramírez, María Isabel Estupiñán Cárdenas, Carlos Calderón-Cordero, Reynaldo Badillo, Elsa Marina Rojas Garrido, Victor Herrera, José Fernando Lozano Jiménez, Luis Ángel Villar Centeno. Quality of life and fatigue after seven years of Chikungunya virus infection: Results from a study in Piedecuesta, Colombia. American Society of Tropical Medicine and Hygiene Annual Meeting (2024). New Orleans, Virginia USA.
5. **Anyela Lozano-Parra**, Rosa Margarita Gélvez Ramírez, María Isabel Estupiñán Cárdenas, Carlos Calderón-Cordero, Reynaldo Badillo, Elsa Marina Rojas Garrido, Victor Herrera, José Fernando Lozano Jiménez, Luis Ángel Villar Centeno. Immunological biomarkers for predicting chronic rheumatism after chikungunya virus infection. 8th Pan American Dengue Research Network Meeting - PANDENGUE (2025). Medellín, Colombia.