

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

Marggie Astryd López Rodríguez

Informe de trabajo de grado presentado como requisito para optar por el título de Especialista en Medicina Interna

Directora

Dra. Elsa Rojas Garrido

MD Internista- Especialista en Infectología

Codirector

Dr. Reynaldo Badillo Abril

MD Internista- Especialista en Reumatología

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Salud

Escuela de Medicina

Especialización en Medicina Interna

Bucaramanga

2018

Agradecimientos

A Dios creador de la vida, por permitirme culminar un sueño y plan de vida visualizado en mi juventud. Me has guiado para tomar las mejores decisiones y me has brindado la mejor compañía para trazar este camino.

A mi papá Luis que ha sido fortaleza en el camino, compañía, amor, entrega y ha sido el mejor padre del mundo a cada momento.

A mi madre Islena, quien ha sido ejemplo de responsabilidad, cariño y dedicación en cada proyecto desarrollado en la vida.

A mi hermanito Eric, que me ha acompañado en este proceso de trasnochos, madrugadas y sacrificios, inspirándome para ser el mejor ejemplo.

A mi directora Dra. Elsa Marina Rojas, quien se convirtió en mi inspiración desde el pregrado para sembrar en mí la semillita de la Medicina interna y a lo largo del proceso me ha enseñado con su ejemplo como ser la mejor internista. Muchas gracias por ponerse la camiseta en esta tesis de grado y acompañarme incluso en la recolección de pacientes.

A mi codirector el Dr. Reynaldo Badillo, quien con su integralidad, paciencia y dedicación me acompañó en la recolección de pacientes y me enseñó a amar la reumatología como subespecialidad.

A Rosa Margarita Gélvez, excelente microbióloga, que me acompañó en todo el proceso, quien con sus extraordinarias capacidades permitió obtener los mejores resultados en esta tesis.

Al Dr. Luis Ángel Villar, al Centro de Investigaciones Epidemiológicas y al grupo de Epidemiología clínica por apoyarnos en la recolección y almacenamiento de las muestras.

A Iván, por su gran comprensión, amor, apoyo y paciencia.

*A Yeison, Yeison, Milena y Nella por la amistad, el respaldo y el acompañamiento
incondicional en ésta etapa.*

A Daniel Cabeza y Adrián Bolívar por el apoyo con la recolección de los datos.

Al Hospital San Bartolomé de Capitanejo por facilitar la logística de la visita del estudio.

*A mis compañeros de residencia y profesores del departamento de Medicina interna por ser
partícipes de éste proceso.*

A la Asociación Colombiana de Reumatología por el apoyo económico.

*A todos y cada de uno de las personas, circunstancias y ámbitos que permitieron la
culminación de este proyecto.*

Con cariño.

Contenido

	Pág.
Introducción	15
1. Pregunta de investigación	17
2. Hipótesis	17
3. Objetivos	18
3.1. Objetivo general.....	18
3.2. Objetivos específicos	18
4. Justificación	19
5. Marco teórico	20
6. Metodología	47
6.1 Diseño metodológico	47
6.1.1. Tipo de estudio.....	47
6.2. Marco muestral	47
6.2.1. Tipo de muestreo.....	47
6.2.2. Población a estudio	47
6.2.3 Población Blanco	47
6.2.4. Tamaño de la muestra	48
6.2.5. Selección de los pacientes.....	48
6.3. Criterios de inclusión	48
6.4. Criterios de exclusión	48

6.5. Descripción de las variables.....	49
6.5.1 Variables Independientes	49
6.5.2 Variables dependientes	51
6.6. Procedimiento	52
6.7. Plan de procesamiento de datos	57
6.8. Análisis estadístico de las variables	57
7. Debilidades y sesgos del estudio.....	58
8. Consideraciones éticas	59
9. Resultados esperados y potenciales beneficiarios.....	62
9.1. Relacionados con la generación de conocimiento	62
9.2. Conducentes al fortalecimiento y capacidad científica.....	63
9.3. Dirigidos a la apropiación social del conocimiento	63
9.4. Dirigidos al impacto económico	64
10. Impacto del estudio	64
11. Cronograma de actividades	66
12. Presupuesto y fuentes de financiación	68
12.1. Gastos de personal	68
12.2. Implementos.....	69
12.3. Equipos y software.....	69
12.4. Pruebas diagnósticas	70
12. 5. Gastos totales	70
13. Resultados	71
14. Discusión.....	83

15. Conclusiones	92
Referencias bibliográficas.....	94
Apéndices.....	102

Lista de figuras

	Pág.
<i>Figura 1.</i> Diagrama de criterios diagnósticos para artritis reumatoide.	34
<i>Figura 2.</i> Distribución mundial de la pandemia de virus de Chikungunya..	46
<i>Figura 3.</i> Diagrama de recolección de pacientes.....	71

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. <i>Promedio de fuerza de agarre vs. Edad.</i>	31
Tabla 2. <i>Precisión intraensayo.</i>	38
Tabla 3. <i>Manifestaciones clínicas por sistemas.</i>	44
Tabla 4. <i>Cronograma de actividades</i>	66
Tabla 5. <i>Gastos de personal</i>	68
Tabla 6. <i>Implementos</i>	69
Tabla 7. <i>Equipos y software</i>	69
Tabla 8. <i>Pruebas diagnósticas</i>	70
Tabla 9. <i>Gastos totales</i>	70
Tabla 10. <i>Análisis bivariado con respecto a Poliartropatía post- Chikungunya en la segunda evaluación clínica</i>	75

Lista de apéndices

	Pág.
Apéndice A. Consentimiento informado para realización del estudio llamado “Evaluación de las manifestaciones reumatológicas y alteraciones paraclínicas luego de un año de la presentación de la infección por virus de Chicunguya en un brote en el municipio de Capitanejo, Santander”. Escuela de Medicina. Departamento de Medicina Interna. Universidad Industrial de Santander.....	102
Apéndice B. Formato de recolección de datos de evaluación de las manifestaciones reumatológicas y alteraciones paraclínicas luego de un año de la presentación de la infección por virus de Chicunguya en un brote en el municipio de Capitanejo, Santander.	112
Apéndice C. Carta solicitud de la Secretaría de Salud Departamental a la Red AEDES	118
Apéndice D. Utilización de muestras para el trabajo de la residente.....	119
Apéndice E. Cotización	121
Apéndice F. Resolución Junta Directiva No. 023.....	122

Lista de siglas

ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas por sus siglas en inglés “Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay”

Ig G: Inmunoglobulina G

ANAS: Anticuerpos antinucleares

PCR: Proteína C reactiva

CHIKV: Virus del Chikungunya

CMV: Citomegalovirus

EBV: Virus de Epstein Bar

Fc: Región cercana de una inmunoglobulina puede ser reconocido como un epítome por ciertos linfocitos.

Mg: Miligramos

L: litro

EULAR: Liga Europea contra el Reumatismo

ACR: Colegio Americano de Reumatología

Anti- CCP: Anticuerpos contra péptido citrulinado

RIQ: Rango intercuartílico

Resumen

Título: 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.*

Autor: Marggie Astryd López Rodríguez**

Palabras clave: Poliartropatía crónica inflamatoria post chikungunya, Colombia, artritis reumatoide, Factor reumatoideo, Proteína C reactiva, Anticuerpos anti péptido citrulinado, Anticuerpos antinucleares.

Descripción:

La infección por Chikungunya cursó con un brote en Colombia entre los años 2013- 2015, afectando las zonas tropicales lo cual causó alta morbilidad y costos al sistema de salud. Son escasos los estudios sobre el compromiso inflamatorio articular a largo plazo de los pacientes afectados por este virus lo cual hace pertinente una investigación observacional del problema en nuestro medio.

Se realizó un estudio tipo corte transversal en una población afectada por un brote de Chikungunya, el cual se detectó en una visita organizada por un equipo de salud de la Universidad Industrial de Santander en Febrero de 2015. Los pacientes identificados en este brote se evaluaron dos años después de forma presencial por parte de un reumatólogo experto y se complementó con la evaluación de marcadores como: Proteína C reactiva, Factor reumatoideo, Anticuerpos antinucleares y Anticuerpos anti- péptido citrulinado.

Se incluyeron 70 pacientes. Los signos y síntomas más frecuentes identificados fueron: dolor articular (74,2%), rigidez matutina (21,4%) y prueba de compresión de metacarpofalángicas (17,1%). El 17,1% de los casos cursó con poliartropatía post Chikungunya a los dos años de evaluación. En la sintomatología de la poliartropatía post chikungunya predomina articulaciones dolorosas, siendo menos frecuente la tumefacción. El factor reumatoideo fue positivo en el 100% de los casos con poliartropatía post- chikungunya. La proteína C reactiva, inmunoglobulina G para chikungunya, anticuerpos antinucleares y anticuerpos anti-péptido citrulinado no mostraron comportamiento particular en relación con la poliartropatía crónica inflamatoria post chikungunya.

El presente estudio amplía el conocimiento sobre la poliartropatía post chikungunya y permite proponer algunas estrategias para su evaluación clínica, alteraciones en pruebas de laboratorio y enfoque diagnóstico. Aunque se tiene algunas limitaciones dadas por el tamaño de muestra, este estudio representa una buena aproximación para la atención de pacientes con virus artritogénicos como Mayaro que también tiene el potencial de circular en forma epidémica.

* Trabajo de grado

** Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Especialización en Medicina Interna. Directora: Elsa Rojas Garrido, MD Internista- Especialista en Infectología. Codirector: Dr. Reynaldo Badillo Abril, MD Internista- Especialista en Reumatología.

Summary

Title: Evaluation of rheumatological manifestations and paraclinical alterations after the years of the presentation of chikungunya virus infection in an outbreak in the municipality of Capitanejo, Santander.*

Author: Marggie Astryd López Rodríguez**

Key words: Chronic inflammatory polyarthropathy post chikungunya, Colombia, rheumatoid arthritis, rheumatoid factor, C-reactive protein, anti-citrullinated peptide antibodies, antinuclear antibodies

Description:

Chikungunya infection occurred with an outbreak in Colombia between 2013-2015, affecting the tropical areas which caused high morbidity and costs to the health system. Studies on the long-term joint inflammatory involvement of patients affected by this virus are scarce, which makes an observational investigation of the problem in our environment pertinent.

A cross-sectional study was conducted in a population affected by an outbreak of Chikungunya, which was detected in a visit organized by a health team of the Industrial University of Santander in February 2015. The patients identified in this The outbreak was evaluated two years later in person by an expert rheumatologist and was complemented with the evaluation of markers such as: C-reactive protein, rheumatoid factor, antinuclear antibodies and anti-citrullinated peptide antibodies.

70 patients were included. The most frequent signs and symptoms identified were: joint pain (74.2%), morning stiffness (21.4%) and metacarpophalangeal compression test (17.1%). 17.1% of the cases had post-Chikungunya polyarthropathy after two years of evaluation. Symptoms of post-chikungunya polyarthropathy predominate in painful joints, with swelling being less frequent. The rheumatoid factor was positive in 100% of the cases with post-chikungunya polyarthropathy. C-reactive protein, immunoglobulin G for chikungunya, antinuclear antibodies and anti-citrullinated peptide antibodies showed no particular behavior in relation to chronic inflammatory polyarthropathy post chikungunya.

The present study broadens the knowledge about post chikungunya polyarthropathy and allows us to propose some strategies for its clinical evaluation, alterations in laboratory tests and diagnostic approach. Although there are some limitations given by the sample size, this study represents a good approximation for the care of patients with arthritogenic viruses such as Mayaro, which also has the potential to circulate in an epidemic form.

* Degree work

** School of Health. Medicine School. Specialization in Internal Medicine. Director: Elsa Rojas Garrido, MD Internist- Specialist in Infectology. Co-director: Dr. Reynaldo Badillo Abril, MD Internist- Specialist in Rheumatology

Introducción

La infección por Chikungunya presentó una variedad epidemiológica a mediados de 2013 (Dirección de Epidemiología y Demografía del Ministerio de Salud y Protección Social y de la Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud, Septiembre de 2014), al trasladarse a la zona tropical de las Américas, con la consecuente aparición en nuestro país. Colombia por sus características geográficas, hidrológicas y la presencia del vector *Aedes aegypti*, es en un territorio apropiado para la presencia de una epidemia por esta arbovirosis. Lo anterior se ha evidenciado con el paso de los meses en varios departamentos de la nación, siendo Santander uno de los cuales ha tenido mayor incidencia de ésta infección.

Durante 2015, se reportó en Capitanejo, municipio de Santander, un brote de la enfermedad (Ministerio de Salud y Protección Social, Agosto de 2014), que obligó a las autoridades locales a solicitar asistencia de las autoridades de salud a nivel departamental dado la severidad de los síntomas observados durante la fase aguda y la posible cronificación clínica. En atención a estas inquietudes tanto la Secretaría de Salud, como la Universidad Industrial de Santander, realizaron dos visitas para la identificación de las personas afectadas, evaluación del grado de compromiso agudo, y la toma de muestras de sangre para evaluaciones posteriores.

La infección por Chikungunya configura un problema de salud pública no sólo por la afectación articular aguda sino por la cronicidad descrita en otras latitudes en los pacientes afectados; encontrándose presente en el 90% de los pacientes a 3 semanas, 48% a seis meses y

aproximadamente 5.6% con posterior desarrollo de artropatía simétrica similar a artritis reumatoide. (Thiberville & al, 2013, pág. 99)

En brotes en otros países se ha identificado relación entre el desarrollo de sintomatología inflamatoria simétrica crónica y la presencia de factor reumatoide positivo hasta en la mitad de los casos, así como anti-péptido cíclico citrulinado en una tercera parte de los pacientes, sugiriendo en la fisiopatología una predisposición autoinmune que puede llegar a ser activada por la presencia de éste virus.

1. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los hallazgos clínicos reumatológicos y las alteraciones en pruebas de laboratorio al evaluar la población afectada por Chikungunya en Capitanejo, Santander, después de dos años de la presentación de la fase aguda?

2. Hipótesis

Después de dos años de la fase aguda de un brote de Chikungunya en Capitanejo, Santander, se encuentran pacientes con patología reumatológica crónica y se evidencian diferencias en pruebas de laboratorio al compararla con la fase aguda.

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

Evaluar las manifestaciones reumatológicas y las alteraciones en pruebas de laboratorio luego de dos años de la presentación aguda de la infección por virus de Chikungunya en un brote en el municipio de Capitanejo, Santander ocurrido entre los años 2014- 2015.

3.2. Objetivos específicos

- Describir las variables demográficas de los pacientes que cursaron con infección aguda por Chikungunya, y de aquellos pacientes que dos años después persisten con sintomatología compatible con patología articular o reumatológica.
- Determinar los antecedentes reumatológicos de importancia en los pacientes con hallazgos articulares crónicos.
- Clasificar la sintomatología articular a dos años, de los pacientes que fueron captados en fase subaguda.
- Identificar los hallazgos en pruebas de laboratorio (Proteína C reactiva, Factor reumatoideo, anti-péptido cíclico citrulinado e Inmunoglobulina G para Chikungunya, Anticuerpos anti-nucleares por ELISA) de los pacientes del brote en Capitanejo en la fase subaguda y dos años después.

4. Justificación

La infección por Chikungunya es una enfermedad infecciosa transmitida por un vector (*Aedes aegypti*), con alto potencial de cronicidad especialmente por manifestaciones a nivel reumatológico. Esta infección constituye una patología de gran importancia por las repercusiones en morbilidad, discapacidad y a nivel económico lo cual aún no se ha establecido aún en nuestro medio teniendo en cuenta la reciente introducción en Colombia.

Dados los altos índices del vector *Aedes aegypti*, esta enfermedad rápidamente se convirtió en una epidemia, siendo Capitanejo, Santander, un municipio pequeño con gran cantidad de casos, que en su momento fueron bien identificados y caracterizados de forma clínica-presencial y en pruebas de laboratorio en la fase subaguda por los grupos de investigación GERMINA y EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA de la Universidad Industrial de Santander en compañía de la Secretaría de Salud de Santander durante el año 2015; resultados publicados en Poster en el Congreso de American Society Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH) en octubre de 2015.

Con base en la información clínica recolectada y teniendo en cuenta la importancia de definir los factores clínicos y en pruebas de laboratorio que influyen en la presentación crónica de la enfermedad, es pertinente evaluar ampliamente la información disponible y obtener nuevos datos que permitan contribuir a entender dicho fenómeno, especialmente en población diferente a la asiática o africana donde este virus ha circulado por varios años.

Adicionalmente en la literatura, existen pocas descripciones sobre la prevalencia de síntomas reumatológicos dos años después de la presentación de los brotes, lo cual es una información útil para la estimación de la carga enfermedad.

Las muestras de sangre obtenidas durante la fase subaguda de la infección se recolectaron y almacenaron en una seroteca, con las condiciones que permiten garantizar de forma confiable el análisis y cuantificación de reactantes inflamatorios, lo cual es una oportunidad de oro para evaluar el comportamiento de estos en este contexto.

5. Marco teórico

La Infección por el Virus del Chikungunya (CHIKV) no debe ser considerada como una enfermedad grave en cuanto a mortalidad se refiere. Su gravedad reside en la afectación masiva de numerosos individuos, así como la cronicidad de las manifestaciones reumáticas que pueden tener gran impacto laboral, social y económico en la población. (Paquet, 2006, págs. 5-6)

El CHIKV es un arbovirus transmitido principalmente por 2 vectores, *Aedes aegypti* (*Stegomyia aegypti*) y *Aedes albopictus* (*Stegomyia albopicta*), este último implicado principalmente en la transmisión peridoméstica. Los humanos son los reservorios durante los episodios de epidemias, mientras que los monos, roedores e incluso las aves son reservorios durante los periodos interepidémicos. Los ciclos selváticos en regiones rurales africanas, se caracterizan por la transmisión entre el vector y primates, mientras que en regiones asiáticas y

especialmente en el presente brote en las américas de esta infección, el ciclo consta de mosquito-humano-mosquito. Posterior al contacto con el virus este se replica principalmente en sus células blanco las cuales son: células epiteliales, endotelio, fibroblastos y en menor medida macrófagos. (Simon-Djamel, 2013, págs. 345-370)

La enfermedad se presenta usualmente 2 a 6 días posterior al contacto con el virus, el periodo de incubación puede presentarse hasta 10 días posterior a la picadura del insecto. Los síntomas se caracterizan por el inicio abrupto de fiebre, dolor poliarticular y rash; la fiebre típicamente cede posterior a 7 a 10 días, y se relaciona con disminución de los síntomas articulares. Algunas manifestaciones menos comunes incluyen meningoencefalitis principalmente en población pediátrica, con especial atención en infantes en quienes se puede desarrollar complicaciones renales e infecciones bacterianas secundarias. (Kucharz & Cebula-Byrska, 2012, págs. 325-329).

El virus consta de 4 proteínas no estructurales (nsP1-4) que permiten el funcionamiento de la máquina, la replicación viral y están acompañadas de cinco proteínas estructurales. Cada partícula esférica tiene un diámetro de 70 nm y consta de RNA genómico monocatenario comprimido y encapsulado por una cápside de proteínas caracterizado por membrana lipídica con heterodímeros las proteínas. (Vu, et al, 2017, págs. 1- 12)

Los factores de riesgo para posibles complicaciones incluyen edad mayor de 65 años, enfermedades crónicas, embarazadas y niños, por lo cual en estas poblaciones susceptibles de complicación aguda se recomienda corta vigilancia intrahospitalaria. (Palacios-Martínez, 2014)

El diagnóstico de la enfermedad se basa en los criterios clínicos, epidemiológicos y los criterios de laboratorio que incluyen, aislamiento viral, presencia de ácido nucleico en una

muestra clínica, presencia de anticuerpos IgG/IgM específicos del virus del Chikungunya o aumento de 4 veces los títulos en muestras recogidas con 3 semanas de separación. De esta manera se describe un caso sospechoso, probable o confirmado. (Palacios-Martínez, 2014) Lastimosamente con gran frecuencia no se dispone de estos laboratorios para realizar el diagnóstico confirmatorio, conllevando a gran número de subcuantificación de casos y en ocasiones confusión con episodios de fiebre por Dengue.

Teniendo en cuenta la endemicidad de la fiebre por Dengue en el territorio colombiano, así como el hecho de que este arbovirus comparte los mismos vectores que la fiebre por Chikungunya, así como la gran similitud entre los cuadros clínicos de la enfermedad secundaria a la infección por ambos patógenos, la utilidad del diagnóstico diferencial entre estas dos patologías reside en la mayor gravedad que conlleva la infección por los diferentes serotipos del dengue. Con este fin se han realizado estudios principalmente en países asiáticos donde se circulan al tiempo los dos virus tanto en periodos epidémicos como no epidémicos. (Sujet Lertanekawattana et al, Septiembre de 2013 , págs. 780-790)

Estudios en Malasia, Singapur y Tailandia han evaluado diferentes factores clínicos y de pruebas de laboratorio para el diagnóstico diferencial. Los hallazgos principales muestran que la presentación sin fiebre al momento del ingreso, la severidad del dolor articular 96.2% en pacientes con Chikungunya y 30.1% en pacientes con dengue (Mohd Zim & al., 2013, págs. 141-145) son los factores clínicos predictores de infección por CHIKV, mientras que la presentación con fiebre al ingreso, tos, dolor abdominal, manifestaciones hemorrágicas y taquicardia al ingreso se asocian con infección por Dengue. De esta manera se han desarrollado organigramas de decisiones que incluyen la presencia de plaquetas de menos de 100.000 y cualquier sangrado como principales factores para discriminar estas infecciones en

el episodio agudo, con mayor eficiencia para descartar dengue hemorrágico mostrando un área bajo la curva de hasta 0.99. (Vernon J., Septiembre de 2012 , pág. 9)

Se han desarrollado múltiples pruebas serológicas rápidas para el diagnóstico temprano de la infección por CHIKV y dengue, incluyendo pruebas de RT-PCR (Saha, Firdaus, Chakrabarti, & Sadhukhan, Noviembre de 2013 , pág. 2), pero estas no se encuentran disponibles en nuestro medio, por lo cual se recurre a los laboratorios básicos y la IgM dengue para diferenciar ambas enfermedades. De igual manera cabe nombrar la posibilidad de identificar la presencia de resultados positivos para ambos virus en un solo paciente (Kumar, Manjunath, Shailashree, & Girish, Octubre de 2012, pág. 10).

Otras patologías para diagnóstico diferencial incluyen: Leptospirosis, malaria, enfermedades exantemáticas de la infancia, primoinfección por VIH, mononucleosis infecciosa, artritis idiopática juvenil y artritis post-infecciosa.

Manifestaciones reumáticas

Múltiples infecciones han sido relacionadas con manifestaciones reumatológicas; se conoce clásicamente la relación de algunas bacterias como Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia y Chlamidia Trachomatis, que pueden causar artritis reactiva; así como algunas infecciones virales como Hepatitis C y B, el virus de la rubeola y el parvovirus B19 (Becker & Winthrop, 2010, págs. 72 - 77). Recientemente y debido a la epidemia del CHIKV se ha identificado con mayor frecuencia el compromiso articular secundario a la infección por este virus. (Narsimulu & Prabhu, Febrero de 2011 , pág. 81)

Las artralgiás son la manifestación reumática más típica en la fase aguda como en la crónica, la artritis con marcada sinovitis puede identificarse en ambas fases de igual manera.

El patrón de afectación usualmente es poliarticular simétrico y distal, afectando a manos, carpos y tobillos, menos frecuentemente codos, rodillas, hombros caderas y también articulaciones temporomandibulares. Dentro de las manifestaciones reumatológicas extraarticulares se pueden encontrar entesopatía, talalgia y el dolor condroesternal, puede identificarse tenosinovitis digital, carpos y tobillos. Otros fenómenos reumatológicos identificados pueden incluir el fenómeno de Raynaud y la astenia. (Loreto, Diaz-Calderon, & Garrido, 2014)

La artropatía que puede ser migratoria y no migratoria usualmente tiene una presentación bimodal, al inicio de la enfermedad y en el periodo post infeccioso iniciando aproximadamente 10 días posteriores a la presentación de la enfermedad pudiendo persistir por más de 3 a 5 años en cerca del 10% de los pacientes. Se ha logrado identificar en pacientes con poliartralgia crónica la presencia de factor reumatoideo positivo en 43% de los casos y 25% en la fase aguda de la infección, la prevalencia de anticuerpos anticitrulina en pacientes con poliartralgias crónicas llega a ser de cerca del 26.8%. (Waymouth, Zoutman, & Towheed, 2013, págs. 273-278)

Los factores de riesgo más frecuentemente identificados para la progresión a artropatía crónica posterior a la infección por CHIKV incluyen edad mayor de 45 años al inicio de los síntomas, la severidad inicial del dolor articular y la presencia de osteoartritis de base. (Ali Ou Alla & Combe, 2011, págs. 337-346)

El primer caso de artritis reumatoide posterior a una infección por CHIKV fue publicado en 1979 (Fourie & Morrison, 1979), en el cual se describe la presentación clínica típica de la artritis reumatoide en una serie de pacientes en el área rural de Pretoria posterior a un brote de la enfermedad. De hecho, en un estudio realizado tras un brote de infección por CHIKV, se

logró identificar una relación causal del inicio de los síntomas de la infección con el diagnóstico de artritis Reumatoide cumpliendo los criterios del Colegio Americano de Reumatología/Liga Europea contra el reumatismo (ACR/EULAR por sus siglas en inglés) y de igual manera en 2/3 de los casos encontrándose positividad para factor reumatoideo o anti péptido cíclico citrulinado. (Bouquillard & Combe, 2009, págs. 654-657). Alguna diferencia identificada en algunos estudios en cuanto a la presentación de artritis reumatoide post-chikungunya incluye menores tasas de erosión periarticular. (Ali Ou Alla & Combe, 2011)

De esta manera no se ha logrado identificar si la artritis crónica post Chikungunya es una diferente entidad o si es un activador para la artritis reumatoide (AR), pues la mayoría de estos casos no tiene confirmación de antígenos virales persistentes en la sinovia; algunos factores para identificar la posible AR incluyen la edad al inicio de los síntomas, antecedentes familiares, erosiones vistas en radiografías y la presencia de anti péptido citrulinado (Anti-CCP) (especificidad del 97%); la identificación temprana de estos pacientes permitirá un manejo agresivo que disminuya la velocidad de deterioro articular. (Narsimulu & Prabhu, Febrero de 2011)

En varias ocasiones nos referiremos a artritis reumatoide teniendo en cuenta que la evidencia actual sobre el compromiso articular se relaciona principalmente en ésta patología, sabiendo además que las descripciones de la patología crónica de Chikungunya han sido asemejadas a esta enfermedad.

Teniendo en cuenta que en el estudio se valoró diversos síntomas y signos en el sistema osteomuscular y articular que puedan ser afectados en la artropatía posterior a Chikungunya, describiremos cada uno de ellos:

1. Dolor articular: es el componente subjetivo, reportado por el paciente en la evaluación del compromiso de las articulaciones. Al tratarse de una variable subjetiva, en la literatura médica se ha decidido asociar a la presencia de tumefacción articular para considerar como parte de las alteraciones articulares. Dada su naturaleza subjetiva se ha clasificado según las diferentes escalas como su presencia o ausencia, teniendo en cuenta que posteriormente en el examen físico se complementará con otros hallazgos. (Aletaha, Neogi, & et, 2010, págs. 2569–2581)

Basado en los diferentes estudios publicados hasta la fecha se ha reportado que en su mayoría los pacientes refieren éste síntoma de forma crónica, en un estudio Colombiano con evaluación telefónica, se describe que 100% de la población evaluada reportó dolor articular (Rodríguez-Morales, Gil-Restrepo, & et, 2016, pág. 360) en una media de seguimiento de 9.7 semanas.

2. Rigidez Matutina: es definida como una sensación subjetiva caracterizada por dificultad para la movilización activa de las articulaciones, siendo considerada su intensidad basada en la duración del síntoma, principalmente descrito como severo al presentarse durante más de 1 hora, lo cual desencadena disminución de la calidad de vida. Es considerado un pródromo de artritis reumatoide por lo que se considera parte del diagnóstico de los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) (Harris, Buddy, & et, 2006). Aunque no es patognomónico de la inflamación articular, hace parte del cuadro clínico por lo se decide incluir dentro de las variables en este proyecto. En cohortes de Chikungunya se ha reportado en 49.5% de los casos (Rodríguez-Morales, Gil-Restrepo, & et, 2016). En población Europea se evaluó la asociación de rigidez matutina y presencia de artritis, en varias cohortes con

evidencia de odds ratios entre 1.49 (IC 95% 1.001- 2.20) y 2.21 (1.33- 3.69), hallándose así mismo relación entre la duración mayor de 30 minutos y la presencia de artritis temprana. (Van Nies, Alves, & et, 2015, pág. 108)

3. Tumefacción articular: será evaluada al examen físico como la sensación anormal percibida por el examinador de un tejido de consistencia “fangosa” o “pastosa” a nivel de las articulaciones; teniendo como precedente que la articulación debe palpase limpia y con contornos óseos bien definidos. Este hallazgo puede ser secundario a derrame articular o hipertrofia (Harris, Buddy, & et, 2006). Éste hallazgo clínico es tenido en cuenta para el diagnóstico de artritis reumatoide por el ACR/EULAR y se ha evaluado en estudios previos de artropatía por Chikungunya (Bouquillard & Combe, 2009). A pesar de que la tumefacción tiene baja sensibilidad(54%) y especificidad(54%) a nivel de los hombros (Hyun, Su, & et, 2007, págs. 660-666), este valor se maximiza cuando se evalúa en articulaciones pequeñas como metacarpofalángicas. (Harris, Buddy, & et, 2006)

4. Entesitis: es el compromiso evaluado al examen físico dado por la inflamación de las entesis (sitios de inserción de los tendones, fascias y cápsulas articulares al hueso) (Benjamin, Toumi, & et, 2009, págs. 1003-1010). La sintomatología clínica depende de la severidad de la presentación. Dado que la entesis más frecuentemente afectada es el tendón aquiliano (Rufai, Ralphs, & Benjamin, 1995, págs. 585-593), es el que será evaluado en este proyecto. Al examen clínico esta prueba tiene menor sensibilidad (22.6%) y especificidad (79.7%) que el doppler color, sin embargo, como tamizaje es una herramienta efectiva y económica. (Balint, Kane, & et, 2002, págs. 905–910)

5. Test de compresión de metacarpofalángicas (Squeeze test): es un examen clínico caracterizado por la compresión bilateral a nivel de las articulaciones metacarpofalángicas. Se ha considerado una herramienta útil en la identificación de compromiso de articulaciones pequeñas por lo cual se ha evaluado junto a la escala de actividad articular llamada DAS 28 (Disease Activity Score Para Artritis Reumatoide) hallándose una especificidad del 80% más alta que la del DAS 28 sólo, y sensibilidad del 81%, similar a la del DAS 28 (Jong, Weel, & et, 2012, págs. 3095–3101). Ante los hallazgos previamente descritos decidimos evaluar esta prueba para identificar presencia de compromiso articular de metatarsofalángicas en pacientes quienes cursaron con Chikungunya. No existen hasta el momento estudios que evalúen esta prueba en la patología en mención, sin embargo, dada la afinidad de las patologías se decidió incluirla en la evaluación.

6. Nódulos reumatoideos: es una lesión muy frecuente en la artritis reumatoide. Se evidencian al examen físico y son lesiones nodulares de aproximadamente 4 mm, de consistencia dura, subcutáneos por lo cual son móviles, aunque algunas veces pueden afirmarse fuertemente al periostio. Se caracterizan por lesiones compuestas de fibroblastos, células inflamatorias crónicas, colágeno y necrosis (Ziff, 1990, págs. 761-767). Se presentan en un 30% de los casos de artritis reumatoide, suelen estar más asociados con factor reumatoide positivo y se asocian con mayor actividad y severidad de la enfermedad (Harris, Buddy, & et, 2006).

7. Test de evaluación de fuerza de agarre (Hand Grip): es una prueba realizada por medio de un dinamómetro, la cual ha sido utilizada para evaluar deportistas y diferentes patologías incluyendo artritis reumatoide. En un metanálisis reciente se evidenció que aún no se ha protocolizado su realización en esta patología (Shiratori, Iop, & et, 2014, págs. 140-147). Sin embargo, teniendo en cuenta el poster publicado en ASTMH 2015 (Rojas, Miranda, & et, 2015) y sus hallazgos dados por diferencias entre los valores del test en pacientes con Ig G más alta en fase subaguda de la enfermedad, consideramos realizar la medición de esta variable en este protocolo de forma exploratoria para evaluar nuevos hallazgos a nivel crónico. (Wiesinger & et, Abril de 2013, págs. 653-657).

Basados en la fisiopatología de la enfermedad esta prueba pone a tensión todas las articulaciones de la mano comprimiendo así la sinovia inflamada y permitiendo obtener resultados compatibles con pruebas validadas para enfermedad articular inflamatoria, como el examen articular por experto o el test de compresión de metacarpofalángicas. (Harris, Buddy, & et, 2006).

A continuación se describe, la realización del procedimiento basado en el protocolo Tufts University- Brown University- Johns Hopkins Hospital (Brown, 2003); el cual no requiere socialización porque será aplicada por el investigador principal:

- a. Se realizó el procedimiento por el examinador primero, para que el participante lo pueda observar.
- b. El participante debe estar en una posición de pie, los brazos a su lado, sin tocar su cuerpo.
- c. Mantenga el codo doblado ligeramente.

- d. Administrar la prueba en la mano dominante.
- e. Pedir al participante que exprima el dinamómetro con la mayor fuerza posible, teniendo cuidado para apretar sólo una vez para cada medición.
- f. Realizar dos ensayos con una pausa de unos 10-20 segundos entre cada prueba para evitar los efectos de la fatiga muscular.
- g. Registrar el resultado en el formato de recolección de cada ensayo para la libra o kilogramo más cercano. Si la diferencia en las puntuaciones es dentro de 6.6 libras. o 3 kilogramos, la prueba se ha completado. Si la diferencia entre dos medidas es más de 6,6 libras o 3 kilogramos, debe repetirse todo el procedimiento luego de un período de descanso.
- h. Reportar en el registro la medida más alta.
- i. Comparar los resultados con la edad y las normas publicadas por género.

Los resultados estandarizados son:

Tabla 1.

*Promedio de fuerza de agarre vs. Edad.***Average Grip-Strength vs. Age**

<i>Age</i>	<i>Hand</i>	<i>Males</i>		<i>Females</i>	
		<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>
6-7	R	32.5	4.8	28.6	4.4
	L	30.7	5.4	27.1	4.4
8-9	R	41.9	7.4	35.3	8.3
	L	39.0	9.3	33.0	6.9
10-11	R	53.9	9.7	49.7	8.1
	L	48.4	10.8	45.2	6.8
12-13	R	58.7	15.5	56.8	10.6
	L	55.4	16.9	50.9	11.9
14-15	R	77.3	15.4	58.1	12.3
	L	64.4	14.9	49.3	11.9
16-17	R	94.0	19.4	67.3	16.5
	L	78.5	19.1	56.9	14.0
18-19	R	108.0	24.6	71.6	12.3
	L	93.0	27.8	61.7	12.5
20-24	R	121.0	20.6	70.4	14.5
	L	104.5	21.8	61.0	13.1
25-29	R	120.8	23.0	74.5	13.9
	L	110.5	16.2	63.5	12.2
30-34	R	121.8	22.4	78.7	19.2
	L	110.4	21.7	68.0	17.7
35-39	R	119.7	24.0	74.1	10.8
	L	112.9	21.7	66.3	11.7
40-44	R	116.8	20.7	70.4	13.5
	L	112.8	18.7	62.3	13.8
45-49	R	109.9	23.0	62.2	15.1
	L	100.8	22.8	56.0	12.7
50-54	R	113.6	18.1	65.8	11.6
	L	101.9	17.0	57.3	10.7
55-59	R	101.1	26.7	57.3	12.5
	L	83.2	23.4	47.3	11.9
60-64	R	89.7	20.4	55.1	10.1
	L	76.8	20.3	45.7	10.1
65-69	R	91.1	20.6	49.6	9.7
	L	76.8	19.8	41.0	8.2
70-74	R	75.3	21.5	49.6	11.7
	L	64.8	18.1	41.5	10.2
75+	R	65.7	21.0	42.6	11.0
	L	55.0	17.0	37.6	8.9

Nota. Tomado de Lafayette Instrument Owner's. (1986). Manual from tests on more than 2000 subjects.

La medida usada para el análisis de ésta variable será la media indicada por el fabricante, sin embargo se debe tener en cuenta algunos factores que pueden influenciar los resultados como son: la fuerza muscular, la mano dominante (Incel, Ceceli, & et, 2002, págs. 234-237),

la fatiga, la hora del día, la edad, el estado nutricional, movimiento restringido, y el dolor. En la base de datos se evaluaron por medio de kilogramos por lo cual se dio conversión a los resultados de la tabla del fabricante.

8. Test de Schober: es una prueba usada generalmente en artropatías axiales, con el fin de evaluar la movilidad de la columna dorso-lumbar, con respecto a los movimientos de flexión anterior e hiperextensión. Su realización se considera pertinente teniendo en cuenta que cohortes como la referida en la Isla Reunión, reportan compromiso axial dado por dolor lumbar (Javelle, Ribera, & et, 2015). El enfoque de este estudio se caracteriza por la evaluación clínica directa por lo que se desea incluir valores objetivos como es el test de Schober para la evaluación del compromiso axial. En un estudio, que evaluó la utilidad del examen físico en la evaluación de espondilitis anquilosante y artritis psoriásica axial se evidenció un área bajo la curva para esta prueba de 0.783(IC 0.690–0.875); con una media de 2,7 cm (P = 0.027 ajustada a edad, género y duración de la enfermedad) de disminución sobre el valor normal en el caso de la artritis psoriásica y media de 1.6 cm en el caso de espondilitis anquilosante, lo cual nos indica que es una prueba adecuada para la evaluación de artropatía axial. (Fernandez, Willis, & et, 2009, págs. 386-392)

La prueba consiste en identificar la quinta apófisis espinosa lumbar a nivel de la espina ilíaca posterosuperior, donde se marca con un trozo de cinta pegante. Posteriormente con una cinta métrica se identifica 10 cm por encima a nivel de las apófisis espinosas y se marca nuevamente. Se pide al paciente que flexione completamente la espalda sin doblar las piernas y se mide entre las dos marcas. La prueba resulta positiva si mide menos de 15 centímetros, y negativa si mide más de este valor (Harris, Buddy, & et, 2006).

En el momento no existen estudios que estandaricen el uso de pruebas para evaluar artropatía axial en Chikungunya, por lo cual, ante los datos expuestos, en este proyecto se propone su uso para evaluar cronicidad de los síntomas.

9. Antecedentes de importancia reumatológica: En el estudio se evaluaron antecedentes reumatológicos de importancia que pudiesen influir en los resultados de los estudios paraclínicos evaluados; por lo tanto se interrogó la presencia de lupus eritematoso sistémico teniendo en cuenta que esta patología se diagnostica por medio de los criterio de SLICC del 2012 (Yu & et, pág. 2014) para los cuales en el ítem de pruebas inmunológicas requiere resultado de anticuerpos antinucleares positivos. Teniendo en cuenta que una patología como el lupus eritematoso sistémico podría confundirse con poliartropatía post chikungunya en lo que respecta al dolor articular y probable tumefacción se decidió evaluar los antecedentes de esta patología y si pudiese influenciar en los resultados del estudio.

El principal diagnóstico diferencial de la poliartropatía post chikungunya es la artritis reumatoide, por lo tanto, es importante evaluar la trascendencia que pudiese tener la presencia de esta enfermedad como antecedente en los pacientes participantes del estudio.

En el presente estudio se plantea evaluar el porcentaje de pacientes que cursan con criterios para artritis reumatoide además de ser diagnosticados como poliartropatía post Chikungunya.

Por lo tanto describiremos la enfermedad; la artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica sistémica, con diana a nivel de las articulaciones principalmente (Kourilovitch & et, 2014, págs. 48-49), que ocasiona daño estructural, funcional e inflamación a nivel de las articulaciones principalmente periféricas y pequeñas (con algunas excepciones), generando finalmente gran discapacidad en la sociedad y altos costos para los sistemas de

salud. El Colegio americano de reumatología junto con la liga europea contra el reumatismo desarrollaron en 2010 los criterios para diagnóstico de artritis reumatoide con el fin de lograr diagnóstico temprano, los cuales se describen en la figura 1.

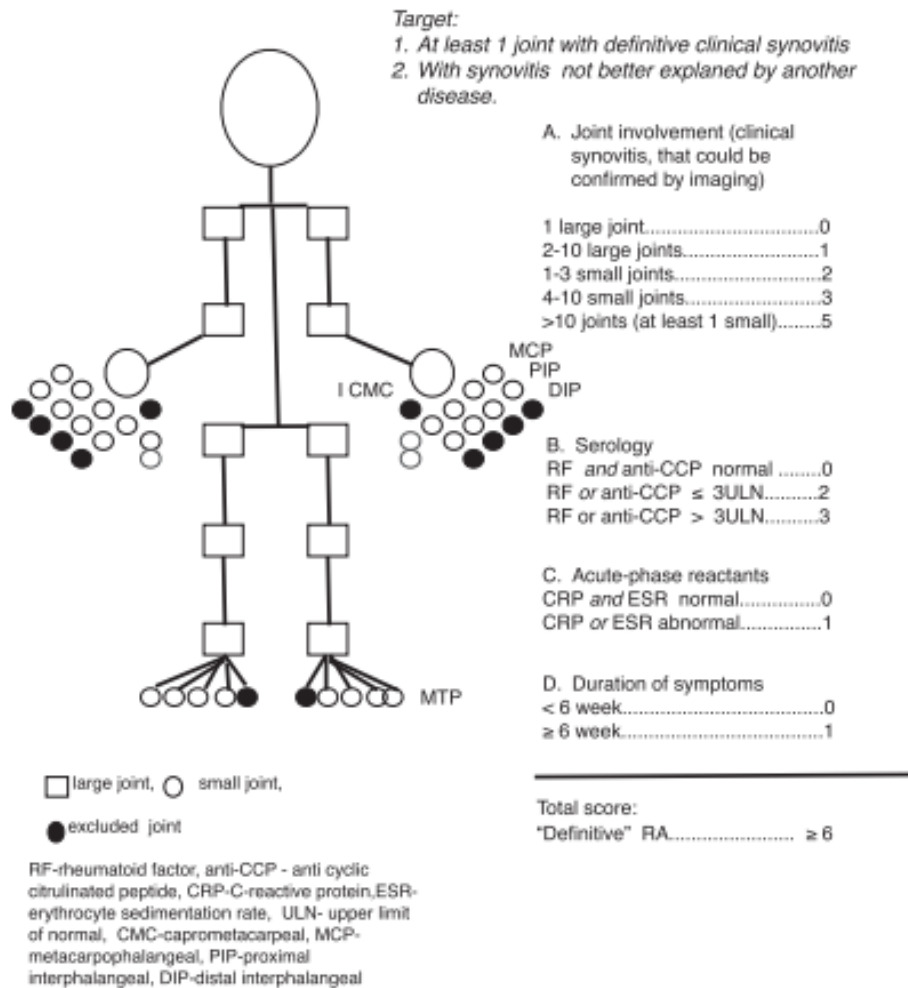


Figura 1. Diagrama de criterios diagnósticos para artritis reumatoide. Adaptado de Kourilovitch M. et al. (2014). Diagnosis and classification of rheumatoid arthritis. Journal of Autoimmunity 48-49.

Dados los criterios descritos es indispensable para el diagnóstico tener en cuenta las variables clínicas y de pruebas de laboratorio, por lo cual en el presente estudio se evaluaron el número de articulaciones dolorosas y tumefactas, así como los valores de Factor reumatoide y Anticuerpos Anti- péptido citrulinado.

Dentro de los antecedentes evaluados, se evaluó la presencia de osteoartritis, teniendo en cuenta que esta enfermedad es la más frecuente de las que afectan el sistema musculoesquelético, principalmente en adultos mayores que además ocasiona también disminución de la capacidad funcional y de la calidad de vida (Pereira & et, 28 de Enero - Gebrero de 2015, págs. 99-106). La característica principal de esta enfermedad es la presencia de dolor asociado a la actividad física, que posteriormente puede evolucionar a dolor constante, y que no se debe a un proceso inflamatorio primario sino al efecto de la deformidad articular que de forma secundaria ocasionaría la inflamación, además de factores psicológicos y mecanismos de procesamiento de dolor a nivel central y periférico. (Chan & Wu, 2012)

El diagnóstico de poliartropatía chikungunya se definió como: la presencia de artralgiás inespecíficas que persisten por más de 3 meses después de la infección aguda, sin evidencia de historia de enfermedad reumática previa o alteración reumatológica descrita. (Consuegra-Rodríguez, y otros, 2018).

Estudios de laboratorio evaluados

El presente estudio propone una serie de pruebas clínicas que en consideración de la presentación clínica de la enfermedad pudiesen verse modificadas durante la infección por el virus de Chikungunya y en los meses posteriores. Los estudios propuestos son: Factor

reumatoideo, Proteína C reactiva, Anticuerpos antinucleares y anticuerpos anti péptido citrulinado. Así también se realizó la prueba para inmunoglobulina G para Chikungunya necesaria para el diagnóstico confirmado por parte del instituto nacional de Salud.

Inmunoglobulina G para Chikungunya

La prueba está diseñada para el diagnóstico de infección por virus del Chikungunya en fase subaguda, de forma cualitativa, la cual puede determinar anticuerpos en suero o plasma. Se trata de una prueba de enzimoimmunoensayo por medio de la técnica de ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay). (Mandell, Bennett, & et, 2005, págs. 1913–1919)

En el procesamiento requiere el antígeno, la solución anticuerpo, el lector de ELISA a 450 nanómetros para el análisis, el estricto cuidado del servicio de microbiología para realizar las pruebas de manejo y exposición a sustancias que permitan la lectura, llevando a cabo previo al estudio de las pruebas las respectivas diluciones de ensayo y la incubación de la muestra. En este proceso es muy importante determinar que no debe presentar cambios de temperatura frecuentes de las muestras los cuales fueron minimizados en el estudio con el procesamiento de las muestras en una jornada única.

El análisis e interpretación de los resultados de las muestras se dio mediante las recomendaciones del fabricante, basado en unidades Nova- Tech propuestas por el mismo, dejando en claro que los resultados de las muestras fueron interpretados en tres zonas: la zona de positividad donde la absorbancia es del 10% o mayor del valor de corte. La zona intermedia entre - 10% y +10% del valor de corte las cuales deben ser nuevamente repetidas para definir el valor real. Aquellas muestras con absorbancia menor de -10% por debajo del

corte son consideradas negativas. (Hochedez, Jaureguiberry, Debruyne, Bossi, & et, October de 2006, págs. 1565-1566).

La especificidad y la sensibilidad del ensayo garantizadas por el fabricante son mayores del 90%. Sin evidencia de interferencia con respecto a pruebas lipémicas. (NovaLisa & Capture).

Así mismo se describe que no hay presencia de reacción cruzada con respecto a anticuerpos IgG contra el virus del dengue, encefalitis transmitida por garrapatas, CMV, EBV y *Helicobacter pylori* (Apéndice G).

Factor reumatoideo

La poliartropatía post Chikungunya se ha descrito como una patología inflamatoria articular similar a la artritis reumatoide que se presenta después de la infección por virus de Chikungunya. Al tratarse de un virus artritogénico se ha propuesto que el origen de todas las artritis sea viral (Ingegnoli, Castelli, & Gualtierotti, 2013, págs. 727-734). Teniendo en cuenta que según los criterios del Colegio Americano de reumatología el factor reumatoideo es el único criterio serológico, proponemos su evaluación para determinar la importancia de esta prueba en la probable cronificación de la sintomatología. (Nielsen, Bojesen, Schnohr, & Nordestgaard, Septiembre 6 de 2012, pág. 5244).

La prueba de factor reumatoideo es un conjunto de antiglobulinas dirigidas contra la región Fc de la inmunoglobulina G (Ingegnoli, Castelli, & Gualtierotti, 2013) Esta prueba diagnóstica se encuentra positiva en el 75- 80% de los pacientes con artritis reumatoide, sin embargo no es exclusiva de esta patología y también puede hallarse en procesos infecciosos, neoplásicos, otras patologías autoinmunes y edad avanzada (Nielsen, Bojesen, Schnohr, & Nordestgaard, Septiembre 6 de 2012). Esta prueba suele ser más afín a autoanticuerpos que a anticuerpos

xenogénicos por lo cual la prueba usada en esta investigación se trata de fragmentos de Fc humano como antígeno recubierto (Apéndice H).

En la artritis reumatoide se considera que entre más altos los títulos de factor reumatoide es más grave la enfermedad, además que está relacionado con la presencia de manifestaciones extra-articulares (Ingegnoli, Castelli, & Gualtierotti, 2013).

El procedimiento se llevó a cabo según las recomendaciones del fabricante Abnova y bajo los estándares internacionales realizados previamente a los compuestos del inmunoensayo. Al tratarse de una prueba por ELISA el método de manejo es similar al descrito previamente para inmunoglobulina G para chikungunya. La prueba debe garantizar previa calibración, medición de rango (0- 500 U/ml), valores esperados con corte de positividad en 25 U/ml.

Teniendo como consideración adicional que en caso que los niveles obtenidos sean muy altos, debe realizarse diluciones adicionales según indicaciones del laboratorio.

Se niega interacciones con hemólisis, lipemia, bilirrubina o anticoagulantes.

Es importante describir la reproducibilidad de la prueba y la precisión intraensayo, medida en 3 muestras. Se adjunta tabla adicional desde inserto.

Tabla 2.

Precisión intraensayo.

Intra-Assay			Inter-Assay		
Sample	Mean [U/ml]	CV [%]	Sample	Mean [U/ml]	CV [%]
1	23.8	3.4	1	26.1	5.9
2	89.5	5.5	2	92.2	5.5
3	317.0	7.2	3	321.0	8.0

Nota. Tomado de Inserto de ABNOVA- Rheumatoid Factor Ab ELISA Kit.

La sensibilidad de la prueba es 96% con especificidad de 88,8%, con concordancia general de 93,4%.

Proteína C reactiva

La prueba de proteína C reactiva procesada por medio de ELISA por los kits Abnova tienen la capacidad de ofrecer un resultado cuantitativo en suero. (Van Leeuwen & Van Rijswijk, 1994, págs. 531-552)

Este marcador está descrito como señal de respuesta inflamatoria sistémica, es muy sensible pero poco específico y en la práctica médica se usa para orientar probables estados infecciosos, inflamatorios generalizados y algunas enfermedades crónicas (Van Leeuwen & Van Rijswijk, 1994). En artritis reumatoide es usado para determinar la actividad de la enfermedad en el momento de la evaluación clínica; hace parte de la escala de actividad de la enfermedad llamada DAS 28, ofreciendo un parámetro objetivo y comparable para evaluar la actividad de la enfermedad (USA Center for Disease Control/National Institute of Health Manual, 1984).

En este estudio se propuso su uso por la importancia que tiene en la artritis reumatoide y la similitud de esta enfermedad con la poliartropatía post chikungunya.

La proteína C reactiva es un alfa-globulina con masa molecular aproximada de 110.000 a 140.000 Daltons, compuesta por 5 subunidades iguales. El valor esperable en suero o plasma es menor de 0,3 mg/dL (Clinical Guide to Laboratory Tests. , 1995, pág. 19106). Su función principal es de defensa. Se trata de una proteína de fase aguda. Inespecífica para determinadas patologías, de rápida aparición posterior a la noxa y desaparición en varios días en el suero (Van Leeuwen & Van Rijswijk, 1994). Dado lo anterior se excluyó los pacientes que hubiesen cursado con fiebre durante la semana anterior a la visita.

La proteína C reactiva está descrita como más sensible para procesos inflamatorios que la velocidad de sedimentación globular.

Se escogió el análisis por ELISA por ser el método que ofrece la más alta sensibilidad y especificidad (Clinical Guide to Laboratory Tests. , 1995).

La prueba usada en esta investigación, está basada en ELISA en fase sólida, que utiliza un anticuerpo monoclonal dirigido contra distintos determinantes antigénicos en la molécula de proteína C reactiva (USA Center for Disease Control/National Institute of Health Manual, 1984).

La Proteína C reactiva por ELISA es puntualizada por algunos autores como prueba de emparejado entre la fase sólida y los anticuerpos relacionados con la enzima. Es procesada con diferentes moléculas que ocasionan cambios de color, inicialmente a azul y luego amarillo para posteriormente ser leída por espectrofotometría, al igual que las pruebas ya descritas (factor reumatoideo e inmunoglobulina G para chikungunya) (Apéndice I).

El valor recomendado para adultos es 0,068 a 8,2 mg/L. La precisión intraensayo está descrita en Apéndice H. (Clinical Guide to Laboratory Tests. , 1995)

Anticuerpos antinucleares

Dado que la poliartropatía post chikungunya suele caracterizarse por sintomatología simétrica y principalmente en mujeres, tiene similitudes con respecto a la artritis juvenil. Teniendo en cuenta la anterior en este proyecto se propuso evaluar los anticuerpos antinucleares de los pacientes para evaluar la positividad de estos y poder definir algún tipo de relación entre la patología y estos marcadores de autoinmunidad (Van den Broek, Hoppenreijns, & et, Febrero de 2015, págs. 470-472). La presencia de estos anticuerpos en

artritis juvenil está relacionada con la edad joven, iridociclitis y el sexo femenino (Glerup, Herlin, & Twilt, 2017, págs. 671–676).

Los anticuerpos antinucleares con inmunoglobulinas contra los organelos intracelulares a nivel intranuclear como citoplasmático; se trata de un autoreconocimiento y ataque a las células propias, siendo por excelencia el marcador bioquímico para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. Lo cual nos ofrece adicionalmente el beneficio de descartar diagnósticos diferenciales en pacientes con poliartropatía post chikungunya.

En la prueba utilizada, se evalúa Anticuerpos anti- nucleares por medio de ELISA, con recomendaciones similares a las ofrecidas en las pruebas descritas previamente. Tratándose de ELISA se considera que la prueba es más sensible pero menos específica que inmunofluorescencia indirecta (Apéndice J).

Anticuerpos Anti péptido citrulinado

Estos anticuerpos se encuentran dirigidos contra péptidos que contienen residuos de citrulina. Es indispensable describir que la citrulina es un aminoácido postraduccionales, el cual se sintetiza a partir de la modificación de otros amino- ácidos como la arginina mediante la intervención de la enzima peptidil arginina deiminasa (Van Venrooij & Pruijn, 2000, págs. 249-251).

Los anticuerpos Anti- CCP hacen parte del diagnóstico de artritis reumatoide con una sensibilidad comparable al factor reumatoideo pero una especificidad superior al FR (Nishimura, Sugiyama, Kogata, & et, 2007, págs. 797–808).

Los hallazgos a nivel de Anticuerpos Anti- CCP se han relacionado con enfermedad más agresiva y evidencia de erosiones a nivel radiográfico (Nishimura, Sugiyama, Kogata, & et, 2007).

El kit de ELISA para anticuerpos anti péptido citrulinado usado efectúa una determinación cualitativa de las concentraciones en suero. De forma similar a lo descrito en las pruebas previas (Apéndice K).

La prueba tiene alta sensibilidad y excelente especificidad para la detección de Anticuerpos Anti-CCP. (Apéndice K).

Se decidió usar la técnica de ELISA dado la mejor sensibilidad, fácil realización y gran reproducibilidad. (Gómez, 2004, págs. 165-168)

Situación en Colombia

En julio de 2013 se identificó el primer caso en Colombia, de una mujer natural del Valle del Cauca, procedente de República Dominicana, quien ingresa en fase de convalecencia (Dirección de Epidemiología y Demografía del Ministerio de Salud y Protección Social y de la Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud, Septiembre de 2014). En septiembre de 2013, se identifica en el departamento de Bolívar el primer caso de transmisión autóctona con posterior distribución por el territorio nacional, principalmente en la región Caribe y Norte de Santander.

La totalidad de la población colombiana es susceptible a la infección por este virus, por la no circulación usual de este germen y la presencia del vector transmisor se encuentra en el 72% de los municipios del territorio nacional (Ministerio de Salud y Protección Social, Agosto de 2014). El riesgo de infectarse tras la picadura de un insecto infectado es de cerca

del 95% y el inicio de los síntomas se presenta entre los 2 a 4 días posterior al contacto con el virus; hechos que favorecen la rápida diseminación del Chikungunya.

Hasta febrero de 2014 se habían reportado cerca de 200.000 casos confirmados de fiebre del Chikungunya con la respectiva limitación funcional en el paciente y su repercusión en días laborales perdidos.

Para la primera semana calendario de 2015, Cartagena fue una de las ciudades con mayor incidencia de casos de infección por virus de Chikungunya, ascendiendo hasta cerca de 6.520. Teniendo en cuenta la no disponibilidad de pruebas serológicas en la mayoría del país, incluyendo esta ciudad, es necesario la realización de un adecuado diagnóstico clínico y posterior abordaje terapéutico. En este sentido se realizó un estudio sobre el grado de conocimiento de esta enfermedad en 2 ciudades colombianas (Cartagena y Pereira), en el cual se encontró un adecuado conocimiento de los métodos diagnósticos de la enfermedad (Aletaha, Neogi, & et, 2010). De igual manera la alta incidencia de artropatía dentro de la población afectada por la enfermedad requiere un mejor conocimiento del tratamiento de estos síntomas.

Los criterios diagnósticos de la infección de virus de Chikungunya en el país se encuentran basados en los lineamientos para el manejo clínico de los pacientes con el virus Chikungunya del Ministerio Nacional del Salud, los cuales se describen a continuación (Ministerio Nacional del Salud y Protección Social. , 2014):

- **Caso sospechoso:** Paciente con fiebre $>38,5^{\circ}\text{C}$ ($101,3^{\circ}\text{F}$) y artralgia severa o artritis de comienzo agudo, que no se explican por otras condiciones médicas y que reside o ha visitado áreas epidémicas o endémicas durante las dos semanas anteriores al inicio de los síntomas.

- **Caso confirmado:** Paciente que presenta caso sospechoso con cualquiera de las siguientes pruebas específicas as para CHIKV:

- Aislamiento viral.
- Detección de ARN viral por RT-PCR.
- Detección de IgM en una sola muestra de suero (recogida durante la fase aguda o convaleciente).
- Aumento de cuatro veces en el título de anticuerpos específicos para CHIKV.

En el presente estudio, dado que la visita inicial se dio en contexto de brote, pero en fase convaleciente, el diagnóstico se basó en inmunoglobulina G para virus de Chikungunya.

La primera visita se dio en fase subaguda del brote entre los primeros 10 días a 3 meses.

Con hallazgos clínicos sistémicos diversos como:

Tabla 3.

Manifestaciones clínicas por sistemas.

SISTEMA	MANIFESTACIONES CLINICAS
ARTICULAR Y TENDINOSO	- Artralgias Inflamatorias persistentes: Distales, múltiples, dolorosas. -Exacerbación de dolores: En zonas articulares y huesos con lesión previa -Teno sinovitis: Muñeca, tobillo, Hipertrofias Tendinosa (Síndrome túnel carpo) -Bursitis- Condritis.
DERMATOLOGICAS	-Hiperpigmentación cutánea
VASCULARES	-Trastornos vasculares transitorios: Síndrome de Raynaud, Intolerancia al frío (asociado a crioglobulinemia mixta, posibles falsos negativos en la serología)
OCULARES	-Uveítis Anterior (Ojo rojo doloroso, fotofobia), Retinitis, Epiescleritis (lagrimeo, dolor, fotofobia), Neuritis Óptica (Perdida súbita de la visión, dolor ocular)
PSICOLOGICAS	-Fatiga, Alteraciones del estado de animo

Nota. Tomado de Simon F, Parola P, Grandadam M et al. (2007). Chikungunya infection: an emerging rheumatism among travelers returned from India Ocean islands. Report of 47 cases. *Medicine* 86:123–13759 y Queyriaux B, Simon F, Grandadam M, Michel R, Toulou H, Boutin JP (2008) Clinical burden of chikungunya virus infection. *Lancet Infect Dis* 8:2–3

Así mismo el enfoque de la segunda visita, programado para la fase crónica clasificada entre 15 meses y 2,5 años se dirigió hacia el estudio de sintomatología articular crónica similar a la clínica de artritis reumatoide, como se ha descrito en varios estudios de brote de la enfermedad.

Siendo la poliartropatía crónica post- chikungunya definida como la presencia de artralgiás inespecíficas que persisten por más de 3 meses después de la infección aguda, sin evidencia de historia de enfermedad reumática previa o alteración reumatológica descrita (Aletaha, Neogi, & et, 2010), (Rodríguez-Morales, Cardona-Ospina, Urbano-Garzón, & Hurtado-Zapata, 2016, págs. 1849-1858)

En Colombia se han generado varios estudios que han descrito la prevalencia y hallazgos clínicos de los pacientes con poliartropatía post- Chikungunya, los cuales mencionaremos ahora.

En La Virginia, Risaralda, Colombia, Rodríguez Alfonso y colaboradores describieron los hallazgos en una muestra de 283 sujetos; encontrando que, en el seguimiento entre 6 semanas hasta 26,1 semanas, la prevalencia de casos con síntomas articulares persistencias fue de 53,7%, caracterizado principalmente por rigidez matutina en 49,5%, tumefacción articular 40,6%, y enrojecimiento articular 16.5%. Solo 1,4% de los casos asistió a consulta especializada por reumatología. Destacan adicionalmente que los casos mayores de 40 años requirieron atención médica hasta en 39.5% comparado con 12,1% en los más jóvenes (RR=4.748, 95%CI 2.550-8.840) (Rodríguez-Morales, Gil-Restrepo, & et, 2016).

Así mismo en el departamento del Tolima, se describió los hallazgos del brote por Consuegra M y colaboradores con seguimiento a 1 año del cuadro agudo. Se siguieron 128 casos de forma retrospectiva con recolección telefónica de los datos hallando síntomas

articulares persistentemente positivos en 58,5% de los casos, rigidez matutina 38,5%, edema articular 18,5%, enrojecimiento articular 3,1%. No describen diferencias significativas entre sexos, pero si mayor prevalencia en mayores de 40 años (60%) (RR=3.75; 58 95%CI 1.47-9.53). El 29,2% de los pacientes requirieron atención médica. En este estudio se hizo diagnóstico diferencial con virus Zika (Consuegra-Rodríguez, y otros, 2018).

Finalmente vale la pena resaltar que en la pandemia de esta enfermedad, las primeras poblaciones implicadas fueron en África: Benín, Burundi, Camerún, República Central Africana, República democrática del Congo, Gabón, Guinea, Kenia, Liberia, Madagascar, Malawi, Nigeria, Uganda, Senegal, Sierra Leona, Sudáfrica, Sudan y Tanzania (Burt, Chen, Miner, & et, 2017). En el siguiente mapa se describe los hallazgos a nivel de América Latina con respecto al linaje del virus.

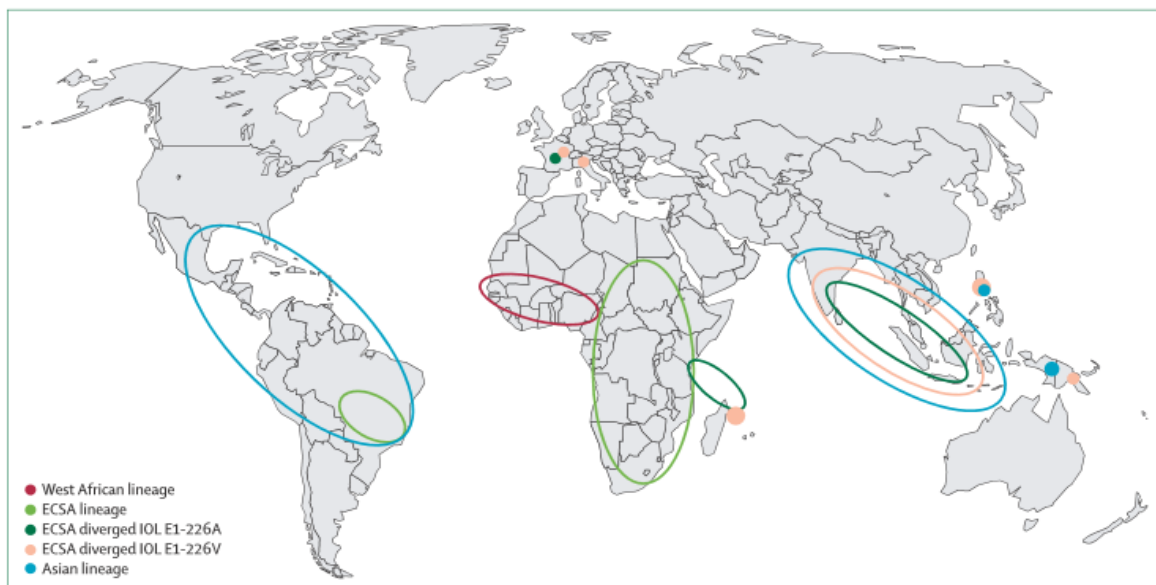


Figura 2. Distribución mundial de la pandemia de virus de Chikungunya. Adaptado de Burt F. (2017).

6. Metodología

6.1 Diseño metodológico

6.1.1. Tipo de estudio. Estudio tipo corte transversal a partir de una visita de brote, teniendo en cuenta los datos recolectados previamente por la Universidad Industrial de Santander en el contexto de una visita de brote.

6.2. Marco muestral

6.2.1. Tipo de muestreo. Muestreo no probabilístico a conveniencia en contexto de brote.

6.2.2. Población a estudio. Población con Chikungunya confirmada por Ig G identificados en el municipio de Capitanejo, Santander en el brote 2014- 2015.

6.2.3 Población Blanco. Población con Chikungunya confirmada por Ig G identificados en el brote del municipio de Capitanejo, Santander en los años 2014- 2015.

6.2.4. Tamaño de la muestra. Muestra de 96 pacientes con sintomatología compatible con Chikungunya según lineamientos del Ministerio de la protección Social junto con IgG positiva en el municipio de Capitanejo, Santander. Dado que el estudio base fue un estudio de brote, el cálculo de la muestra no se basa en incidencia.

6.2.5. Selección de los pacientes. Los pacientes fueron seleccionados en su totalidad teniendo en cuenta la base de datos de pacientes identificados por la Secretaría de Salud y Universidad Industrial de Santander en la visita de brote realizada en la fase aguda de la enfermedad.

6.3. Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años
- Confirmación de infección por Chikungunya mediante las pruebas autorizadas por el ministerio de protección social: Inmunoglobulina G (IgG) por microcapture, realizadas previamente en proyecto base para la realización de éste estudio.
- Personas con síntomas en el momento de la toma de la primera muestra.

6.4. Criterios de exclusión

Pacientes quienes hayan cursado con fiebre en el momento de la visita o hayan tenido fiebre durante la semana previa a la visita del estudio.

6.5. Descripción de las variables

6.5.1 Variables Independientes

1. Edad: variable cuantitativa discreta
2. Sexo: variable cualitativa nominal
3. Procedencia: variable cualitativa nominal. Urbana- Rural.
4. Días de evolución al momento de la primera muestra: variable cuantitativa continua.
5. Días de evolución al momento de la segunda muestra: variable cuantitativa continua.
6. Ocupación: variable cualitativa nominal: Ama de casa- Agricultor- Estudiante- Secretario- Docente- Desempleado- Otros.
7. Antecedente de artritis reumatoide: variable cualitativa nominal: probable- poco probable- no probable- no recuerda.
8. Antecedente de osteoartrosis: variable cualitativa nominal: probable- poco probable- no es probable- no recuerda.
9. Antecedente de Lupus eritematoso sistémico: variable cualitativa nominal: probable- poco probable- no es probable- no recuerda.
10. Duración de uso de acetaminofén: variable cuantitativa discreta: desde menos de 1 mes hasta 12 meses.
11. Duración de uso de diclofenac: variable cuantitativa discreta
12. Duración de uso de Naproxeno: variable cuantitativa discreta
13. Duración de uso de ibuprofeno: variable cuantitativa discreta
14. Duración de uso de meloxicam: variable cuantitativa discreta

15. Duración de uso de dexametasona: variable cuantitativa discreta
16. Duración de uso de prednisolona: variable cuantitativa discreta
17. Duración de uso methotrexate: variable cuantitativa discreta
18. Estado de embarazo desde el momento de la presentación subaguda de Chikungunya:
variable cualitativa dicotómica: si- no
19. Presencia de rigidez matutina mayor de 30 minutos: variable cualitativa dicotómica.
20. Dolor articular: variable cualitativa dicotómica.
21. Presencia de test de Schober positivo: variable cualitativa dicotómica.
22. Distancia dedo- piso anormal: variable cualitativa dicotómica.
23. Presencia de Nódulos subcutáneos reumatoideos: variable cualitativa dicotómica.
24. DAS 28: variable cuantitativa continúa.
25. Valoración global del paciente: variable cuantitativa discreta.
26. Duración de los síntomas articulares por más de 6 semanas: variable Cualitativa
dicotómica.
27. Test de compresión de metacarpofalángicas positivo: variable cualitativa dicotómica.
28. Entesitis positivo: variable cualitativa dicotómica.
29. Articulaciones dolorosas: variable cuantitativa discreta
30. Articulaciones tumefactas: variable cuantitativa discreta
31. Valor de la Ig G para Chikungunya realizada por microcapture tomada en la primera
visita: variable cuantitativa continua.
32. Valor de la Proteína C reactiva por ELISA evaluada en la muestra de suero tomada en
la primera visita. variable cuantitativa continua.

33. Valor del Factor reumatoideo cuantitativo por ELISA evaluado en la muestra de suero tomada en la primera visita. variable cuantitativa continua.

34. Valor del anti-péptido cíclico citrulinado por ELISA evaluado en la muestra de suero tomada en la primera visita. variable cuantitativa continua.

35. Valor de Anticuerpos anti-nucleares (ANAS) por ELISA evaluado en la muestra de suero tomada en la primera visita. variable cuantitativa continua.

6.5.2 Variables dependientes

1. Test Hand Grip: valor máximo de los realizados: variable cuantitativa discreta. Medida en Kilogramos.

2. Cumplimiento de criterios diagnósticos para artritis reumatoide: variable cualitativa dicotómica.

3. Valor de la Proteína C Reactiva por ELISA evaluada en una muestra de suero tomada en la visita durante el estudio: variable cuantitativa continua.

4. Valor del Factor reumatoide cuantitativo por ELISA evaluada en una muestra de suero tomada en la visita durante el estudio: variable cuantitativa continua.

5. Valor del anti-péptido cíclico citrulinado por ELISA evaluado en una muestra de suero tomada en la visita durante el estudio. variable cuantitativa continua.

6. Valor de Anticuerpos anti-nucleares (ANAS) por ELISA evaluado en una muestra de suero tomada en la visita durante el estudio. variable cuantitativa continua.

6.6. Procedimiento

El investigador principal realizó la sustentación y defensa del proyecto de investigación ante el departamento de Medicina Interna de la Universidad Industrial de Santander siendo avalado en Enero de 2016.

Se presentó el protocolo de investigación ante el Comité de Ética en investigación científica de la Universidad Industrial de Santander para su aprobación. Fue aprobado en Enero de 2017.

Una vez aprobado el estudio por el Comité de Ética en investigación científica de la Universidad Industrial de Santander, el investigador principal socializó el proyecto de investigación (cronograma de actividades) a los profesionales que hicieron parte de la toma de muestras en la visita.

Se llevó a cabo llamada telefónica a los pacientes que previamente participaron de la visita en el contexto de brote invitándolos al estudio a través de la base de datos de pacientes adquirida en las visitas previas al municipio de Capitanejo. Se estimuló al paciente a asistir a una consulta reumatológica con el Doctor Reynaldo Badillo en un consultorio de la Empresa Social del Estado San Bartolomé de Capitanejo evaluando la persistencia de hallazgos reumatológicos en el examen físico, así como la toma de una muestra de sangre con el fin de realizar mediciones de marcadores relacionados con el estudio.

Formato de la llamada:

Buenos días, cordial saludo. Quisiera comunicarme con el señor(a) _____ Mi nombre es Marggie López Rodríguez. El día de hoy quisiera hablar con usted con respecto a la

consulta a la cual asistió en el año 2015 mientras se encontraba enfermo de Chikungunya, realizada por la Universidad Industrial de Santander y la Secretaría de Salud de Santander que en ese momento se realizó con el fin de evaluar lo que sentía y se tomó una muestra de sangre para diagnóstico definitivo de la enfermedad. Basados en los datos de esa visita quisiéramos evaluar cómo ha seguido, como se ha sentido y si en su sangre aún se encuentran huellas de esa infección, con el fin de poder definir en la población colombiana cómo se comporta esta enfermedad a largo plazo. Por esa razón, quiero invitarlo a participar del proyecto “Evaluación de las manifestaciones reumatológicas y la respuesta inflamatoria luego de dos años de la presentación de la infección por virus de Chikungunya”. Es muy importante para nosotros su asistencia, aún si no tiene síntomas para poder identificar qué factores lo protegieron para encontrarse sano en este momento.

Agradecemos su colaboración en esta visita ¿Podemos contar con su asistencia? SI____
NO____.

La visita se llevó a cabo el día 4 de Febrero de 2017, en el horario de 6 am a 6 pm, para la atención de 70 pacientes en total. Siendo participantes de la visita:

- Dr. Reynaldo Badillo- Reumatólogo e investigador codirector del proyecto
- Dra. Elsa Rojas Garrido- Infectóloga y directora del proyecto
- Dra. Marggie López- Residente Medicina interna e Investigadora principal
- Dra. Margarita Gélvez- Bacterióloga adscrita al Grupo de Epidemiología Clínica

Los pacientes que asistieron el día de la consulta, fueron atendidos por la investigadora principal Marggie López, quien socializó personalmente a cada paciente acerca del estudio, sus objetivos, beneficios, alcances e implicaciones. Se dejó claro que la participación en el estudio no modificaría la atención médica, no se suministraron estímulos económicos para la

participación del estudio y cualquier hallazgo de patología médica de importancia en el proceso de realización del estudio, se notificó a la institución tratante. Se informó y clarificó al paciente que la muestra de sangre tomada en la fase subaguda de la enfermedad se comparó con la muestra tomada en fase crónica. Toda la información se proporcionó de forma escrita en el consentimiento informado (Apéndice A). Se respondieron dudas e inquietudes al respecto.

Posteriormente en los casos que estuvieron de acuerdo, se firmó el consentimiento informado, autorizando el ingreso al estudio y la recolección de los datos personales pertinentes mediante firma y/o huella digital del paciente, y en los casos en los que el paciente no pudo dar el consentimiento por sí mismo, se hizo mediante la autorización del acudiente.

Posterior a la firma del consentimiento informado, el paciente ingresó a la consulta, se verificó su nombre y código. La Doctora Marggie López desarrolló el formato de preguntas para identificar la sintomatología compatible con compromiso articular. La duración de este proceso fue de aproximadamente 15 minutos. Además de la evaluación de los síntomas, se interrogó duración y se aplicó prueba de fuerza de agarre (test de Hand Grip), según las especificaciones del fabricante del producto Lafayette Jamar Model J00105, ya descritas previamente en el marco teórico. Dado que ésta prueba se aplicó por el investigador principal no se socializó.

Posteriormente el paciente fue atendido por el Reumatólogo donde se ejecutó la segunda parte del formato de recolección diligenciado por el especialista acompañado del examen físico. Se aclara que el reumatólogo solo se enfocó en el examen articular y las pruebas descritas en el formato de recolección; no plasmó síntomas. La duración del proceso con el especialista es aproximadamente 15 minutos por paciente. Se continuó el examen físico con

evaluación del Test de Schober, distancia dedo- piso, palpación de 28 articulaciones pequeñas y prueba de compresión de articulaciones metacarpofálangicas. Así como determinación de la presencia o ausencia de entesitis.

Después de la consulta especializada; se recolectó la muestra de sangre a nivel antecubital de la mano no dominante o en cualquiera otra vena superficial de las extremidades superiores; por parte de la bacterióloga encargada por el grupo de investigación Epidemiología Clínica.

La recolección de muestras sanguíneas se efectuó según protocolos de bioseguridad previamente establecidos por el Grupo de Investigación Epidemiología Clínica y el Centro de Investigaciones Epidemiológicas (CIE) el cual incluye el uso de guantes estériles y mascarillas tapabocas con elástico desechables. La muestra se recolectó mediante punción con una aguja protegida, previa asepsia con alcohol y se dispuso en la cubeta de almacenamiento, manteniendo la temperatura necesaria para su conservación hasta el momento del análisis.

Si el paciente participante del estudio hubiese sufrido alguna complicación física o psicológica por la recolección de muestras programadas en el protocolo del estudio, tanto la responsabilidad y costos de atención hubiese sido asumido por los investigadores participantes del estudio. Sin embargo, no se presentó ninguna complicación referida por los participantes.

Si la microbióloga durante su colaboración en la recolección de muestras hubiese sufrido un accidente biológico éste se asumiría como un accidente de trabajo y sus costos serán asumidos por el Centro de Investigaciones Epidemiológicas (CIE) según lo descrito en el contrato laboral. Sin embargo, no se presentó.

Inmediatamente después se agradeció al paciente su participación y de forma verbal se explicó nuevamente que, ante datos de importancia, éstos serán enviados a la historia clínica de la Empresa Social del Estado San Bartolomé de Capitanejo.

Teniendo como base las actividades realizadas por la Secretaría de Salud de Santander y la Universidad Industrial de Santander dentro de sus programas de extensión se revisó las historias clínicas y los hallazgos en pruebas de laboratorio de atención por parte de servicio de medicina interna/ infectología en la primera visita realizada en contexto de brote. La información recogida en esta visita se analizó y comparó con el formato de recolección actual.

Los datos de pruebas de laboratorio requeridos en el formato de recolección se basaron en los reportes de laboratorio que se procesaron en el Laboratorio Clínico Universidad Industrial de Santander teniendo en cuenta que las muestras reposan en la seroteca a cargo del Dr. Luis Ángel Villar. La seroteca de los participantes del estudio fue analizada con autorización escrita de la Universidad Industrial de Santander y la Secretaría de Salud Departamental a través del Centro de Investigaciones Epidemiológicas (CIE).

Los exámenes de laboratorio procesados en cada una de las muestras, inicial en fase subaguda (en promedio a los 44 días del inicio de los síntomas) y una muestra de suero de control a los 2 años fueron: Proteína C reactiva (PCR), Factor Reumatoideo (FR), Anticuerpos Anti- péptido Cíclico Citrulinado (Anti CCP), y los Anticuerpos Antinucleares (ANAS).

Los recursos económicos para la realización del proyecto en su totalidad se fundamentaron en el fondo adquirido por convocatoria de la Asociación Colombiana de Reumatología, en total diez millones de pesos moneda corriente (10.000.000 mcte) y colaboración del Centro de Investigaciones Epidemiológicas.

La información de cada paciente se recolectó en un formato escrito por cada una de las visitas, en total 2 formatos, asociado con los respectivos anexos de los resultados de los exámenes de laboratorio en forma de CD y fueron almacenados y custodiados por el grupo de investigación Epidemiología Clínica en el Centro de Investigaciones Epidemiológicas (CIE).

Los datos fueron recolectados en formato escrito y posteriormente fueron tabulados en Microsoft Office Excel a doble digitación por personas diferentes con estudios básicos del manejo de éste programa, y verificación de los datos inscritos por la investigadora principal.

6.7. Plan de procesamiento de datos

Posteriormente se realizó comparación y validación a través del programa Validate de Epi info. Posteriormente se exportaron los datos a una base en formato Excel que posteriormente se convirtieron a formato .dta y analizándolos usando el paquete estadístico Stata 12.0 (Stata corporation).

6.8. Análisis estadístico de las variables

Se realizó análisis descriptivo:

- Variables continuas: Medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar, varianza).
- Variables categóricas: Frecuencias y Porcentajes

Se realizó análisis bivariado:

- Se realizó comparación por subgrupos (presencia versus ausencia de síntomas crónicos) usando chi cuadrado para comprobación de hipótesis.

7. Debilidades y sesgos del estudio

- Sesgo de selección.

Los pacientes incluidos en este análisis se basaron en la muestra recolectada previamente por el grupo de investigación Epidemiología Clínica de Universidad Industrial de Santander.

- Sesgo de información

Los datos retrospectivos fueron tomados de las historias clínicas de las visitas previas, lo cual puede otorgar sesgos de información que no haya sido evaluada en su momento. A pesar de lo anterior, en las visitas anteriores los datos fueron recolectados por personal experto en evaluación reumatológica quienes fueron cuidadosos en las mediciones.

- Sesgos de información:

La medición es subjetiva dado que no existen descripciones de escalas o hallazgos específicos para objetivar algunas mediciones, sin embargo, el sesgo se reduce dado que el examen físico se ejecutará por un experto en el tema.

- Sesgo de seguimiento:

Dado que la segunda evaluación de pacientes examinados fue 2 años después, puede que haya pérdidas durante el seguimiento.

- Confusión:

Con el fin de evitar este sesgo se midió la presencia de otras enfermedades reumatológicas.

8. Consideraciones éticas

El presente estudio fue diseñado siguiendo los lineamientos acordes con la reglamentación ética vigente para la realización de investigaciones biomédicas en seres humanos; a nivel internacional la Declaración de Helsinki, el Reporte Belmont y las Pautas Éticas Internacionales preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); y a nivel nacional acorde con la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. El propósito de ésta investigación fue la producción de conocimiento con adecuados lineamientos nacionales para brindar una mejor atención médica a los pacientes con Chikungunya tanto en la fase aguda, como permitir inferencias en la fase crónica.

De acuerdo a la clasificación presentada en el capítulo 1, artículo 11 de la Resolución 8430 del 4 de Octubre de 1993 ésta investigación se clasifica como una investigación con riesgo mínimo; y en cumplimiento con los lineamientos presentados en las anteriores normativas, se desarrolló conforme a los siguientes criterios:

- La participación en el estudio fue totalmente **voluntaria y consentida**. Para el ingreso al estudio se contó con el consentimiento informado por escrito por parte del sujeto de investigación o un familiar en primer grado en los casos de pacientes con alguna condición clínica (permanente o transitoria) o en alguna situación en la que no pudiesen dar el consentimiento por sí mismos. Si el paciente presentaba limitación física para firmar se dio la oportunidad de colocación de la huella del índice derecho. Si la limitación es mental, el familiar en primer grado o apoderado legal pudo firmar el consentimiento. No se dieron estímulos económicos para la participación del estudio. Los horarios de realización de los procedimientos fueron fácilmente accesibles y de amplio margen, para optimizar su participación.

- Se respetó la **libertad y autonomía** del paciente de continuar o no su participación en el estudio, pudiendo en cualquier momento de su desarrollo retirarse de éste, sin ejercer coacción o promesa de compensación y sin que esto modifique el manejo y atención que vaya a recibir en su valoración. La información obtenida de las pruebas diagnósticas, se suministrará de forma escrita a la Institución Prestadora de Servicios para lo cual se remitirá al paciente o su acudiente para recibir atención o información explícita de ser necesario.

- Se actuó con base en el **principio de beneficencia y no maleficencia** al asegurar la participación de personal con una formación teórica y práctica adecuadas, además de actualización permanente y certificada cuya práctica estuvo bajo la responsabilidad del investigador del estudio y supervisada por las autoridades de salud. El grupo investigador se comprometió a que ante la documentación de cualquier situación en la cual se esté generando algún riesgo para el paciente por acción u omisión en el manejo, se diera a conocer a los

médicos tratantes dicha situación para que sean tomadas las medidas que tiendan a minimizar o evitar tal riesgo en pro del beneficio del paciente y así evitar complicaciones.

- Se aplicó el **principio de confidencialidad y privacidad** al incluir los pacientes en una base de datos con una nomenclatura predeterminada en la cual no se permitía la identificación directa de los participantes, además de que toda la información generada en el estudio, fue utilizada únicamente por los investigadores para fines investigativos y no pudiendo ser usada para generar beneficios económicos. La base de datos que se obtuvo no será utilizada, distribuida ni facilitada a entidades o sujetos diferentes a los del equipo investigador. Sin embargo, los datos obtenidos podrán ser utilizados para producción de resultados adicionales y publicación de artículos asociados. La información de las encuestas será guardadas y archivadas bajo la custodia del representante del grupo de investigación GERMINA (Grupo para la renovación Educativa de la Medicina interna) en el departamento de medicina interna y por el grupo de Epidemiología Clínica en el Centro de Investigaciones Epidemiológicas (CIE).

- Adicionalmente, los datos de los participantes serán 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.

- La investigación solo se llevó a cabo posterior a su aprobación por parte del Comité de Ética en investigación científica de la Universidad Industrial de Santander.

9. Resultados esperados y potenciales beneficiarios

9.1. Relacionados con la generación de conocimiento

- Resultado/producto esperado:

Identificar características clínicas y de pruebas de laboratorio que pueden influenciar en la sintomatología crónica reumatológica de Chikungunya con publicación de artículo en revista categoría A o B Colciencias y/o Ponencia en Congreso de Medicina Interna.

- Beneficiarios:

Pacientes Colombianos que se encuentren en potencial exposición al Chikungunya, Universidad Industrial de Santander, grupos de investigación de Epidemiología clínica y GERMINA, Asociación Colombiana de Reumatología.

- Resultado/producto esperado:

Conocimiento del perfil epidemiológico básico de los pacientes que cursaron con Chikungunya en Capitanejo y de aquellos que cursaron con síntomas reumatológicos crónicos.

- Beneficiarios:

Población sana con potencial desarrollo de Chikungunya.

9.2. Conducentes al fortalecimiento y capacidad científica

- Resultado/producto esperado:

Tesis de grado universitaria: generación y fortalecimiento de destrezas educativas en el área clínica y de investigación.

- Beneficiarios:

Comunidad universitaria

- Resultado/producto esperado:

Continuación de una línea de investigación en Enfermedades transmitidas por vectores en la Universidad Industrial de Santander, así como fortalecer ésta área de conocimiento.

- Beneficiarios:

Comunidad universitaria

9.3. Dirigidos a la apropiación social del conocimiento

- Resultado/producto esperado:

Determinación de la proporción de pacientes que cursan con marcadores de laboratorio relacionados con patologías reumatológicas y síntomas crónicos de Chikungunya.

- Beneficiarios:

Instituciones de salud y pacientes con Chikungunya.

9.4. Dirigidos al impacto económico

- Resultado/producto esperado:

Identificar los pacientes con mayor potencial de desarrollo de sintomatología crónica articular en Chikungunya para que posteriormente se tengan en cuenta en políticas de salud en prevención.

- Beneficiarios:

Sistema de salud.

10. Impacto del estudio

- Impacto esperado

Identificar características clínicas y en pruebas de laboratorio que puedan influenciar en la cronicidad de los síntomas de Chikungunya.

Supuesto:

Uso de la información aportada por el estudio para modificar las guías de prevención y promoción de la salud en Chikungunya.

- Impacto esperado:

Aproximación básica epidemiológica, clínica y en pruebas de laboratorio en los hallazgos más comunes como síntomas y signos crónicos de Chikungunya.

Supuesto

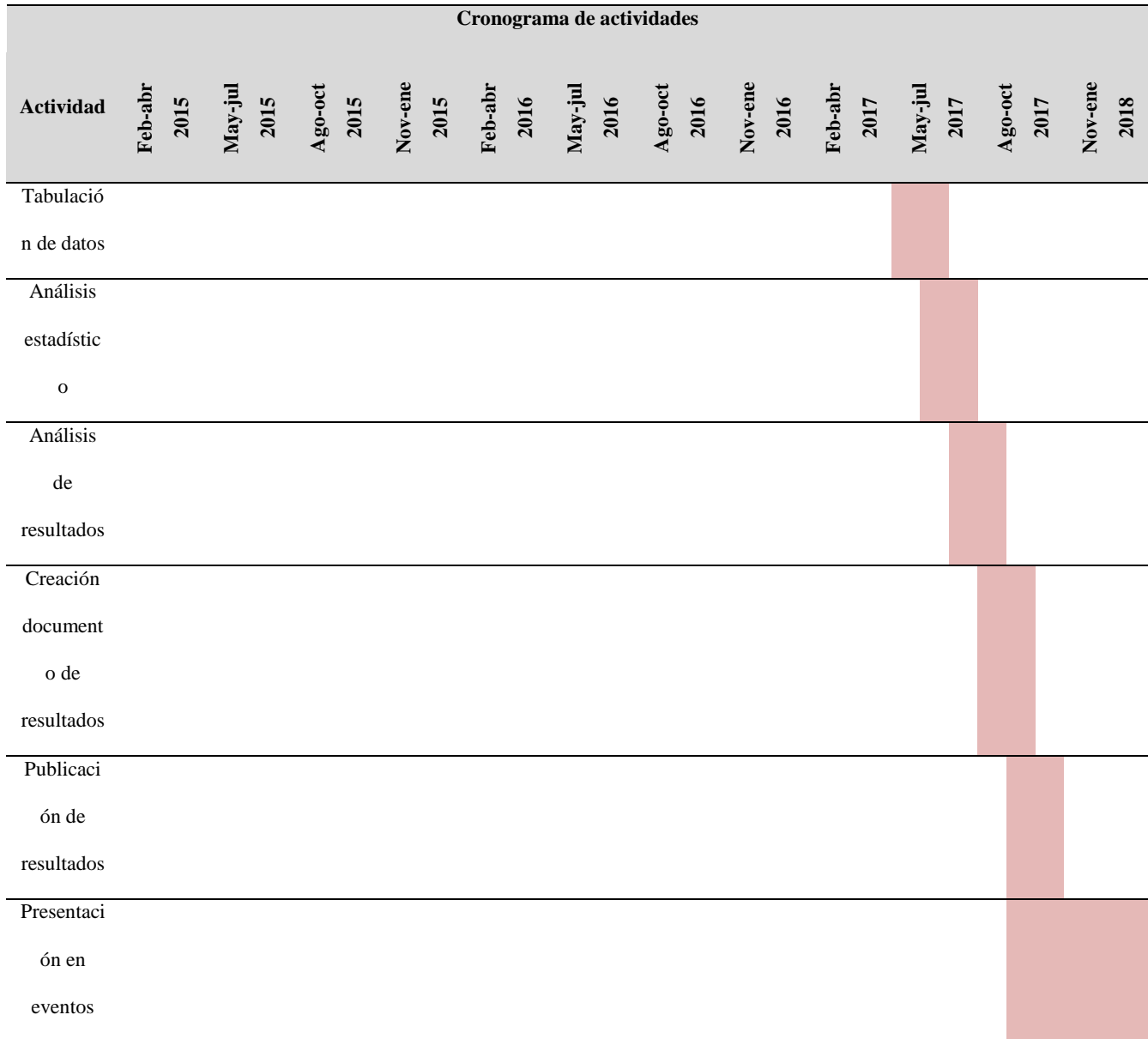
Conocimiento nuevo para permitir precisar los síntomas crónicos esperados en Chikungunya y sensibilizar de ésta forma al cuerpo médico sobre la identificación de los hallazgos en la práctica diaria.

11. Cronograma de actividades

Tabla 4.

Cronograma de actividades

Cronograma de actividades													
Actividad	Feb-abr 2015	May-jul 2015	Ago-oct 2015	Nov-ene 2015	Feb-abr 2016	May-jul 2016	Ago-oct 2016	Nov-ene 2016	Feb-abr 2017	May-jul 2017	Ago-oct 2017	Nov-ene 2018	
Elaboración del protocolo de investigación	■												
Presentación del protocolo						■							
Correcciones del protocolo							■						
Recolección de datos									■				
Análisis de muestras sanguíneas										■			



12. Presupuesto y fuentes de financiación

12.1. Gastos de personal

Tabla 5.

Gastos de personal

Investigador/Experto/Auxiliar (Nombre)	Formación	Función	Dedicación		sueldo (hora)	Total
			h/sem	meses		
Marggie López Rodríguez	MD Gral.	Inv. principal	5	36	\$30.000	\$5.400.000
Elsa Rojas Garrido	Especialista	Director	1	36	\$100.000	\$14.400.000
Reynaldo Badillo	Especialista	Codirector	1	24	\$100.000	\$9.600.000
Procesamiento						
Margarita Gélvez	Microbióloga Especialista	de las muestras.	1	24	\$100.000	\$9.600.000
Auxiliar de enfermería	Técnico	Toma de muestra	12	Único Día	\$20.000	\$240.000
Auxiliar 1	Técnico	Auxiliar	3	16	\$7.000	\$1.344.000
TOTAL						\$40.584.000

12.2. Implementos

Tabla 6.

Implementos

Implemento	Valor individual	Cantidad	Total
Lapiceros	\$1.000	10	\$10.000
Fotocopias	\$100	248	\$24.800
Impresiones	\$200	248	\$49.600
Carpetas	\$1.000	62	\$62.000
TOTAL			\$146.400

12.3. Equipos y software

Tabla 7.

Equipos y software

Equipo/software	valor individual	Cantidad	Total
Computador portátil	1.500.000	1	\$1.500.000
Software: Stata 12.0® – stata corporation	0	1	0
TOTAL			\$1.500.000

12.4. Pruebas diagnósticas

Tabla 8.

Pruebas diagnósticas

Prueba diagnóstica	Valor individual	Cantidad	Total
Proteína C reactiva por ELISA	\$6.500	182	\$1.183.000
Factor Reumatoideo cuantitativo por ELISA	\$6.500	182	\$1.183.000
Anti-péptido cíclico citrulinado IgG por ELISA	\$42.000	182	\$7.644.000
Anticuerpos Antinucleares por ELISA	\$25.000	182	\$4.550.000.
TOTAL			\$14.560.000

12. 5. Gastos totales

Tabla 9.

Gastos totales

GASTOS TOTALES	Valor	Fuentes de financiación	
		Recursos propios	Convocatoria ASOREUMA Grupos de investigación GERMINA y Epidemiología Clínica
Gastos de personal	\$40.584.000		\$40.584.000
Implementos	\$146.400		\$146.400
Equipos/software	\$1.500.000	\$1.500.000	
Prueba diagnóstica	\$14.560.000		\$10.000.000 \$4.560.000
TOTAL	\$ 56.790.400		

13. Resultados

En el proceso de obtención de resultados se tomó como población 96 pacientes que asistieron a la primera toma de muestra en la fase subaguda de la infección por el virus de Chikungunya, de quienes se excluyeron para el presente estudio 3 menores de edad y una persona por fallecimiento. Durante el desarrollo de este proyecto 3 personas se perdieron por causas desconocidas, 1 persona por traslado de domicilio a otro departamento y 20 pacientes se negaron a la participación. Finalmente, en la recolección de datos de la visita actual se entrevistaron 70 personas.

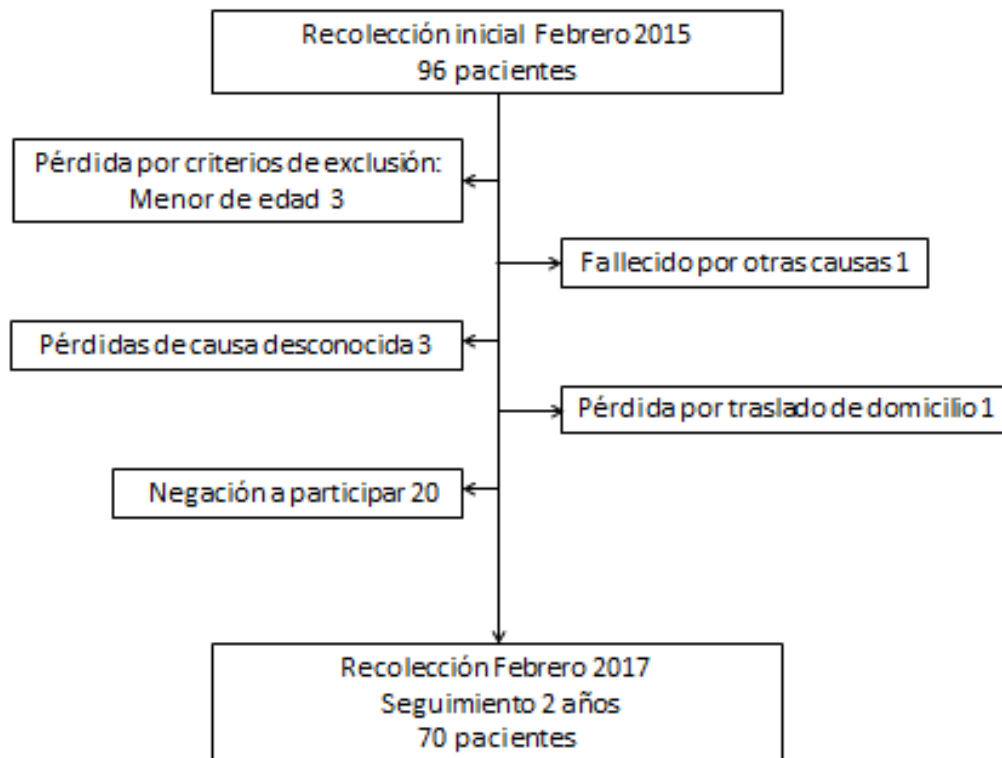


Figura 3. Diagrama de recolección de pacientes

La edad media de los participantes del estudio fue 59,88 años, siendo más frecuente en las mujeres con 78,6% de los casos. Solo 21,4% de los pacientes fue de sexo masculino. Dado que este estudio se realizó con base en una visita inicial, la mediana del tiempo posterior a la enfermedad para el momento de la visita inicial fue 44,12 días. En la segunda muestra, la mediana de días de presentación de la enfermedad fue 745,72 días.

En este estudio se decidieron evaluar las variables demográficas de la población, tales como la ocupación durante la enfermedad: siendo en el 40% de los casos de ocupación Hogar. En la población masculina, la ocupación más frecuente fue agricultura. En la evaluación inicial de los datos se identificó que el 80% de los casos del estudio fueron personas mayores de 45 años, y 40% de los casos fueron mayores de 65 años. Siendo la población adulta mayor una parte representativa en los casos.

Las ocupaciones más frecuentes halladas en el estudio fueron hogar, agricultura, estudiante, docente, desempleado, auxiliatura de enfermería, entre otros.

Los síntomas más frecuentes presentados en la primera visita (contexto de brote) fueron así, en su orden: Dolor articular (71,4%), rigidez matutina (48,6%), Test de compresión de metacarpofalángicas (51,2%). Los síntomas más frecuentes en la segunda visita fueron: dolor articular (74,2%), Rigidez matutina (21,4%) y prueba de compresión de metacarpofalángicas (17,1%).

Se evaluó el consumo de Anti- inflamatorios no esteroides (AINES) basado en el consumo por meses, desde menos de 1 mes hasta mayor de 12 meses. El 77,1% de los participantes consumieron anti- inflamatorios no esteroides durante más de 1 mes posterior a la presentación aguda de la infección por virus de Chikungunya. El 54,2% de los pacientes consumió Anti- inflamatorios no esteroides durante más de 6 meses.

Con respecto al consumo de methotrexate solo fue prescrito por subespecialistas (internistas o reumatólogos) en un 18,6% de los casos.

En ambas visitas se evaluó si cursaban con características compatibles con poliartropatía post- Chikungunya encontrándose presente en 75,7% de los casos en la visita inicial y sólo en el 17,1% de los casos en la segunda visita, dos años después de la presentación.

La presencia de antecedentes reumatológicos es una parte importante para el análisis de los datos, a este respecto se encontró: antecedente de artritis reumatoide en 4,4% de los casos, antecedente de osteoartritis en 11,7%, no hubo casos con antecedente de lupus eritematoso sistémico, y solo una mujer cursó con embarazo posterior a la infección por Chikungunya.

En el momento de la segunda visita (dos años después de la presentación de la infección del virus de Chikungunya) se clasificaron los hallazgos clínicos por enfermedades, según la valoración del reumatólogo así: Poliartropatía post- Chikungunya (17,1%), Fibromialgia (10%), Síndrome de túnel del carpo (17,1%), Artrosis de rodillas (32,8%), artrosis de interfalángicas distales (20%), síndrome de hombro doloroso (17,1%), tenosinovitis (18,6%), gota (1,4%), secuelas de fractura de cadera (1,4%), epicondilitis lateral (1,4%). Un 28,5% de los casos no tuvo diagnóstico de patología reumatológica.

Del total de los casos, solo 24,3% (17 personas) cursaron con síntomas durante más de 6 semanas.

Inicialmente se propuso evaluar la presencia de tumefacción y dolor por cada articulación periférica, sin embargo, este dato no fue significativo a nivel de los resultados por paciente, ni a nivel grupal, por lo cual no se presentan datos con respecto a estas variables.

Se evaluó el número de articulaciones comprometidas en la visita dos años después de la presentación de la infección encontrando una media de articulaciones dolorosas de 4,61 con

desviación estándar de 8,40. Así mismo se evaluaron las articulaciones tumefactas con una media de 0,43, con desviación estándar de 1,87.

De la muestra de pacientes el 75,53% de los casos cursaron con menos de tres articulaciones dolorosas y 26,47% tuvieron 3 o más articulaciones dolorosas.

Con respecto a articulaciones tumefactas se evaluaron aquellos pacientes que cursaron con articulaciones siendo 89,8% de los casos negativos para articulaciones tumefactas versus 10,1% de pacientes con una o más articulaciones tumefactas.

Al estratificar el factor reumatoideo en negativo y positivo en la primera muestra se pudo encontrar que fueron factor reumatoide negativos el 72,9% de los pacientes y positivos el 27,08%.

En el análisis de proteína C reactiva en concentración (mg/lit) la mediana de fue 4,13 (RIQ 2,33- 8,0) en la primera muestra. Mientras en la segunda muestra la mediana fue de 2,64 (RIQ 1,5- 4,84).

Análisis de comparación de grupos

- Poliartropatía Post- chikungunya

Los datos se evaluaron con respecto a la presencia de poliartropatía post- Chikungunya, hallándose que no hay diferencias significativas entre grupos de edad, sexo, procedencia, edad mayor de 45 años y edad mayor de 65 años. Sin embargo, si hubo diferencias significativas entre grupos con respecto a la presencia de dolor articular, rigidez matutina y prueba de compresión de articulaciones metacarpofalángicas. Se valoró así mismo la presencia de alteración a nivel de sistema articular axial por medio de evaluación de presencia de entesitis,

test de schober y alteración en la distancia dedo piso; los hallazgos con respecto a estos dos signos clínicos no se presentaron de forma significativa en la población y no permite la propuesta de hipótesis.

Tabla 10.

Análisis bivariado con respecto a Poliartropatía post- Chikungunya en la segunda evaluación clínica

Variable	Con Poliartropatía post-Chik	Sin Poliartropatía post-Chik	Valor P
Edad (media, DS)	59,8 (12,8)	59,01 (18,18)	0,55
Sexo (Ser mujer)	9 (75%)	46 (79,31%)	0,71
Edad mayor 45 años	11 (91,67%)	45 (77,59%)	0,43
Edad mayor 65 años	4 (33,33%)	24 (41,38%)	0,75
Más de 40 días de síntomas	9 (75%)	27 (50%)	0,19
Días evolución al momento de la primera visita	49,66 (24,39)	43,05 (23,08)	0,81
Días de evolución al momento de la segunda visita	755,83 (16,54)	754,65 (22,87)	0,56
Mayor de 750 días	8 (66,67%)	28 (50,91%)	0,32
Dolor articular	12 (100%)	40 (70,18%)	0,03
Rigidez Matutina	6 (50%)	9 (15,79%)	0,009
Prueba de compresión de metacarpofalángicas	11 (91,67%)	13 (22,41%)	<0,001
Entesitis	0	4 (25%)	0,76

Con respecto a las pruebas diagnósticas realizadas se pudo encontrar que con respecto a la primera muestra examinada (44 días de la infección): el 28,57% de los pacientes que no debutaron con poliartropatía post chikungunya cursaron con factor reumatoideo positivo mientras en el grupo con presencia de poliartropatía post- chikungunya el 60% de los casos tuvieron factor reumatoide positivo, con valor de p de 0.05.

36.36% de los pacientes sin poliartropatía fueron positivos para factor reumatoideo en la segunda muestra, mientras el 33,9% de los pacientes que cursaron con poliartropatía tuvieron factor reumatoideo positivo. Al comparar la positividad del factor reumatoideo entre grupos en la segunda visita, no hubo diferencia estadísticamente significativa (p de 0,33).

Se evaluó los valores de Inmunoglobulina G para chikungunya en los pacientes con poliartropatía post- Chikungunya. La media de Ig G para chikungunya en los pacientes sin poliartropatía post Chikungunya fue de 37,1 (desviación estándar 16,9). La media de Ig G para Chikungunya en los pacientes con diagnóstico de poliartropatía post chikungunya fue de 37,3 (desviación estándar 14,9). No hubo diferencias significativas entre los grupos con valor de p de 0.9742.

Dentro del diseño del estudio se propuso además evaluar los resultados a nivel de los resultados de la segunda muestra a nivel de Inmunoglobulina G para Chikungunya encontrándose: La media de Ig G para chikungunya en los pacientes sin poliartropatía post Chikungunya fue de 60,9 (desviación estándar 30,0). La media de Ig G para Chikungunya en los pacientes con diagnóstico de poliartropatía post chikungunya fue de 66,3 (desviación estándar 29,9). No hubo diferencias significativas entre los grupos con valor de p de 0.5783.

En la evaluación de la Proteína C reactiva en concentración (mg/L) en los pacientes sin poliartropatía post chikungunya evaluada en la primera visita la mediana fue de 4,05 (RIQ 2,29- 7,75). De forma similar en los pacientes con poliartropatía post Chikungunya la mediana de concentración de proteína C reactiva fue de 4,52 (RIQ 3,07- 17,09). El valor de p fue de 0,75.

En la valoración de la Proteína C reactiva en concentración (mg/L) en los pacientes sin poliartropatía post chikungunya evaluada en la segunda visita la mediana fue de 2,42 (RIQ

1,5- 4,32). De forma similar en los pacientes con poliartropatía post Chikungunya la mediana de concentración de proteína C reactiva fue de 4,29 (RIQ 2,41- 5,59). El valor de p fue de 0,16.

- Articulares Dolorosas

En la comparación de grupos de aquellos pacientes que no cursaron con poliartropatía post chikungunya versus. El número de articulaciones dolorosas evidenciadas en la segunda visita se evidencio una media de 1,75 articulaciones dolorosas, con desviación estándar de 5,44.

En cambio, aquellos pacientes que si se identificaron como poliartropatía post chikungunya tienen una media de articulaciones dolorosas de 18,6 con desviación estándar de 6,75.

EL 26,47% de los pacientes del estudio cursaron con más de 3 articulaciones dolorosas al momento de la segunda visita.

Se analizó la relación del número de articulaciones dolorosas con respecto al nivel de inmunoglobulina G al momento de la primera muestra comparando aquellos pacientes con 3 o más articulaciones dolorosas y aquellos que no. Se encontró que la Inmunoglobulina G para Chikungunya tomada en la primera muestra se obtuvo una media de 37,1 (desviación estándar de 16,6) en paciente con menos de 3 articulaciones dolorosas. De forma similar en pacientes con 3 o más articulaciones dolorosas la media de Ig G para Chikungunya fue 38,8 (desviación estándar 14,9). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos (p de 0,723).

Así mismo se evaluaron las articulaciones dolorosas con respecto a Inmunoglobulina G para Chikungunya tomada de la segunda muestra. Para aquellos pacientes con menos de 3 articulaciones dolorosas, se obtuvo una media de Ig G para Chikungunya de 63,2 (desviación estándar 30,9) en la segunda muestra. En pacientes con 3 o más articulaciones dolorosas la

media de Ig G para Chikungunya fue de 61,5 (desviación estándar 27,3). No hubo diferencia estadística entre los dos grupos (p de 0.84).

Se estratificó el factor reumatoide en negativo y positivo versus 3 o más articulaciones dolorosas; hallándose diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes con valor de p de 0,07.

Con respecto al factor reumatoideo evaluado en la segunda muestra se tabuló la concentración (miligramos por litro), comparando con 3 o más articulaciones dolorosas. En pacientes con menos de 3 articulaciones dolorosas se encontró que la mediana fue de 19,4(RIQ 12,7- 27,7) versus 33,2 (RIQ 15,9- 80,5) en pacientes con 3 o más articulaciones dolorosas. El valor de p en este grupo fue de 0,05 mostrando diferencias significativas en cuanto a factor reumatoideo tomado en la segunda muestra.

El análisis de Anticuerpos antinucleares tomados en la primera muestra también se estratificó si tenía tres o más articulaciones dolorosas o no, encontrándose el cálculo corregido de anticuerpos antinucleares en pacientes con menos de 3 articulaciones dolorosas con una mediana de 0,85 (RIQ 0,68- 1,3). Mientras el mismo valor en pacientes con tres o más articulaciones evidenció una mediana de 1,04 (RIQ 0,8- 1,68). No hubo diferencias significativas entre grupos, siendo la p de 0,86.

El análisis de Anticuerpos antinucleares tomados en la segunda muestra fue estratificado de la misma forma, encontrándose el cálculo corregido de anticuerpos antinucleares en pacientes con menos de 3 articulaciones dolorosas con una mediana de 0,88 (RIQ 0,72- 1,21). Mientras el mismo valor en pacientes con tres o más articulaciones dolorosas evidenció una mediana de 1,28 (RIQ 0,83- 2,1). No hubo diferencias significativas entre grupos (p de 0,44).

En el enfoque de proteína C reactiva medida por concentración (mg/dl) en pacientes con menos de 3 articulaciones dolorosas, la mediana fue de 4,05 (RIQ 2,29- 7.82). Mientras en los casos con 3 o más articulaciones dolorosas, la mediana de concentración de PCR fue 4,0 (RIQ 2,35- 12,2). Pero sin diferencias estadísticamente significativas (p de 0,93).

Con respecto a la proteína C reactiva evaluada en la segunda muestra se tabuló la concentración en miligramos por litro. En pacientes con menos de 3 articulaciones dolorosa se encontró que la mediana fue de 2,42 (RIQ 1,5- 4,32) versus mediana de factor reumatoideo segunda muestra (concentración mg/L) en pacientes con 3 o más articulaciones dolorosas de 3,3 (RIQ 2,18- 5,22). El valor de p en este grupo fue de 0,44 sin evidencia de diferencias estadísticamente significativas.

- Articulaciones tumefactas

La evaluación de factor reumatoide se hizo también por medio de concentración en miligramos por litro, hallándose, que la mediana de concentración de factor reumatoideo fue de 17,4 (RIQ 11,8- 34) en los pacientes sin tumefacción versus. Una mediana de 36,4 (RIQ 27,5- 69,8) en los pacientes con tumefacción articular.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con valor de p de 0,56.

En la evaluación cualitativa de factor reumatoide en la primera visita (positivo o negativo), se encontró que de aquellos pacientes asintomáticos el 70% fueron negativos y el 30% fueron positivos. Mientras que los pacientes con articulaciones tumefactas hasta un 80% tuvo factor reumatoideo positivo, con 20% de los casos factor reumatoideo negativo. Se encontró diferencias significativas entre los dos grupos con valor de p menor de 0,05.

En la evaluación de factor reumatoide por concentración en miligramos por litro, se halló que la mediana de concentración de factor reumatoideo fue de 19,4 (RIQ 13,1- 29,1) en los pacientes sin tumefacción versus. 51,7 (RIQ 48,6- 97,35) en los pacientes con tumefacción articular.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con valor de p de 0,41.

En la apreciación cualitativa de positivo o negativo, se encontró que de aquellos pacientes asintomáticos a dos años el 68,3% fueron negativos y el 31,67% fueron positivos. Mientras que aquellos pacientes con articulaciones tumefactas tuvieron el factor reumatoideo positivo en 100% de los casos (fase crónica). Con respecto a este resultado de forma cualitativa se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos con valor de p menor de 0,05.

Se evaluó adicionalmente Inmunoglobulina G para Chikungunya tomada durante la visita inicial con respecto a la presencia o no de articulaciones tumefactas. En el grupo sin tumefacción la mediana de Ig G para Chikungunya fue de 41,35 (RIQ 27,5- 49,4) versus. 38,5(RIQ 33,5- 44,7) unidades NovaTECH en aquellos pacientes con tumefacción articular. No hubo diferencias entre los grupos con valor de p de 0,7.

Así mismo se evaluaron las articulaciones tumefactas con respecto a Inmunoglobulina G para Chikungunya tomada de la segunda muestra. En pacientes sin tumefacción se obtuvo una media de Ig G para Chikungunya de 63,7 (desviación estándar 28,7) en la segunda muestra. En pacientes con articulaciones tumefactas, la media de Ig G para Chikungunya fue de 53,1 (desviación estándar 37,2). No hubo diferencia estadística entre los dos grupos (p de 0.37).

El análisis de Anticuerpos antinucleares tomados en la primera visita se estratificó de la misma forma teniendo en cuenta articulaciones tumefactas, encontrándose el cálculo corregido

de anticuerpos antinucleares en pacientes sin tumefacción con una mediana de 0,85 (RIQ 0,69- 1,39). Mientras el mismo valor en pacientes con articulaciones tumefactas mostró una mediana de 1,41 (RIQ 0,8- 1,8). No hubo diferencias significativas entre grupos, siendo la p de 0,92.

En el análisis cualitativo para anticuerpos antinucleares tomados en la primera visita; en el grupo de pacientes sin tumefacción el 86,67% fueron negativos para Anticuerpos antinucleares, siendo positivo solo el 13,33%. En cambio, en el grupo con articulaciones tumefactas el 80% cursó con Anticuerpos antinucleares positivo en la primera visita, vs. 20% con ANAS negativos. Sin embargo, el valor de p fue de 0,53 (estadísticamente no significativo).

Los exámenes de Anticuerpos antinucleares tomados en la segunda visita mostraron el cálculo corregido de anticuerpos antinucleares en pacientes sin tumefacción con una mediana de 0,91 (RIQ 0,72- 1,30). Mientras el mismo valor en pacientes con articulaciones tumefactas expuso una mediana de 1,41 (RIQ 0,94- 1,5). No hubo diferencias significativas entre grupos.

Con respecto a anticuerpos Anti-péptido citrulinado no hubo suficientes pacientes con el resultado positivo que permitiera un análisis a nivel de esta prueba ni en la primera visita, ni en la segunda.

La proteína C reactiva se analizó por medio de concentración en miligramos por litro, hallándose, que la mediana de concentración fue de 4,05 (RIQ 2,21- 7,37) en los pacientes sin tumefacción versus. 7,87(RIQ 3,79- 17,09) en los pacientes con tumefacción articular. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con valor de p de 0,54.

En la evaluación de proteína C reactiva por concentración en miligramos por litro en la segunda muestra, se halló que la mediana fue de 2,54 (RIQ 1,56- 4,42) en los pacientes sin

tumefacción versus. 4,84 (RIQ 2,86- 4,91) en los pacientes con tumefacción articular. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con valor de p de 0,97.

En aquellos pacientes sin diagnóstico de poliartropatía post Chikungunya se halló una media de articulaciones tumefactas de 0,7 con desviación estándar de 0,37. Mientras que en pacientes con el diagnóstico de poliartropatía la media de articulaciones tumefactas fue 2,16 con desviación estándar de 4,13.

- AINES

En el análisis bivariado se encontró que el consumo de AINES por más de seis meses tuvo relación con edad mayor de 45 años (OR 10,4- IC 2,09- 51,92, p 0,0008), rigidez matutina (OR 4,31- IC 1,08- 17,1, p 0,02) y antecedente de artrosis de interfalángicas distales (OR 6,46- IC 1,31- 31,6, p 0,007).

La relación entre el consumo de antiinflamatorios no esteroides por más de 1 mes con los títulos de Ig G para chikungunya mayores a 30 unidades NovaTECH en la primera visita (OR 4,45, P=0,016) y títulos de Ig G mayor a 60 unidades NovaTECH en la fase crónica (OR 4,4, p=0,015).

Se halló adicionalmente que la relación entre el consumo de AINES por más de 6 meses con los títulos de inmunoglobulina G para chikungunya mayores a 30 unidades NovaTECH en la primera visita (OR 4,43, P=0,001) sin encontrar asociación con títulos de Ig G en fase crónica.

14. Discusión

El presente estudio es la primera aproximación al estudio de la sintomatología crónica articular general después del brote del virus de Chikungunya presentado en Santander, con el reto de definir prevalencia de la enfermedad crónica relacionada tanto a nivel clínico como de pruebas de laboratorio, además que se enriquece con la evaluación de marcadores reumatológicos relacionados con artritis reumatoide y se atreve a determinar la prevalencia de pacientes que cumplen los criterios diagnósticos para esta enfermedad después de dos años de su aparición. Mientras Teng T y colaboradores han intentado evaluar la presencia de interleucinas y su relación con el nivel de carga viral (Teng, Kam, Lee, & et, 2015, págs. 1925–1935), en éste se explora marcadores ampliamente reconocidos en las enfermedades inflamatorias articulares y su relación con la sintomatología clínica, lo cual ofrece herramientas al médico clínico al momento del enfoque y el manejo del paciente.

La principal fortaleza de este estudio es la evaluación presencial por parte de un reumatólogo con experiencia, la cual no se garantizó en la mayoría de estudios hasta ahora publicados. Solo uno de los estudios clínicos que evaluaron los pacientes de forma similar se dio en Martinica (Isla Francesa), con seguimiento de 128 pacientes a 8 meses, encontrando dolor articular crónico en 31,9%, fibromialgia en 6,1%, con espondiloartritis 30,6% y 18,3% cursaron con poliartropatía crónica inflamatoria simétrica post Chikungunya (Blettery, Brunier, & et, Noviembre de 2016, págs. 2817-2824).

Los hallazgos clínicos descritos se basan en información recolectada en 70 individuos, siendo un poco menor comparado con otras cohortes, sin embargo, con gran importancia por lo anteriormente descrito.

La edad de los pacientes de este estudio nos permite analizar el comportamiento en adultos mayores de 40 y 65 años quienes están descritos en estudios previos como la porción de la población con mayor presentación de evolución clínica crónica (Ali Ou Alla & Combe, 2011).

La poliartropatía crónica inflamatoria post- Chikungunya se convirtió en protagonista de la discapacidad y morbilidad a largo plazo asociada a la infección por virus de Chikungunya en la población Colombiana mostrando rangos desde 14,5% hasta 87,2% de prevalencia, de acuerdo a una proyección propuesta por Rodríguez Morales A, quien estimó que la prevalencia general fue de 47.57 % (IC95 % 45.08-50.13) con mediana de tiempo de duración de 20,12 meses (Rodríguez-Morales, Cardona-Ospina, Villamil-Gómez, & Paniz-Mondolfi, Diciembre de 2015, págs. 2091-2094).

En los estudios a nivel de este tema, los seguimientos han sido en su mayoría a 1 año; en nuestro estudio se revaloró los pacientes a 2 años para obtener los hallazgos descritos, sin embargo en Francia (Isla Reunión) en 2015, se reportó un seguimiento a 6 años de forma telefónica encontrando que la sintomatología reumatológica con el paso del tiempo se torna inespecífica y decrece, predominando síntomas como cefalea y fatiga (Marimoutou, Ferraro, & et, Julio de 2015, págs. 688-693).

La prevalencia de poliartropatía post Chikungunya fue evaluada en un meta-análisis colombiano donde reúnen 5,702 pacientes en 18 estudios: con hallazgo del 22% (95% CI 31.11-49.34; $\tau^2 = 0.0838$). En India prevalencia de 27.27% (95% CI 15.66-38.88; $\tau^2 = 0.0411$). En Francia una prevalencia de 50.25% (95% CI 25.38-75.12; $\tau^2 = 0.1797$).

Siendo en estudios con seguimiento a más de 18 meses de 32.13% (95% CI 22.21-42.04; $\tau^2 = 0.0453$), (Rodríguez- Morales, Cardona-Ospina, Urbano-Garzón & et, 2016, págs. 1849-1858) similar a los hallazgos de la población de Capitanejo en nuestro estudio.

Al tratarse una población alejada de las principales ciudades colombianas, las ocupaciones más frecuentes fueron hogar, agricultura y desafortunadamente mostrando la situación económica del país se encontró alta tasa de desempleo en la población. El 75% de los casos fueron mujeres.

En la visita en la fase subaguda (44 días de evolución) el dolor articular se encontró en 74,2% de los pacientes como síntoma y rigidez matutina 21,4%, en contraste con Risaralda que describe 49,5% de rigidez matutina en un seguimiento entre 6 y 26 semanas (Rodríguez- Morales, Gil-Restrepo, & et, 2016).

La prueba de compresión de articulaciones metacarpofalángicas se ha descrito como un excelente tamizaje en el diagnóstico de artritis reumatoide (Harris, Buddy, & et, 2006) por lo cual se examinó clínicamente en la visita a dos años de seguimiento, encontrando que el 91,67% de los casos con poliartropatía post- Chikungunya tuvieron positivo este signo. En comparación con los pacientes sin la poliartropatía tuvo diferencias estadísticamente significativas (valor de p menor de 0,001). Proponemos que este signo sea evaluado en nuevos estudios al respecto de esta patología y de forma preliminar se pueda usar como tamizaje de los pacientes con dolor articular crónico posterior a esta infección para toma de decisiones oportuna y temprana con respecto a la remisión al especialista en reumatología, teniendo en cuenta que es una prueba económica y de fácil realización. Se requieren más estudios para esta propuesta.

Este es el primer estudio que evalúa el efecto en consumo de medicamento antiinflamatorios no esteroideos (AINES) basado en encuesta con respuesta cualitativa medida en meses, pudiendo confirmar que el 77,1% de los pacientes recibieron estos medicamentos durante más de 1 mes posterior a la infección, alarmando la cifra de que hasta un 54,2% de los casos consumió AINES por dolores articulares hasta 6 meses después del brote.

Zaid A. et al., (Zaid & al, 2018) encontró que los antiinflamatorios no esteroideos pueden controlar y tratar la sintomatología articular asociada con chikungunya sin embargo en el estudio de medicamentos modificadores de la enfermedad como el Methotrexate no hallaron respuesta a la sintomatología.

El diagnóstico como tal, de poliartropatía post Chikungunya se halló en 17.1% de la población a 2 años del cuadro agudo en Santander, que contrasta con hallazgos a nivel mundial de prevalencia desde 90% a 3 semanas, 48% a seis meses y 5,6% a más de 8 meses (Thiberville & al, 2013). Sin embargo, estas diferencias son cuestionables en la medida que los estudios han diferido en la estrategia de evaluar este desenlace.

A continuación, realizamos una tabla comparativa de los hallazgos de todos los estudios en diferentes latitudes con respecto a la prevalencia de la poliartropatía post- Chikungunya teniendo en cuenta las particularidades de cada estudio:

Zona de brote- Fecha - Autor	No. Pacientes	Tiempo	PrevalenciaPoliartr. Chik	Datos adicionales
Isla Reunión, 2013- Geradin P, et al.	346	2 años	43,3%	Factor de Riesgo: 60 o más años, Alto título de Ig G.
Chenna, India. 2014- Ramachandram V, et al	403	6 meses	16%	Mas duración de dolor en mujeres
Isla Reunión, 2015-Javelle E,	159	6 años	59%	Predictores de cronicidad: Edad

et al.				mayor de 45 años, osteoartritis
Haití- EEUU, 2015- Miner J.	10	8 mes	80%	ANAS positivo en 3 casos. Factor reumatoide negativo.
Montpellier, Francia, 2015- Delisle E, et al.	12	12 mes	47,57%	
Risaralda, Colombia 2016- Rodríguez A, et al	283	6- 26,1 sem.	53,7%	
Suriname, 2016 Van Genderen, et al.	180	6 meses	20%	Mas severo en mujeres y ancianos
San Martin, América. 2016- Blettery M, et al	147	8 mes	31,9%	
Venadiillo, Tolima, 2017- Consuegra M, et al.	128	59- 68 sem.	43,1%	Más severo en mayor de 40 años.
Isla Reunión. 2017, Bouquillarde E, et al.	307	32 mes	83% Dolor	64% sinovitis
Atlántico, Colombia, 2018- Chang A.	485	20 mes	25%	

Los antecedentes reumatológicos de artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico no fueron suficientes para permitir inferir una relación entre estas patologías y la evolución crónica del Chikungunya. Así mismo los casos de mujeres embarazadas no fueron significativos. En cambio, la osteoartrosis produjo hallazgos relacionados con mayor consumo de antiinflamatorios no esteroideos tanto en fase aguda de la enfermedad como en fase crónica.

En estudios europeos (Javelle, Ribera, & et, 2015), (Chan & Wu, 2012), (Simon, Parola, Grandadam, & et, 2007 , pág. 13759) se describieron otras patologías que sin generar daño directo a la articulación, se han encontrado con mayor prevalencia en pacientes afectados por Chikungunya comparado con la población general. En Colombia se pudo reproducir este dato,

encontrando que 10% de la población que cursó con Chikungunya posteriormente desarrolló fibromialgia, mientras en Europa describen 6,1% de los casos (Blettery, Brunier, & et, Noviembre de 2016). Similarmente 28,5% de la población no cursó con sintomatología reumatológica de ningún tipo, mientras en el estudio Martinica aproximadamente 18,4% de los casos estuvo asintomático posteriormente (Blettery, Brunier, & et, Noviembre de 2016).

Dentro de la sintomatología evaluada se pensó que algunos pacientes pudiesen presentar compromiso de las articulaciones axiales, medida por distancia dedo- piso y prueba de Schober, dado que en estudios previos se reportó esta sintomatología de forma telefónica en los pacientes (Blettery, Brunier, & et, Noviembre de 2016), sin embargo solo dos casos cursaron con estos síntomas, lo cual no nos permite atribuir estos hallazgos al virus de Chikungunya.

En la literatura mundial se ha otorgado el nombre de poliartropatía crónica inflamatoria post Chikungunya a los casos de sintomatología articular posterior a la infección por el virus, sin embargo, en esta investigación evaluamos si los pacientes cumplían criterios para artritis reumatoide según EULAR/ACR (Kourilovitch & et, 2014) encontrando que 21,4% de los casos cumplieron criterios a las 6 semanas de la enfermedad, pero que esta prevalencia bajó al seguimiento a dos años, dado que 3 de los pacientes habían resueltos los síntomas.

En los estudios a nivel nacional e internacional (Paquet, 2006), (Rodríguez-Morales, Gil-Restrepo, & et, 2016), (Javelle, Ribera, & et, 2015), (Chan & Wu, 2012), (Simon, Parola, Grandadam, & et, 2007), (Consuegra-Rodríguez, y otros, 2018), (Rodríguez-Morales, Cardona-Ospina, Villamil-Gómez, & Paniz-Mondolfi, Diciembre de 2015), no se evaluaron número de articulaciones dolorosas y tumefactas a los dos años del cuadro clínico, por lo tanto nuestros hallazgos nos llevan a sugerir algunas observaciones de utilidad clínica. Basados en

los datos recolectados es pertinente considerar que la poliartropatía post Chikungunya en examen físico, se caracteriza principalmente por la presencia de articulaciones dolorosas (26,4%) con poca tumefacción (10,1%). Solo la mitad de los casos con dolor articular, realmente cursaron con tumefacción articular, por lo cual planteamos como parte de los hallazgos clínicos específicos de esta patología que podrían diferenciarlos de la artritis reumatoide, sin embargo, por las debilidades propias del estudio se requiere evaluación en poblaciones más grandes para confirmar esta hipótesis.

En el análisis de pruebas de laboratorio se encontró que el marcador con mayor relación para la sintomatología articular periférica fue el factor reumatoide, similar a lo descrito por Waymouth (Waymouth, Zoutman, & Towheed, 2013).

El valor de Inmunoglobulina G para chikungunya no mostró diferencias entre el grupo sintomático y el asintomático a los 40 días del cuadro clínico agudo, ni a los dos años.

La proteína C reactiva a pesar de ser un marcador de respuesta inflamatoria sistémica de gran importancia en el seguimiento de la artritis reumatoide, se encontró en este estudio que no mostró diferencias entre grupos con respecto a poliartropatía post chikungunya, número de articulaciones dolorosas y número de articulaciones tumefactas. Es probable que estos hallazgos no hayan sido significativos dado el tamaño de muestra.

En el proceso de comparación de número de articulaciones dolorosas con factor reumatoideo reportado en la segunda visita clasificado como positivo o negativo y clasificado como concentración(mg/lt), se encontró diferencias significativas entre grupos. Si bien se necesitan estudios adicionales para apoyar este dato, proponemos la realización de esta prueba a los pacientes en fase subaguda para determinar el riesgo de cronicidad de la sintomatología y tratamientos oportunos.

En el análisis bivariado del número de articulaciones dolorosas no se encontró diferencias significativas entre grupos con respecto a inmunoglobulina G, factor reumatoideo cuantitativo, proteína C reactiva, anticuerpos antinucleares y Anti-CCP no mostró diferencias.

El 30% de los pacientes sin articulaciones tumefactas tuvieron el factor reumatoideo positivo en la primera visita lo cual es similar a lo reportado en la población general sin el antecedente de infección por virus de Chikungunya.

Mientras tanto los pacientes con articulaciones tumefactas en un 80% de los casos tuvieron factor reumatoideo positivo, con diferencias significativas entre los dos grupos en la fase subaguda. Estos resultados se mantuvieron en el análisis comparativo de la primera y segunda muestra (siendo positivo para factor reumatoideo el 100% de los casos con en la segunda muestra). La anterior observación debe explorarse en el marco de estudios prospectivos para evaluar su verdadero valor pronóstico, sin embargo, por la alta prevalencia en aquellos que persistieron sintomáticos a los dos años es factible pensar el uso de este marcador como predictor de la sintomatología crónica y además puede ser útil para establecer el óptimo uso de antiinflamatorios y la oportuna remisión a servicios especializados de reumatología.

No hubo relación significativa entre la presencia de articulaciones tumefactas con respecto a inmunoglobulina G y proteína C reactiva en la primera muestra, ni en la segunda.

Los resultados de anticuerpos anti péptico citrulinado no permitieron comparación al hallarse solo un caso positivo en el grupo de evaluación, adicionalmente el paciente que resultó positivo no cursó con poliartropatía post Chikungunya. Entendemos que la población del estudio es pequeña, pero es probable que Anti CCP no sea un marcador determinante en esta enfermedad a diferencia del caso de la artritis reumatoide.

En pacientes mayores de 45 años, quienes cursaron con rigidez matutina y antecedente de artrosis de articulaciones interfalángicas distales tuvieron un mayor consumo de AINES por más de seis meses, lo cual sugiere que esta es una variable indirecta para medir la carga de enfermedad y el potencial costo en el sistema de salud.

Las limitaciones del estudio se dan principalmente por el pequeño tamaño de muestra dado que se recolectó en contexto de un brote, así mismo esto influye en los resultados clínicos obtenidos en la primera visita, sin embargo, consideramos que los datos más fuertes se han expresado a nivel de los hallazgos a los dos años lo cual minimiza la limitación.

Los datos recolectados de forma presencial a nivel de consumo de antiinflamatorios no esteroideos fueron tomados de forma cualitativa y retrospectiva por lo cual dependen del sesgo de memoria.

La epidemia de Chikungunya se presentó en el país en 2014-2015, un año antes de la introducción de virus Zika en la población colombiana, por tanto, es probable que, en la visita de control a dos años, algunos pacientes en Capitanejo hubiesen tenido esta infección y al no evaluarse esta exposición puede haber algún grado de confusión con las variables clínicas evaluadas en la segunda visita. Sin embargo, este virus cursa con sintomatología y fisiopatología diferente a chikungunya por lo cual es probable que la importancia para este estudio sea baja.

Durante el periodo de observación, los pacientes recibieron el cuidado usual del sistema de salud y algunos recibieron intervenciones que potencialmente pudiesen modificar el curso de la enfermedad, entre ellos 18% que algún momento recibieron metrotexate, lo cual puede imponer ciertas modificaciones en los hallazgos clínicos y de biomarcadores. Este factor amerita analizarse posteriormente en un análisis de sensibilidad.

Este estudio permite identificar el estado actual de esta enfermedad, las principales características clínicas en la población colombiana, los factores que pueden predisponer a la cronicidad y los hallazgos en pruebas de laboratorio que pudiesen llegar a ser útiles a futuro en el manejo de los pacientes. Además, este estudio representa una herramienta que contribuye para preparar a los clínicos que trabajan en áreas del tropicales sobre como evaluar los fenómenos reumatológicos que pueden desencadenar otros virus artritogénicos como Mayaro, O'nyong-nyong, Virus del Valle de Ross y el Sindbis, los cuales también tienen el potencial de generar epidemias.

El médico especialista en medicina interna es el profesional ideal para el enfoque de ésta patología y su fase crónica, permitiendo identificar de forma inicial la enfermedad, abordar farmacológicamente la enfermedad y evaluar la toma de pruebas de laboratorio s adicionales que permitan cambiar la historia natural de la enfermedad, disminuyendo la morbilidad y discapacidad producida a largo plazo. Así como generalizar los conocimientos hallados en este estudio a otras patologías similares.

15. Conclusiones

- La poliartropatía crónica inflamatoria post chikungunya alcanza una prevalencia 17,1% en la población de Capitanejo, Santander, lo cual es similar a lo reportado a nivel nacional e internacional.

- La osteoartrosis de interfalángicas distales y la edad mayor de 45 años, influye en el tiempo de consumo de antiinflamatorios no esteroideos a seis meses.
- La sintomatología crónica asociada al virus de chikungunya no es la única enfermedad relacionada con el virus chikungunya, se observó prevalencia más alta de otras enfermedades reumatológicas como la fibromialgia.
- Este es el primer estudio con evaluación presencial clínica y de pruebas de laboratorio a dos años lo cual ofrece información que aporta al entendimiento de la evolución natural de la enfermedad en nuestra población
- La prueba de compresión de metacarpofalángicas se propone como una prueba de tamizaje para el diagnóstico oportuno y la remisión temprana a reumatología.
- Es llamativo que en este estudio no se observó compromiso clínico a nivel de esqueleto axial.
- La sintomatología de la poliartropatía post chikungunya se presenta principalmente con articulaciones dolorosas, siendo menos frecuente la tumefacción.
- El factor reumatoideo parece tener un papel importante a nivel de estudios de laboratorio para la valoración en la fase subaguda y tiene el potencial de ser usado como factor pronóstico, lo cual debe evaluarse con otro tipo de estudios
- La proteína C reactiva, inmunoglobulina G para chikungunya, anticuerpos antinucleares y anticuerpos anti-péptido citrulinado no mostraron comportamiento diferencial en relación con la poliartropatía crónica inflamatoria post chikungunya.
- El aprendizaje que ofrece este estudio a partir del brote de chikungunya, permite educar, preparar y generar atención en la comunidad médica sobre aparición de nuevos virus artritogénicos y su implicación clínica y poblacional.

Referencias bibliográficas

- Aletaha D, Neogi T, et. Al. (2010) Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis and Reumatism*. 2569–2581.
- Ali Ou Alla S. y Combe B. (2011). Arthritis after infection with Chikungunya virus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 25(337-346).
- Balint P, Kane D, et. al. (2002). Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis*. 61:905–910.
- Becker J. y Winthrop K. (2010). Update on rheumatic manifestations of infectious diseases. *Current Opinion in Rheumatology*. 22(72 - 77).
- Bedoya-Arias J. et al. (2015). Healthcare students and workers' knowledge about epidemiology and symptoms of chikungunya fever in two cities of Colombia. *The Journal of infection in developing countries*. 9(330-332).
- Benjamin M, Toumi H, et. al. (2009). Evidence for a distinctive pattern of bone formation in enthesophytes. *Ann Rheum Dis* 68: 1003-1010.
- Blettery M, Brunier L, et al. (2016). Brief Report: Management of Chronic Post-Chikungunya Rheumatic Disease: The Martinican Experience. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Nov;68(11):2817-2824.
- Bouquillard E. y Combe B. (2009). A report of 21 cases of rheumatoid arthritis following Chikungunya fever. *Joint Bone Spine*. 76(654-657).
- Burt F, Chen W, Miner J, et al. (2017). Chikungunya virus: an update on the biology and pathogenesis of this emerging pathogen. *Lancet Infect Dis*.

Chan KK, Wu RW. (2012). Symptoms, signs and quality of life (QoL) in osteoarthritis (OA).

In: Rothschild DB, editor. Principles of osteoarthritis - its definition, character, derivation and modality-related recognition.

Clinical Guide to Laboratory Tests". (1995). Edited by N.W. Tietz, 3rd Edition. W.B.

Saunders Company, Philadelphia, PA. 19106

Consuegra-Rodríguez MoPatricia, Hidalgo-Zambrano DM, Vásquez-Serna H, Jiménez-

Canizales CE, Parra-Valencia E, Rodríguez-Morales AJ, (2018). Post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism: Follow-up of cases after 1 year of infection in Tolima, Colombia, Travel Medicine and Infectious Disease.

Dirección de Epidemiología y Demografía del Ministerio de Salud y Protección Social y de la

Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud. Informe Quincenal Epidemiológico Nacional (IQEN). (2014 Septiembre); 19(18).

Fernandez J, Willisch A, et al. (2009). Evaluation of ankylosing spondylitis spinal mobility

measurements in the assessment of spinal involvement in psoriatic arthritis. Arthritis Rheum.61(3):386-92.

Fourie E. y Morrison J. (1979). Rheumatoid Arthritic Syndrome after Chikungunya Fever.

S.A. Medical Journal.

Glerup M, Herlin T, Twilt M. (2017). Remission rate is not dependent on the presence of

antinuclear antibodies in juvenile idiopathic arthritis. Clin Rheumatol. 36:671–676.

Gómez A. (2004). Anticuerpos anti péptidos citrulinados en la artritis reumatoide. Rev Esp

Reumatol. 31(4):165-8.

Harris E, Buddy R, et. al. (2006). Kelley's Textbook of Rheumatology. Séptima edición.

- Hochedez P, Jaureguiberry S, Debruyne M, Bossi P, et al. (October 2006). Chikungunya infection in travellers, *Emerging Infectious Diseases* Vol. 12, No. 10, 1565-1566
- Hyun A, Su H, et. al. (2007). Ultrasonographic Findings of the Shoulder in Patients with Rheumatoid Arthritis and Comparison with Physical Examination. *J Korean Med Sci*; 22: 660-6.
- Incel N, Ceceli E, et al. (2002). Grip strength: effect of hand dominance. *Singapore Med J*. 43(5):234-7.
- Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. (2013). Rheumatoid Factors: Clinical Applications. *Dis Markers*.35(6):727-34.
- Javelle E, Ribera A, et al. (2015). Specific Management of Post-Chikungunya Rheumatic Disorders: A Retrospective Study of 159 Cases in Reunion Island from 2006- 2012. *PLOS Neglected Tropical Diseases*.
- Jong P, Weel A, et. al. (2012). To Squeeze or Not to Squeeze, That Is the Question! Optimizing the Disease Activity Score in 28 Joints by Adding the Squeeze Test of Metatarsophalangeal Joints in Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 3095–3101.
- Kayser F, Bienz K, et al. (2005). *Medical Microbiology*, Stuttgart, 440-441.
- Kourilovitch M. et al. (2014). Diagnosis and classification of rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity* 48-49.
- Kucharz E. y Cebula-Byrska I. (2012). Chikungunya fever. *European Journal of Internal Medicine*. 23(325-329).
- Kumar KJ, Manjunath VG, Shailashree M, Girish GN. (2012 Octubre). Coinfection with dengue and chikungunya--a case report. *J Indian Med Assoc*. 110(10).

Lafayette Instrument Owner's Manual from tests on more than 2000 subjects. (1986).
info@lafayetteinstrument.com.

Lineamientos para el manejo clínico de los pacientes con el Virus chikungunya (chikv).
(2014). Lineamientos del ministerio nacional del Salud y protección social.

Loreto. M. Diaz-Calderon C. y Garrido L. (2014). Fiebre chikungunya. Manifestaciones
reumáticas de una infección emergente en Europa. Reumatología Clínica.

Mandell G, Bennett J, et al. (2005). Principles and practice of Infectious diseases, Chapter
147, 1913–1919.

Marimoutou C, Ferraro J, et al. (2015). Chikungunya infection: self-reported rheumatic
morbidity and impaired quality of life persist 6 years later. Clin Microbiol Infect. 2015
Jul;21(7):688-93.

Ministerio de Salud y Protección Social. (2014 Agosto). Plan nacional de respuesta frente a la
introducción del virus Chikungunya en Colombia.

Mohd Zim M.A. et al. (2013). Chikungunya infection in Malaysia: Comparison with dengue
infection in adults and predictors of persistent arthralgia. Journal of Clinical Virology.
56(141-145).

Narsimulu G. y Prabhu N. (2011 febrero). Post-Chikungunya Chronic Arthritis. JAPI. 59(81).

Nielsen SF1, Bojesen SE, Schnohr P, Nordestgaard BG. (2012 Sep 6). Elevated rheumatoid
factor and long term risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study.
BMJ.345:e5244.

Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. (2007). Meta-analysis: Diagnostic accuracy of
anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis.
Ann Intern Med; 146: 797–808.

- Novalisa. Ig G Capture ELISA. Chikungunya virus. Inseto de prueba diagnóstica.
- Palacios-Martínez D. DAR, ASLyDVE. (2014). Chikungunya, una enfermedad vírica emergente. Propuesta de un algoritmo de manejo clínico. Semergen.
- Paquet C. (2006). Chikungunya outbreak in Reunion: Epidemiology and surveillance. Euro surveill. 11(5-6).
- Pereira D, et al. (2015 Jan-Feb). Osteoarthritis, Acta Med Port;28(1):99-106.
- Queyriaux B, Simon F, Grandadam M, Michel R, Toulou H, Boutin JP. (2008). Clinical burden of chikungunya virus infection. Lancet Infect Dis 8:2–3.
- Rodríguez-Morales A, Gil-Restrepo A, et al. (2016). Post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism: results from a retrospective follow-up study of 283 adult and child cases in La Virginia, Risaralda, Colombia [version 1; referees: 3 approved]. F1000Research. 5:360.
- Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Urbano-Garzón SF, Hurtado-Zapata JF. (2016). Prevalence of post-Chikungunya Chronic Inflammatory Rheumatism: A Systematic Review and Meta-Analysis. Arthritis Care Res (Hoboken); 298 68(12):1849-1858.
- Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Villamil-Gómez W, Paniz-Mondolfi AE. (2015). How many patients with post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism can we expect in the new endemic areas of Latin America? Rheumatol Int. Dec;35(12):2091-4.
- Rojas E, Miranda 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. Poster 2857 publicado en ASTMH 64.
- Rufai A, Ralphs JR, Benjamin M. (1995). Structure and histopathology of the insertional region of the human Achilles tendon. J Orthop Res;13:585-593.

- Saha K, Firdaus R, Chakrabarti S, Sadhukhan PC. (2013 November). Development of rapid, sensitive one-tube duplex RT-PCR assay for specific and differential diagnosis of Chikungunya and dengue. *J Virol Methods*; 193(2).
- Shiratori A, IOP R, et. al. (2014). Evaluation protocols of hand grip strength in individuals with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rev Bras Reumatol*.54(2):140-7.
- Simon F, Parola P, Grandadam M et al. (2007). Chikungunya infection: an emerging rheumatism among travelers returned from India Ocean islands. Report of 47 cases. *Medicine* 86:123–13759.
- Simon-Djamel et al. (2013). Chikungunya fever: Epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Research*. 99(345-370).
- Sujet Lertanekawattana et al. (2013 septiembre). Prevalence and characteristics of dengue and chikungunya infections among acute febrile patients in Nong Khai province, thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 44(780-790).
- Teng T-S, Kam Y-W, Lee B, et al. (2015). A systematic meta-analysis of immune signatures in patients with acute chikungunya virus infection. *J Infect Dis*; 211: 1925–35
- Thiberville S-D. et al. (2013). Chikungunya fever: epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Research*. 99.
- Tufts Nutrition University Collaboration, Brown, John Hopkins. (2003). Hand Grip Strength Protocol.
- Usa Center for Disease Control/National Institute of Health Manual. (1984). “Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories”.

- Van Den Broek T, Hoppenreijns E, et al. (2015 Feb). Cytokine profiling at disease onset: support for classification of young antinuclear antibody-positive patients as a separate category of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 4(2):470-2.
- Van Leeuwen, M., and Van Rijswijk, M.H.: (1994). Acute phase proteins in monitoring inflammatory disorders. *Bailliere's Clinical Rheumatology*. 8: 531-552.
- Van Nies J, Alves C, et al. (2015). Reappraisal of the diagnostic and prognostic value of morning stiffness in arthralgia and early arthritis: results from the Groningen EARC, Leiden EARC, ESPOIR, Leiden EAC and REACH. *Arthritis Research & Therapy*. 17:108.
- Van Venrooij Wj, Pruijn GJ. (2000). Citrullination: a small change for a protein with great consequences for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*;2:249-51.
- Vernon j. Lee et al. (2012 Septiembre). Simple Clinical and Laboratory Predictors of Chikungunya versus Dengue Infections in Adults. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 6(9).
- Vu D.,et al. (2017). Chikungunya Virus. *Clin Lab Med*.
- Waymouth E., Zoutman D. y Towheed. T. (2013). Chikungunya-related arthritis: Case report and review of the literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 43(273-278).
- Wiesinger T, et al. (2013 Apr). Compression test (Gaenslen's squeeze test) positivity, joint tenderness, and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*; 65(4):653-7.
- Yu C, et al., (2014). Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: A critical review, *Journal of Autoimmunity*.

Zaid A, Gerardin P, Taylor A, Mostafavi H, Malvy D, Mahalingam S. (2018). Chikungunya Virus Arthritis: Implications of Acute and Chronic Inflammation Mechanisms on Pain Management. *Arthritis and Rheumatology*.

Ziff M. (1990). The rheumatoid nodule. *Arthritis Rheum*. 33:761-767.

Apéndices

Apéndice A. Consentimiento informado para realización del estudio llamado “Evaluación de las manifestaciones reumatológicas y alteraciones paraclínicas luego de un año de la presentación de la infección por virus de Chikunguya en un brote en el municipio de Capitanejo, Santander”. Escuela de Medicina. Departamento de Medicina Interna. Universidad Industrial de Santander.

Código de identificación del participante: _____

Con base en los principios establecidos en la Resolución 008430 de 4 de Octubre de 1993 la cual se establecen las normas para la investigación en salud en Colombia, específicamente en el Artículo 15, en lo relacionado con el consentimiento Informado, le damos a conocer acerca de esta investigación y le invitamos a participar en ella si lo considera conveniente.

Con el objetivo que usted este enterado del estudio, le proponemos que lea con cuidado y haga las preguntas que desee hasta su total comprensión.

Lugar del estudio: E.S.E. Hospital San Bartolomé del Municipio Capitanejo, Santander.

Duración: 18 meses (Mayo 2016- Noviembre 2017)

Datos generales y antecedentes del estudio

El presente estudio se realiza en el contexto de requisito de grado para la especialidad de medicina interna en la Universidad Industrial de Santander, con el fin de realizar estudios observacionales del Chikungunya; este virus es el causante de un episodio inicial de fiebre asociado a dolor en coyunturas y músculos, los cuales en muchas ocasiones tienden a hacerse crónicos; de esta manera quienes continuaron con síntomas por más de 3 meses, incluyendo dolores articulares, es decir en las coyunturas, como las muñecas, las manos y las rodillas; así como dolores musculares y lumbares, como en la columna y los cuádriles requieren de manejo especial y orientado por especialistas en medicina interna, infectología y reumatología. Es un estudio de riesgo mínimo según artículo 11 de la Resolución 008430 de 1003 del Ministerio de Salud.

Este estudio se realiza con base en la visita que usted recibió cuando estuvo enfermo de Chikungunya, en este momento se realizó la atención con la necesidad de dar apoyo médico y asistencial en el momento agudo en que la población de Capitanejo presentó la sintomatología de Chikungunya; la Universidad Industrial de Santander y Secretaría de Salud de Santander realizó una intervención aguda con el fin de ayudar a los pacientes que cursaron con la enfermedad, ahora con el paso del tiempo nos interesamos en continuar evaluando las posibles consecuencias de la enfermedad y determinar cómo es el curso clínico a largo plazo de ésta infección.

Le señalamos que entre los exámenes que se realizarán en las muestras de sangre que le tomemos, no realizaremos estudios de “azúcar”, de ninguna otra infección diferente al chikungunya, ni evaluaremos el grado de anemia o ningún otro estudio que usted no haya autorizado.

Estamos invitándolo a participar de éste estudio. Si usted decide ingresar como participación de ésta iniciativa no se apartará de sus servicios médicos habituales. Ninguno de los procedimientos a realizar son experimentales, todos se realizan en la práctica médica a nivel mundial, y los resultados de éste estudio podrán ayudar a determinar la prevención de complicaciones de ésta enfermedad e identificar qué factores predisponen a las personas a sufrir de dolor articulares crónicos y eventualmente evitarlos. NO se están ensayando medicamentos, ni vacunas.

Procedimientos

Usted ha consultado inicialmente a la E.S.E. Hospital San Bartolomé del Municipio Capitanejo y ha recibido manejo inicial por el servicio de medicina general, quienes lograron confirmar que usted se enfermó por este virus; de esta manera ha sido valorado por médicos en el campo de Medicina Interna, Infectología y Reumatología a través campañas de atención organizadas por la Secretaria de Salud Departamental y la Universidad Industrial de Santander a través de su programa de extensión a la comunidad.

Si usted decide participar, serán tomados datos generales y aspectos de su estado de salud respetando siempre su intimidad y la confidencialidad de los mismos, siendo utilizados únicamente para la investigación. Entre los datos tomados se incluirán las valoraciones por parte de Medicina interna / infectología y las valoraciones realizadas por el servicio de Reumatología, con el fin de tener acceso a sus antecedentes y la evolución clínica de la enfermedad, antes del día de hoy.

El día de hoy, posterior a la firma de éste consentimiento informado, si está de acuerdo se realizarán tres pasos durante la atención:

1. Se indagaran las preguntas básicas sobre su historia médica que sean necesarias para evaluar la enfermedad, para evaluar qué características de sus antecedentes médicos influyen en esta enfermedad.

2. Se dirigirá al consultorio del especialista en reumatología donde será evaluado por éste experto durante aproximadamente 40 minutos para realización del examen físico dirigido a las articulares y tejidos extra-articulares. Esta porción de la entrevista se da con el fin de evaluar qué hallazgos clínicos persisten con el paso del tiempo a pesar que su infección aguda ya desapareció.

3. Si está de acuerdo también deseamos la toma de una muestra de sangre, que será recolectada por el personal del Centro de Investigaciones Epidemiológicas de la Universidad Industrial de Santander y los participantes de éste proyecto, mediante punción en el brazo. En esta muestra se realizarán cinco exámenes de sangre relacionados con inflamación y reacción inmune exclusivamente. Con los exámenes de sangre podemos analizar si usted tiene hallazgos en su sangre diferentes a otras personas que lo predisponga a sufrir de enfermedades de las coyunturas.

En total es una única visita durante la participación del estudio, donde será examinado por el especialista en reumatología y posteriormente se realizará la toma de la muestra de sangre (los descritos). No hay procedimientos adicionales.

De igual forma nos gustaría contar con su consentimiento para disponer de la muestra de suero (sangre) que fue tomada por la Secretaría de Salud Departamental y la Universidad Industrial de Santander en su primera visita con el objeto de analizar unas proteínas que tienen que ver con la respuesta inflamatoria y las coyunturas. Teniendo en cuenta que previamente usted autorizó verbalmente el uso de esa muestra para el diagnóstico de la infección; en éste

caso solicitamos nos autorice de forma escrita la realización de nuevos análisis a esa porción de sangre. La secretaría de Salud y la Universidad Industrial de Santander han avalado que lo contactemos para hacer solicitud de su aprobación.

El análisis de la muestra previamente tomada cuando usted se encontraba en el inicio de la enfermedad, y la toma de la nueva muestra actualmente en etapas tardías, nos permitirá lograr mejores conclusiones y ahondar en el estudio del Chicunguya.

Riesgos y molestias predecibles

Si usted acepta la toma de la muestra no tiene efectos adversos a largo plazo, los riesgos son leves, puede suceder que presente hinchazón, dolor o morado en el sitio de la punción, que desaparecerá espontáneamente y no requiere intervenciones adicionales a mediano o largo plazo. Estos eventos son poco frecuentes, sin embargo para minimizar las molestias relacionadas con la toma de la muestra, las auxiliares encargadas de obtenerla tienen experiencia en el procedimiento y harán todo lo posible para evitar incomodidades.

Beneficio

Su participación puede contribuir a dar información que permita aclarar un poco los efectos de Chicunguya a largo plazo, lo cual potencialmente beneficiará a generaciones futuras tanto de la población municipal, como la nacional.

Además los resultados de las pruebas arriba mencionadas estarán disponible a la institución prestadora de salud (E.S.E San Bartolomé de Capitanejo) los cuales serán de utilidad para interpretación de su médico, según los hallazgos de las pruebas su médico podrá tomar

decisiones con respecto a su sintomatología y evaluará la pertinencia de que sea estudiado por especialistas de su seguro social, esto es un beneficio directo hacia usted.

Costo y compensación

Todos los exámenes realizados serán patrocinados por el grupo de investigación y no tienen ningún costo para usted o para su Empresa prestadora de servicios (E.P.S).

Su participación es un acto libre y voluntario y no está sujeto a una retribución económica.

Confidencialidad

El investigador se compromete al uso de sus datos con total confidencialidad y privacidad, asignando un código a sus resultados, por lo cual su participación será anónima. Así mismo se compromete a darle información actualizada de forma verbal y escrita sobre los resultados de los procedimientos. Sus datos estarán disponibles para consulta en la base de datos con respecto únicamente al análisis de este estudio, no serán utilizados para nuevas investigaciones a menos de que usted lo autorice y en ningún caso serán usados para fines económicos. Los datos en físico se encontrarán protegidos por parte del Grupo Epidemiología Clínica y GERMINA pertenecientes a la Escuela de Medicina de la Universidad Industrial de Santander.

Esto se realiza bajo los estándares nacionales de protección de datos según el Decreto 1377 de 2013 Por el cual se reglamenta parcialmente la Ley 1581 del 2012 del Congreso de la Republica, así como la Resolución de Rectoría de la UIS No. 1227 de agosto 22 de 2013 que regulan los asuntos de protección de datos personales.

Derecho a negarse o retirarse

Su participación es totalmente voluntaria y no afectará la atención médica que usted está recibiendo o reciba en un futuro. Éste documento es un consentimiento escrito para la realización de los procedimientos anteriormente descritos, al plasmar su firma en la parte inferior, nos autoriza a su realización, sin embargo, puede retirar su consentimiento cuando lo desee, previa información a los números telefónicos asignados para esto, sin que eso afecte de alguna forma su tratamiento médico instaurado. Su atención médica no cambiará, ni perderá sus derechos como paciente si desea dejar de participar en el estudio.

Preguntas

Si usted tiene alguna duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos o requiere aclaración, en cualquier momento, puede comunicarse con Dra. Marggie López Rodríguez, investigadora principal, al número telefónico 3173763529- 6344000 Ext. 3105. La duración del proyecto es de 18 meses (tiempo desde que se realiza esta visita hasta la publicación de resultados finales); durante éste tiempo usted podrá comunicarse con los investigadores del estudio.

Esta propuesta ha sido revisada y aprobada por el Comité de Ética en investigación científica de la Universidad Industrial de Santander y puede comunicarse para preguntas, aclaraciones o inquietudes acerca de los aspectos éticos de esta investigación con el Comité de Ética en investigación científica de la Universidad Industrial de Santander, en horas hábiles al teléfono: 6344000 ext. 3808, o enviar correo electrónico a: comitedetica@uis.edu.co

Criterios de inclusión

Para poder participar de éste estudio, usted deberá cumplir con los siguientes criterios:

CRITERIO	SI	NO
Mayores de 18 años		
Confirmación de infección por Chicunguya mediante las pruebas autorizadas por el ministerio de protección social: Ig G por microcapture, realizadas previamente en la visita de brote en fase subaguda de la enfermedad.		
Personas con síntomas en el momento de la toma de la primera muestra.		

Criterios de exclusión

Adicionalmente usted no podrá tener ninguna de las siguientes características:

CRITERIO	SI	NO
Pacientes quienes cursen con fiebre o hayan tenido fiebre durante la semana previa a la visita.		

He leído la información plasmada anteriormente con respecto a los procedimientos que seré sometido y después de haber sido invitado a la participación en este estudio y tras haber sido informado del propósito, el tipo de intervención, los riesgos y beneficios; así como de la confidencialidad;

Yo _____,

firma,

con

fecha: _____; habiendo comprendido lo anterior y una vez que se le aclararon todas las dudas que surgieron, acepto participar en la investigación.

Nombre del participante

Firma

Dirección _____

Teléfono / celular: _____

Fecha de la firma: _____

He visto leer la información plasmada anteriormente con respecto a los procedimientos que será sometido el participante, han respondido sus preguntas adicionales y doy fe de que suministró su consentimiento verbal y escrito para la participación de ésta investigación.

Nombre del testigo (familiar)

Firma

Relación con el Paciente _____

Dirección _____

Teléfono / celular: _____

Fecha de la firma: _____

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Marggie López Rodríguez FIRMA:

Residente De Medicina Interna UIS. CC 1098407130- Registro Médico 2969 – 13

Celular 3173763529-6344000 Ext. 3105. Correo electrónico astrydmed@gmail.com

RESPONSABLE DE TOMA DEL CONSENTIMIENTO:

Yo certifico que le he explicado a _____,
la naturaleza y propósito del estudio, sus riesgos, y beneficios. He resuelto adecuadamente a
todas las preguntas que han surgido. Así como que he sido testigo de la firma por las
partes.

Nombre del investigador: _____

Firma:

Fecha: _____

Comité de Ética en Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander
CIENCI

Facultad de salud UIS carrera 32 N. 29-31 Edificio administrativo 2, oficina 4021,
extensión 3808

Correo electrónico: comitedetica@uis.edu.co

Apéndice B. Formato de recolección de datos de evaluación de las manifestaciones reumatológicas y alteraciones paraclínicas luego de un año de la presentación de la infección por virus de Chikungunya en un brote en el municipio de Capitanejo, Santander.

NOTA: Debe diligenciarse con una X(equis).

1. Nombre del Paciente: _____

2. Número asignado: _____

3. Ocupación: Ama de casa___ Agricultor___ Estudiante ___ Secretaria___ Docente _____
Desempleado_____ Otros _____

4. Días de evolución al momento de la primera muestra: _____

5. Días de evolución al momento de la segunda muestra: _____

6. Antecedentes reumatológicos

- ¿Antes de tener Chikungunya, sufrió de artritis reumatoide? SI_____ NO_____

- ¿Alguna vez un médico le dijo que usted sufría de artritis reumatoide antes de haber padecido Chikungunya? SI_____ NO_____

- Ha tenido alguna vez Factor reumatoideo positivo? SI_____ NO_____

- Antes de tener Chikungunya, sufrió de Artrosis o osteoartrosis? SI_____ NO_____

- ¿Alguna vez un médico le dijo que usted sufría de Artrosis o osteoartrosis antes de haber padecido Chikungunya? SI_____ NO_____

- ¿Antes de tener Chikungunya, sufrió de Lupus eritematoso sistémico? SI_____ NO_____

	Acetaminofén (Dolax)	Naproxeno	Diclofenac (Voltaren)	Ibuprofeno (Advil)	Meloxicam	Dexametasona (decadron)	Prednisolona	Methroxate
11 meses								
12 meses								

8. Ha estado embarazada después de haber tenido Chikungunya? SI_____ NO_____

9. ¿Cuándo se levanta en las mañanas siente tiasas o “encarchadas” las manos durante mínimo 30 minutos? (Rigidez matutina) SI_____ NO_____

10. ¿Le duelen las articulaciones (coyunturas)? SI_____ NO_____

11. ¿El paciente tiene nódulos subcutáneos al examen físico? SI_____ NO_____

12. Test de Schober: Positivo_____ Negativo_____

13. Distancia dedo- piso: Anormal_____ Normal_____

14. DAS 28: Total _____

	Izquierda		Tumefacta	Derecha	
	Dolorosa			Dolorosa	Tumefacta
Hombros	Si__ No__		Si__ No__	Si__ No__	Si__ No__
Codos	Si__ No__		Si__ No__	Si__ No__	Si__ No__
Muñeca	Si__ No__		Si__ No__	Si__ No__	Si__ No__
MCF	1	Si__ No__	Si__ No__	Si__ No__	Si__ No__
	2	Si__ No__	Si__ No__	Si__ No__	Si__ No__

	Izquierda		Tumefacta	Derecha	
	Dolorosa			Dolorosa	
	3	Si__ No__	Si__ No__	Si__ No__	Si__ No__
	4	Si__ No__	Si__ No__	Si__ No__	Si__ No__
	5	Si__ No__	Si__ No__	Si__ No__	Si__ No__
IFP	1	Si__ No__	Si__ No__	Si__ No__	Si__ No__
	2	Si__ No__	Si__ No__	Si__ No__	Si__ No__
	3	Si__ No__	Si__ No__	Si__ No__	Si__ No__
	4	Si__ No__	Si__ No__	Si__ No__	Si__ No__
	5	Si__ No__	Si__ No__	Si__ No__	Si__ No__
Rodilla		Si__ No__	Si__ No__	Si__ No__	Si__ No__
Subtotal		Si__ No__	Si__ No__	Si__ No__	Si__ No__

15. ¿Qué tan activa estuvo el dolor articular en la última semana? (Valoración global del paciente)

Poco activa _____ Muy activa (0- 100)

16. DAS 28 detallado

Articulaciones dolorosas (0-28)	
Articulaciones tumefactas(0-28)	
PCR	
Actividad subjetiva (0-100mm)	

17. Si tiene articulaciones con signos de inflamación ¿ los síntomas han durado mas de seis semanas? SI _____ NO _____

18. Hand Grip Test Intento No 1. Positivo _____ Negativo _____

19. Hand Grip Test Intento No 2. Positivo _____ Negativo _____

20. Test Squeeze Positivo _____ Negativo _____

21. Entesitis Positivo _____ Negativo _____

22. Cumple criterios del 2010 para artritis reumatoide según los criterios clasificatorios del Colegio Americano de reumatología/Liga Europea contra el reumatismo? SI _____ NO _____

	Score
Target population (Who should be tested?): Patients who	
1) have at least 1 joint with definite clinical synovitis (swelling)*	
2) with the synovitis not better explained by another disease†	
Classification criteria for RA (score-based algorithm: add score of categories A–D; a score of $\geq 6/10$ is needed for classification of a patient as having definite RA)‡	
A. Joint involvement§	
1 large joint¶	0
2–10 large joints	1
1–3 small joints (with or without involvement of large joints)#	2
4–10 small joints (with or without involvement of large joints)	3
>10 joints (at least 1 small joint)**	5
B. Serology (at least 1 test result is needed for classification)††	
Negative RF <i>and</i> negative ACPA	0
Low-positive RF <i>or</i> low-positive ACPA	2
High-positive RF <i>or</i> high-positive ACPA	3
C. Acute-phase reactants (at least 1 test result is needed for classification)‡‡	
Normal CRP <i>and</i> normal ESR	0
Abnormal CRP <i>or</i> abnormal ESR	1
D. Duration of symptoms§§	
<6 weeks	0
≥ 6 weeks	1

23. Valoración paraclínica

	Primera muestra	Segunda muestra
Proteína C Reactiva		
Factor reumatoideo		
anti-péptido cíclico citrulinado		
Ig G para Chikungunya		
Anticuerpos anti- nucleares		

Apéndice C. Carta solicitud de la Secretaría de Salud Departamental a la Red AEDES



GOBERNACIÓN DE SANTANDER Nit: 890201235-6
 Folios: 1. Anexos: No.
 Proc #: 1000628 Fecha: 2016-02-23 08:36
 Tercero: 91040444 JAVIER OREJARENA PINILLA
 Dep Radicadora: Dirección de Salud Integral Clase Doc: Salida Tipo Doc: Carta
 Consec: 07.0.2.0.0-25404
AL RESPONDER CITE ESTE NUMERO RADICACIÓN #: 20160025453

	CARTA	CÓDIGO	AP-AI-RG-110
		VERSIÓN	9
		FECHA DE APROBACIÓN	03/11/2015
		PÁGINA	Página 1 de 1

Bucaramanga, febrero 22 de 2017

Doctor:
LUIS ANGEL VILLAR CENTENO
 Director
 RED AEDES
 UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
 Bucaramanga, Colombia

Apreciado Doctor Villar,

Por medio de la presente, me permito documentar la solicitud expresa que le hizo la Secretaría de Salud Departamental a la Red AEDES, con respecto al estudio de brote de Chikungunya en el mes de enero de 2015. El equipo de la Red y la UIS, apoyaron el diagnóstico y la atención de los pacientes afectados en el departamento de Santander al mismo tiempo que se realizaba la investigación del brote. De particular importancia fue la jornada de estudio clínico del brote de Chikungunya, realizada en el mes de febrero del 2015 por equipo de la Red AEDES – UIS en Capitanejo departamento de Santander, mediante la cual se pudo confirmar el importante brote de CHIKV en esta localidad.

Agradecemos la aceptación a nuestra solicitud de investigación y seguimiento del brote en Santander y reiteramos nuestro compromiso de apoyo en las intervenciones conjuntas para el manejo de los pacientes afectados y el control de esta y otras arbovirosis como el dengue y el Zika.

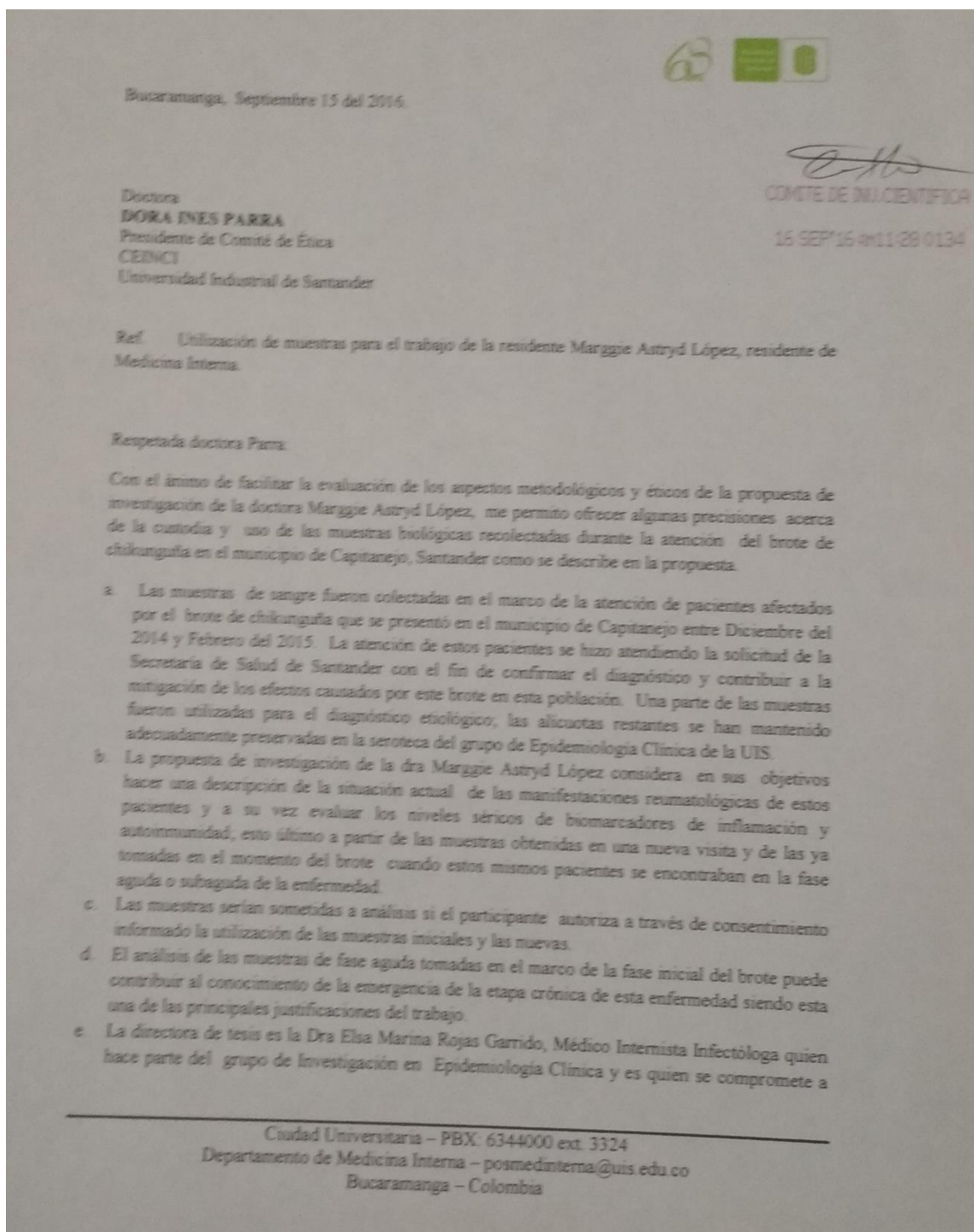
Cordial saludo,

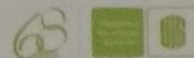
JAVIER OREJARENA PINILLA
 Dirección de Salud Integral
 Secretaría de Salud de Santander

Elaboró: LM Jaimas Villamil – Secretaria DSI



Apéndice D. Utilización de muestras para el trabajo de la residente

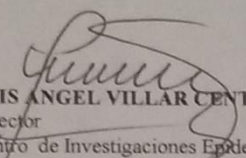




hacer seguimiento del estudio cumpliendo los protocolos de buenas prácticas, los procedimientos operativos y las normas éticas para garantizar el buen uso de estas muestras.

Este documento se expide por solicitud de las investigadoras en mención, para efectos de aclaración al comité de ética.

Atentamente,


LUIS ANGEL VILLAR CENTENO.
Director
Centro de Investigaciones Epidemiológicas- CIE-UIS

Apéndice E. Cotización



Reactivos y Equipos para Biología Molecular, Biología Celular, Inmunología, Detección de Endotoxinas y Diagnóstico Molecular

NIT: 900.315.664-8
Cra 7C No. 146 - 93 Of: 203 - 204
Tel: (1) 7030101 Cel: 312 4603083
cotizaciones@genproductscompany.com
www.genproductscompany.com

COTIZACIÓN No. **6743**

SEÑORES
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
Contacto:
CR 27 CL 9
6344000
Bucaramanga

Fecha: 09-ago-17
Nit: 890201213 4
Forma de Pago: 30 Días
Tiempo de Entrega: 30 - 45 Días
Validez: 20 Días

Código	Descripción	Cant.	Valor Unitario	Total	IVA
NBP2-59873	Human Nuclear Antibody ELISA Kit. Marca: Novus Biologicals	2	2.290.000	4.580.000	0%
KA1442	Human Rheumatoid Factor ELISA Kit. Marca: Novus Biological	2	1.532.000	3.064.000	0%
KA0238	C-Reactive Protein/CRP ELISA Kit [HRP]. Marca: Novus Biologicals	2	1.457.000	2.914.000	0%
NBP2-59874	Human Cyclic Citrullinated Peptide Antibody ELISA Kit (Colorimetric). Marca: Novus Biologicals	2	2.290.000	4.580.000	0%

Todas las importaciones se cierran los días 20 de cada mes. Por favor tener en cuenta esta información para que programe con tiempo sus pedidos.

Valor en Letras	Subtotal:	15.138.000
QUINCE MILLONES CIENTO TREINTA Y OCHO MIL PESOS M/CTE	IVA	0
	Valor Total	15.138.000

Apéndice F. Resolución Junta Directiva No. 023

RESOLUCIÓN DE JUNTA DIRECTIVA No. 023
BOGOTÁ D.C. - AGOSTO 26 de 2015

La Junta Directiva de la Asociación Colombiana de Reumatología en uso de sus atribuciones estatutarias y en reunión de Junta Directiva del día 10 de julio en la ciudad de Bogotá,

CONSIDERANDO:

1. Que mediante Resolución 001 y 002 del 2005, se reglamentó el apoyo a la investigación científica de la Asociación Colombiana de Reumatología.
2. Que para tal fin Asoreuma hace una convocatoria pública anual con los términos estipulados para la presentación de los trabajos de investigación.
3. Que para esta convocatoria se recibieron 6 propuestas de investigación.

RESUELVE:

Artículo 1. Otorgar financiación de 10 millones de pesos a cada uno de los siguientes trabajos de investigación:

1. Manifestaciones Reumatológicas de Chikunguña en una Cohorte en Santander (Colombia).

Investigador principal: Dr. Reinaldo Badillo Abril

Artículo 2. Felicitar a nombre de la Junta Directiva y de los miembros de Asoreuma a los autores de los proyectos favorecidos.

Artículo 3. Recordar que los autores de los proyectos que reciben financiación de la Asociación se comprometen a publicar un producto de los resultados parciales o finales en la Revista Colombiana de Reumatología, dejar explícito el reconocimiento de la Asociación en las publicaciones de los productos de estas investigaciones y contestar las actualizaciones de datos que les serán remitidas vía correo electrónico, para así completar el proceso formativo de convocatorias como estas.

Javier Ramírez F.

Javier Ramírez Figueroa

Presidente, Asociación Colombiana de Reumatología

Nit. 866.023.129-0

Recibido y aceptado de conformidad:

Reinaldo Badillo Abril
REINALDO BADILLO ABRIL, MD

Médico Internista Reumatólogo

Miembro de Número

Asociación Colombiana de Reumatología