

**COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE ALGUNOS MEDIADORES DE LA
RESPUESTA INMUNE INNATA Y ADAPTATIVA SEGÚN EL PERFIL CLÍNICO
DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR CHIKUNGUNYA. COLOMBIA, 2016-
2018**

Investigador:

PAOLA ESTEFANNY ROMERO MORENO

Coinvestigadores:

KATERINE MARÍN VELÁSQUEZ, MSc.

ANA LUISA MUÑOZ, PhD

MARGARITA ARBOLEDA NARANJO, MSc.

IRENE BOSCH, PhD

PAULA VELILLA HERNÁNDEZ, PhD

BERTA NELLY RESTREPO, MSc

Asesor:

BERTA NELLY RESTREPO, MSc.

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO COLOMBIANO DE MEDICINA TROPICAL
LINEA DE INVESTIGACIÓN: VIROLOGÍA
MEDELLIN
2018**

**COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE ALGUNOS MEDIADORES DE LA
RESPUESTA INMUNE INNATA Y ADAPTATIVA SEGÚN EL PERFIL CLÍNICO
DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR CHIKUNGUNYA. COLOMBIA, 2016-
2018**

**Investigador:
PAOLA ESTEFANNY ROMERO MORENO**

**Coinvestigadores:
KATERINE MARÍN VELÁSQUEZ, MSc.
ANA LUISA MUÑOZ, PhD
MARGARITA ARBOLEDA NARANJO, MSc.
IRENE BOSCH, PhD
PAULA VELILLA HERNÁNDEZ, PhD
BERTA NELLY RESTREPO, MSc.**

**Asesor:
BERTA NELLY RESTREPO, MSc.**

**Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Magister
en Medicina Tropical**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO COLOMBIANO DE MEDICINA TROPICAL
LINEA DE INVESTIGACIÓN: VIROLOGÍA
MEDELLIN
2018**

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	9
FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	11
Planteamiento del problema.....	11
Justificación de la propuesta	14
Pregunta de investigación	16
MARCO TEÓRICO	17
Epidemiología	17
Ciclo de Transmisión.....	18
Fisiopatología.....	18
Presentación Clínica	19
Diagnóstico	21
Exámenes Complementarios	21
Definición de casos	22
Tratamiento y Profilaxis	22
ESTADO DEL ARTE.....	23
Mediadores de la inmunidad innata.....	23
IL-8.....	23
TNF- α	24
MIP-1	25
Sistema del complemento	26
MBL	26
Mediadores de la inmunidad innata y adaptativa.....	27
IL-6.....	27
IL-10.....	28
IFN- γ	29
Papel de los mediadores inmunológicos en enfermedad por chikungunya.....	30
HIPÓTESIS	37
OBJETIVOS	38
Objetivo General	38
Objetivos Específicos	38

METODOLOGÍA	39
Enfoque metodológico de la investigación.....	39
Tipo de estudio.....	39
Área de estudio	39
Muestra de estudio.....	40
Diseño muestral	41
Descripción de las variables de estudio.....	41
Técnicas de recolección de la información	47
Captación de la población de estudio y toma de muestra.....	48
Prueba Piloto.....	50
Control de Sesgos.....	51
Análisis de Datos	52
Plan de divulgación de resultados.....	55
ASPECTOS ÉTICOS	56
RESULTADOS	58
Caracterización de las poblaciones de estudio según variables sociodemográficas....	58
Signos y síntomas clínicos de los pacientes con chikungunya, según sexo y grupo de edad.....	60
Frecuencia de la persistencia de los síntomas articulares en los pacientes con chikungunya en la fase crónica, según sexo y grupo de edad.....	62
Severidad de los síntomas articulares de los pacientes con chikungunya en fase aguda y crónica, según sexo y grupo de edad.	64
Niveles séricos de los mediadores de la inmunidad innata y adaptativa en pacientes con chikungunya y grupo control en fase aguda, según sexo y grupo de edad.....	70
Niveles séricos de los mediadores de la inmunidad innata y adaptativa en pacientes con chikungunya en fase aguda y fase crónica, según sexo y grupo de edad	73
Niveles séricos de los mediadores de la inmunidad innata y adaptativa en pacientes con chikungunya en la fase aguda y la fase crónica, según persistencia del compromiso articular	75
Niveles séricos de los mediadores de la inmunidad innata y adaptativa según persistencia del compromiso articular en pacientes con chikungunya en la fase aguda y la fase crónica, por sexo y grupo de edad	78
Niveles séricos de los mediadores de la inmunidad innata y adaptativa según la severidad del dolor en la fase aguda en los participantes con chikungunya.	81
Niveles séricos de los mediadores de la inmunidad innata y adaptativa según el grado de discapacidad en la fase aguda en los pacientes con chikungunya.	83

Niveles séricos de mediadores de la inmunidad innata y adaptativa según la presencia de artritis/artralgia y artralgia en la fase aguda en los participantes con chikungunya ..	86
DISCUSIÓN.....	89
CONCLUSIONES	104
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	106
ANEXOS.....	115
ANEXO 1 – FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	115
ANEXO 2a - CONSENTIMIENTO INFORMADO	125
ANEXO 2b - CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA MUESTRAS ADICIONALES	127
ANEXO 2c - ASENTIMIENTO INFORMADO.....	128
ANEXO 3 - APROBACIÓN COMITÉ DE BIOÉTICA UNIVERSIDAD CES	129

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Operacionalización de variables.....	42
Tabla 2: Descripción sociodemográfica de las poblaciones de estudio	59
Tabla 3: Signos y síntomas clínicos de los pacientes con chikungunya, según sexo y grupo de edad.....	60
Tabla 4: Frecuencia de la persistencia de los síntomas articulares en los pacientes con chikungunya en la fase crónica, según sexo y grupo de edad	63
Tabla 5: Severidad de los síntomas articulares de los pacientes con chikungunya en fase aguda y crónica, según sexo y grupo de edad.....	67
Tabla 6: Niveles séricos de los mediadores inmunológicos en participantes con chikungunya en fase aguda y grupo control, según sexo y grupo de edad	71
Tabla 7: Niveles séricos de los mediadores inmunológicos en pacientes con chikungunya en fase aguda y fase crónica, según sexo y grupo de edad.....	74
Tabla 8: Niveles séricos de los mediadores inmunológicos en pacientes con chikungunya en la fase aguda y la fase crónica, según persistencia del compromiso articular	77
Tabla 9: Niveles séricos de los mediadores de la inmunidad innata y adaptativa según persistencia del compromiso articular en pacientes con chikungunya en la fase aguda y la fase crónica, por sexo y grupo de edad	79
Tabla 10: Niveles séricos de los mediadores inmunológicos según la severidad del dolor en la fase aguda en los participantes con chikungunya.	82
Tabla 11: Niveles séricos de los mediadores inmunológicos según el grado de discapacidad en la fase aguda en los pacientes con chikungunya	85
Tabla 12: Niveles séricos de mediadores inmunológicos según la presencia de artritis/artralgia y artralgia en la fase aguda en los pacientes con chikungunya.....	87

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Diagrama de variables.....	41
Gráfico 2: Porcentaje de pacientes con compromiso articular por grupo articular estudiado en fase aguda.....	69
Gráfico 3: Porcentaje de pacientes con compromiso articular por grupo articular estudiado en fase crónica	69

LISTA DE ABREVIACIONES

EGF: Factor de crecimiento epidérmico

HGF: Factor de crecimiento de hepatocitos

IFN- α : Interferón alfa

IFN- γ : Interferón gamma

IL: Interleucina

IL-12p40: Homodímero de IL-12

IL-1R α : Receptor alfa para IL-1

IL-2R α : Receptor alfa para IL-2

IP: Proteína Inducida por IFN- γ

G-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos

MBL: Proteína fijadora de manosa (Mannose Binding Lectin)

MCP: Proteína quimiotáctica de monocitos

MIF: Factor inhibidor de la migración del macrófago

MIG: Monoquina inducida por IFN- γ

MIP-1 α : Proteína inflamatoria del macrófago alfa

MIP-1 β : Proteína inflamatoria del macrófago beta

MMP: Metaloproteinasa de la matriz

M-CSF: Factor estimulante de colonias de monocitos

RANTES: Proteína reducida en activación expresada y secretada normalmente por linfocitos T

TIMP: Inhibidor tisular de metaloproteinasas de la matriz

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral alfa

TNF- β : Factor de Necrosis Tumoral beta

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

RESUMEN

Introducción: Chikungunya es un arbovirus artrtogénico que produce una patología característica con fiebre, brote y poliartralgias. Suele ser incapacitante debido a la intensidad de las artralgias, las cuales se pueden presentar incluso por años. Se han propuesto varias hipótesis para la fisiopatología y la persistencia de la sintomatología articular, dentro de ellas implicados algunos mediadores inmunológicos.

Objetivos: Comparar los niveles de algunos mediadores de la respuesta inmune innata y adaptativa según el perfil clínico de pacientes con infección por chikungunya. Colombia, 2016-2018

Metodología: Estudio cuantitativo, observacional, prospectivo, longitudinal, analítico de comparación de grupos. Se tomaron datos clínicos y muestras de sangre a 36 pacientes con chikungunya y 10 controles sanos de Medellín, Apartadó e Ibagué para realizar cuantificación de los niveles séricos de IL-8, TNF- α , MIP-1 y MBL, IL-6, IL-10 e INF- γ en fase aguda y fase crónica. Se establecieron varios grupos de comparación para analizar las fases de la enfermedad, la persistencia y la severidad. El análisis univariado se hizo por medidas de frecuencia, el análisis bivariado por prueba exacta de Fisher o Chi cuadrado, y U de Mann Withney o Wilcoxon. Todos los análisis se hicieron por grupos de sexo y edad.

Resultados: Se encontraron niveles significativamente elevados de IL-8, MIP-1 e IL-10 en la fase aguda, y de IL-6 en la fase crónica de la enfermedad; en el análisis por persistencia de los síntomas articulares, se encontraron niveles significativamente altos de MIP-1 e IL-10 en fase aguda y de IL-6 en la fase crónica de la enfermedad en pacientes con persistencia de los síntomas; asociando dicha persistencia a los niveles altos de MIP-1 y disminuidos de IL-10 en la fase aguda con niveles elevados de IL-6 en la fase crónica. Se detectaron las citocinas MIP-1 e IL-10 asociadas con una mayor severidad de la enfermedad, y TNF- α como posible factor de protección para dicha severidad.

Conclusiones: La infección por chikungunya produce una respuesta inicial Th1 representada principalmente por IL-8 y MIP-1, seguida de una respuesta Th2 pasada la fase virémica representada principalmente por IL-10. En los pacientes con persistencia de síntomas articulares se observa una posible alteración de la adecuada respuesta inmune contra el virus en la fase aguda representada por una producción significativamente elevada de IL-10 en esta fase, además de una respuesta inflamatoria en fase crónica representada por una producción elevada de IL-6; mientras que una producción mayor de IL-6 y MIP-1 podrían tener efecto protector para desarrollar persistencia de patología articular. Las citocinas MIP-1 e IL-10 pueden estar implicadas en la severidad de la enfermedad, específicamente en una discapacidad mayor y la presencia de dolor con inflamación articular, mientras que TNF- α podría ser protectora para la severidad dada por la discapacidad moderada o severa.

Palabras clave: Chikungunya, persistencia, citocina, inmunidad innata, inmunidad adaptativa

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Planteamiento del problema

Chikungunya (CHIKV) es un arbovirus artrítogénico perteneciente al género *Alfavirus* familia *Togaviridae*, que posee genoma RNA, y es transmitido por vectores mosquitos del género *Aedes*, específicamente *A. aegypti* y *A. albopictus* (1–3). Se encuentra estrechamente relacionado con otros alfavirus que causan desórdenes articulares como son los virus o'nyong nyong y Ross River. Hasta ahora, se conoce que existen tres linajes del CHIKV: ECSA (Este, Central y Sur África) África Occidental y Asiático (2,3).

La enfermedad causada por este virus fue descrita por primera vez en 1952 durante un brote en pueblos Makonde en el sur de la provincia Tanganyika, África; un año después, el virus fue aislado de sueros humanos y de mosquitos en Tanzania (1). En 2004 se presentó un brote en Kenya, donde se detectó una mutación en el gen Ala226Val de la proteína E1, que probablemente lo adaptó para su transmisión en el vector *Aedes albopictus* (1,2) y facilitó su dispersión en 2005 a islas del Océano Índico y los continentes asiático y europeo (1–3). Entre estas localidades, la epidemia más relevante ocurrió en la isla La Reunión en 2005, donde resultó afectada aproximadamente el 40% de la población, con 260.000 casos notificados, y allí fue donde por primera vez se describieron casos severos y fatales de la infección por CHIKV (2). En el 2013 la fiebre de chikungunya llegó al continente americano, iniciándose una epidemia en las islas del Caribe (4). En Colombia la enfermedad se detectó por primera vez en septiembre de 2014, reportándose 4 casos autóctonos en Mahates, Bolívar (2). Desde el inicio de la epidemia en el país hasta la semana epidemiológica 33 de 2018, se han presentado 487.640 casos de la fiebre de chikungunya (5–8), y durante el 2015, se registraron 54 muertes atribuibles a la enfermedad (0.015% de los pacientes) (5).

La carga económica ocasionada por la discapacidad que produce la enfermedad es importante, según un estudio realizado en 2014 en Colombia (9), se estima que la enfermedad ocasionó una carga total de 40,44 a 45,14 AVAD (años de vida ajustados por discapacidad) perdidos por cada 100.000 habitantes, de estas 1,52 a

1,86 AVAD perdidos por cada 100.000 habitantes fueron consecuencia de la fase aguda y 39 a 43 AVAD perdidos por cada 100.000 habitantes de la fase crónica. De igual manera se determinó que el costo del manejo de cada paciente con chikungunya durante el primer año de enfermedad fue de aproximadamente US\$1438,74 a 3396,57, de los cuales el 95% correspondió a la fase crónica, atribuido mayoritariamente al costo de los medicamentos; determinando así que el manejo del total de los pacientes con chikungunya costó US\$73,6 a 185,5 millones, lo que representó cerca del 0,8% del presupuesto nacional para salud.

La enfermedad evoluciona clínicamente en tres fases: aguda, subaguda y crónica. En la fase aguda, que se observa en el 72 a 97% de las personas infectadas y ocurre luego de un periodo de incubación de 2 a 4 días (rango: 1- 14 días), los pacientes presentan una triada de fiebre (85-100% de los pacientes), artralgia (90-98% de los pacientes) y brote (40-50% de los pacientes) (2,3,10). La poliartralgia es la manifestación clínica más común y característica de la enfermedad por CHIKV, raramente se ha presentado artritis sin acumulación de líquidos. (3,10). Las artralgias aparecen simétricamente de 2 a 5 días después del inicio de la fiebre, más comúnmente en las articulaciones de rodillas, tobillos, codos, muñecas y dedos de las manos y de los pies; suelen ser incapacitantes, y resuelven aproximadamente al cabo de 10 días (3,10).

Con poca frecuencia se han reportado manifestaciones clínicas atípicas como meningoencefalitis, encefalitis, mielomeningoencefalitis, convulsiones, síndrome de Guillain-Barré, trastornos motores, síndrome cerebeloso, eventos cerebrovasculares (ECV), mioclonías, encefalitis desmielinizante, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, arritmias, miocarditis y pericarditis, uveítis, neurorretinitis, cambios en la pigmentación de la piel, úlceras aftosas y dermatosis ampollosa (2).

A pesar de ser una patología autolimitada, algunos pacientes pueden continuar con manifestaciones clínicas por meses e incluso años, constituyendo las fases subaguda y crónica de la enfermedad, en estas fases se observa fundamentalmente una exacerbación y persistencia de las artralgias, que pueden durar desde 2

semanas a 3 meses (fase subaguda) a años (fase crónica); así mismo, se pueden presentar trastornos vasculares, artritis similar a artritis reumatoidea, tenosinovitis con presencia de un síndrome similar al del túnel carpiano, mialgias, trastornos oculares, fatiga y depresión (2,11). La fase subaguda se presenta en aproximadamente un 55,6% de los pacientes sintomáticos (2), mientras que la fase crónica se presenta en un 14,4-89,7% (12–14), principalmente en personas mayores de 40 años y con comorbilidades de base como hipertensión arterial, artrosis, diabetes, enfermedad renal, enfermedad hepática, osteoartritis y cuando el dolor en la fase aguda es de alta intensidad (2,15,16).

Este virus una vez ingresa al torrente sanguíneo infecta los monocitos (17), macrófagos (18), fibroblastos (19), y células endoteliales, donde se replica, de allí pasa a los ganglios linfáticos y al sistema circulatorio para diseminarse al hígado, los músculo, las articulaciones y el cerebro (2).

Los factores que desencadenan la sintomatología y la persistencia han sido un tema importante en varios estudios, sin embargo, aún no se conoce realmente el mecanismo. Diversos estudios afirman que la cronicidad se presenta en parte debido a la presencia del virus en tejido asociado con las articulaciones hasta 90 días postinfección (20) y en los macrófagos perivascuales del tejido sinovial (18).

Particularmente importante ha sido el rol del sistema inmune innato y adaptativo en la fisiopatología de la enfermedad, teniendo inicialmente una producción de IFN- α , seguida por la producción de otras citocinas proinflamatorias y por último la activación del sistema inmune adaptativo, con producción de IL-4, IL-10, entre otras citocinas (21). En la fase aguda de la enfermedad se han encontrado niveles elevados de IL-1Ra, IL-2R, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, IFN- α , TNF- α , MIG, IP-10, MCP-1, MIF, G-CSF, GM-CSF, IL-12p40, así como niveles disminuidos de IL-1 α , MCP-3, HGF, M-CSF, Eotaxina, IL-3, RANTES y TNF- β . En la convalecencia de la fase aguda, se han encontrado niveles aumentados de IL-2R, IL-4, Eotaxina, RANTES, EGF, IL-6, GM-CSF, MCP-1 y MIP-1 β . En la fase crónica se han detectado niveles elevados de IL-17 (citocina que causa inflamación y destrucción de tejido en la artritis reumatoidea), IL-6, GM-CSF, MCP-1, IL-1RA,

IL-8, MIP-1a y MIP-1b, IL-1 β , IL-4, IP-10 y MIG, así como niveles disminuidos de Eotaxina y EGF (22).

Por otra parte, se ha demostrado que el sistema de complemento, específicamente mediado por la vía de las lectinas, promueve la inflamación y daño del tejido, y en este sentido se han encontrado niveles altos de MBL (Mannose Binding Lectin) en suero y líquido sinovial, así como depósitos de esta molécula en el tejido afectado de pacientes infectados con el alfavirus Ross River (23–26).

En vista de la importancia de algunas de estas citocinas (como es el caso de IL-6, IL-8 y GM-CSF) como factores predisponentes de la cronicidad de la enfermedad, y teniendo en cuenta que las células NK (las mayores productoras de IFN- γ) han sido muy implicadas en la patogenia de esta infección, observándose una gran expresión de IFN- γ en estas células (27), y que la activación del sistema del complemento ha sido implicado en la afectación articular por el alfavirus Ross River, en el presente estudio se propone investigar la participación de los mediadores de la inmunidad innata IL-8, TNF- α , MIP-1 y la proteína del complemento MBL y de la inmunidad innata y adaptativa IL-6, IL-10 e IFN- γ , en pacientes en fase aguda y crónica de la enfermedad.

Justificación de la propuesta

La enfermedad por Chikungunya es causada por un arbovirus artrítogénico (2,3), de amplia distribución en todo el territorio nacional, que se encuentra circulando en el país desde 2014 (2). La clínica de la enfermedad se caracteriza por la aparición de una triada de fiebre mayor de 40°C, artralgia y brote (3,10). La enfermedad puede evolucionar a una fase crónica que dura varias semanas, meses o años, y que se caracteriza por presentar artritis, tenosinovitis y mialgias (15), presentándose en el 14,4-89,7% de los pacientes aproximadamente (12–15,21,28). La enfermedad suele ser incapacitante en todas sus fases, impactando considerablemente sobre la calidad de vida de los pacientes y representando una carga física y emocional importante ellos, y una carga económica para el sistema de salud (9). En el 2014 en Colombia se determinó que la enfermedad tuvo una carga de 40,44 a 45,14 AVAD

(años de vida ajustados por discapacidad) perdidos por cada 100.000 habitantes y un costo de US\$73,6 a 185,5 millones (9).

En la literatura disponible se ha reportado una participación importante de las citocinas IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , TNF- α y MIP-1 en la etiopatogenia de la enfermedad por chikungunya, sin embargo, existen discrepancias en este sentido y no está del todo claro cuál es su papel durante la infección por CHIKV, además de que se han realizado solamente en población europea y asiática, sin estudios con habitantes de Latinoamérica (16,22,29–34). En la literatura revisada no hemos encontrado reportes sobre la participación del sistema del complemento en la patogenia de la fiebre de chikungunya, más si existen publicaciones sobre implicación de este sistema de la inmunidad innata con el desarrollo de la sintomatología articular en las infecciones por otro alfavirus artrítico, como Ross River (23–25).

No existe un tratamiento especial o una vacuna para la fiebre de chikungunya, las medidas de salud pública para la prevención de dicha enfermedad se centran en el control del vector. El tratamiento es netamente sintomático, principalmente con medicamentos antiinflamatorios (11,29). Esto ha traído dificultades para los pacientes, pues en algunas ocasiones se automedican, o simplemente el tratamiento dado no es el adecuado, desencadenando efectos nocivos y cronicidad de la infección.

Debido a que CHIKV se encuentra ampliamente distribuido en el territorio nacional colombiano, a que se conoce muy poco sobre su comportamiento en el país por su reciente ingreso, a las afectaciones económicas, físicas y emocionales que causa en los pacientes y en el sistema de salud, y a que aún a nivel mundial existen discrepancias en los reportes sobre la implicación de algunos mediadores de la inmunidad como citocinas, quimiocinas y complemento tanto en la fase aguda como en la fase crónica de la enfermedad, resulta de extrema importancia realizar el presente estudio a fin de conocer un poco más sobre la participación de estos procesos inmunitarios en la evolución de esta enfermedad y, en consecuencia, un mayor entendimiento de la fisiopatología de esta infección. La meta final es la

utilización y aplicación del conocimiento adquirido en la búsqueda del correcto tratamiento y manejo de las manifestaciones osteomusculares y de la persistencia de la enfermedad, así como de su prevención.

Pregunta de investigación

¿Existen diferencias en los niveles de los mediadores de la respuesta inmune innata IL-8, TNF- α , MIP-1 y la proteína del complemento MBL, y de la respuesta inmune innata y adaptativa IL-6, IL-10 e IFN- γ según el perfil clínico de pacientes con infección por chikungunya. Colombia, 2016-2018?

MARCO TEÓRICO

Chikungunya es un arbovirus artrítogénico perteneciente al género *Alfavirus* familia *Togaviridae* (3), virus envuelto de 60-70nm de diámetro, cápside icosaédrica, con un genoma de RNA de cadena sencilla y polaridad positiva de aproximadamente 11.5 Kb (10,21). El nombre “chikungunya” proviene del Swahili o Makonde que significa “que se dobla hacia atrás” u “hombre encorvado y retorcido” que describe la postura de los pacientes con chikungunya, que presentan una severa y dolorosa artralgia (1). Se encuentra altamente relacionado con otros virus artrítogénicos como O’nyong nyong, Semliki, Ross River, Sindbis y Mayaro (10).

Epidemiología

El virus fue descrito por primera vez en 1952 durante un brote en Makonde Plateau en la provincia de Tanganyica, África. Un año después, el virus fue aislado por primera vez durante una epidemia en Tanzania a partir de suero humano y de mosquitos (1). A partir de este año se han reportado múltiples brotes en varios países africanos, desde donde luego se extendió al sudeste asiático (1,3).

En el 2004 ocurrió una epidemia de la enfermedad en Kenia la cual se extendió rápidamente a principios de 2005 a las islas del océano Índico, principalmente La Reunión, Mayotte, Seychelles, Mauritius y Madagascar; dentro de ellas, el brote más significativo ocurrió en La Reunión donde se afectó aproximadamente el 35-40% de la población, notificándose cerca de 260.000 casos, y donde por primera vez se presentaron casos fatales por el virus, con 230 personas fallecidas aproximadamente (2,3,10). En 2007, luego de un brote presentado en Gabón, África, el virus fue introducido a Europa al parecer por un turista que viajó a Italia estando en la fase virémica de la infección por CHIKV (1,2).

A finales de 2013, se notificaron los primeros casos del virus en América en las islas del Caribe, para luego dispersarse a 45 países del continente. En Colombia los primeros casos se registraron en Mahates, Bolívar, en septiembre de 2014 (2).

En el país, desde el inicio de la epidemia se presentaron 106.763 casos en 2014, 359.728 en 2015, 19.566 en 2016 y 1.128 en 2017; durante el presente año 2018,

hasta la semana epidemiológica 33, se han notificado 455 casos, de los cuales 363 han sido confirmados por clínica y 84 por laboratorio, mientras que 8 casos han sido clasificados como casos sospechosos (5–8). Durante 2015, se registraron 54 muertes por Chikungunya, correspondientes a 0.015% de los pacientes (5).

Ciclo de Transmisión

El virus tiene dos ciclos de transmisión: Uno selvático y uno urbano. En el ciclo selvático, los reservorios son principalmente primates no humanos, roedores, algunas aves y otros vertebrados; los vectores son diferentes mosquitos *Aedes* y de otras especies, como son *Aedes furcifer*, *Aedes taylori*, *Aedes luteocephalus*, *Aedes africanus*, *Culex ethiopicus*, *Anopheles coustani* y *Mansonia fuscopennata* (3,10). Este ciclo ocurre en África, y se pueden presentar casos esporádicos a los humanos que viven cerca de las zonas selváticas (21).

En el ciclo urbano, el reservorio es el humano y los vectores son *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*. Hasta el brote presentado en 2005 donde se dispersó el virus por el océano Índico, el principal vector era *Aedes aegypti*, sin embargo en este tiempo el virus presentó una mutación en A226V de la glicoproteína de envoltura E1, adaptándose para ser transmitido por *Aedes albopictus* y permitiendo la movilización a estas islas, pues en ellas se encuentra erradicado *Aedes aegypti* desde 1950 (3,10). Este es un ciclo endemo/epidémico y en él se encuentran expuestos al virus un alto nivel de humanos, debido a que el mosquito convive cercanamente con las personas (21)

El virus también presenta unas formas inusuales de transmisión, entre las cuales se encuentran la transmisión vertical principalmente en el periodo cercano al parto e intraparto, transfusiones sanguíneas y por trasplantes. En las etapas tempranas del embarazo, el virus se ha reportado asociado a abortos. No existe evidencia de transmisión por medio de la leche materna (1,2,35).

Fisiopatología

Una vez que el CHIKV es inoculado al huésped mediante la picadura del mosquito, inicia su replicación en células susceptibles de la piel, como lo son macrófagos,

fibroblastos y células endoteliales, de donde pasa a ganglios linfáticos cercanos al sitio de entrada y se replica, para luego pasar a la circulación linfática y de allí al sistema circulatorio. Aunque el huésped genere una respuesta inmune innata contra el virus, el proceso de diseminación del mismo se produce muy rápidamente. Una vez en el torrente sanguíneo, se disemina a diferentes órganos, dentro de los que se encuentran hígado, músculo, articulaciones y cerebro. En estos tejidos infectados se observa un infiltrado marcado de células mononucleares, principalmente macrófagos, que son considerados el “caballo de Troya” de la infección, pues transportan el virus a los diferentes órganos del cuerpo. La infección de estos órganos se relaciona con apoptosis de hepatocitos, adenopatías y dolor muscular y articular (2,21)

Presentación Clínica

Luego de un periodo de incubación de 3 a 7 días (rango 1-12 días), la enfermedad evoluciona a las siguientes presentaciones clínicas:

- **Asintomática:** Se da en aproximadamente el 3-27% de los infectados con CHIKV, estas personas reportan niveles de anticuerpos contra el virus, pero no presentan ninguna sintomatología (10).
- **Aguda:** Se presenta de forma abrupta caracterizada por una triada de fiebre alta (100%), artralgia (96%) y brote (40-50%); la fiebre es el primer síntoma en aparecer, suele ser $>40^{\circ}\text{C}$ y cede aproximadamente 4-5 días después del inicio de la misma. La artralgia aparece 2-5 días después de la fiebre y suele ser simétrica, migratoria y poliarticular, afectando principalmente las pequeñas articulaciones (falanges de manos 84%, falanges de pies 76,5%, tobillos 81,2%), pero también puede afectar articulaciones grandes (rodillas 64,3%, hombros 53,5%, codos 36,6%). El dolor articular suele ser más intenso en horas de la mañana y puede ceder con el ejercicio leve, además afecta la realización de las actividades diarias por lo que suele ser incapacitante. El brote suele presentarse 2-5 días después de la fiebre principalmente en tronco, extremidades y cara y tiene características maculo-papulares y

eritematosas. También se pueden presentar síntomas menos usuales, como son cefalea, tenosinitis, mialgia, dolor retro-orbital, faringitis, náusea y vómito, linfadenopatía y astenia. Esta forma aguda se presenta en 72-97% de las personas infectadas con el virus y suelen ceder al cabo de 10 días (2,3,10).

- **Subaguda o Post-aguda:** Se presenta cuando la sintomatología de la fase aguda se exacerba con compromiso articular, tendinoso y ocular. Se caracteriza por la presencia de trastornos vasculares, reumatológicos, oculares, fatiga y depresión. Tiene una duración aproximada de 10 días a 3 meses (11) y se observa en aproximadamente un 55,6% de los pacientes sintomáticos, principalmente en forma de recaídas a las 4 semanas del inicio de síntomas, tiene una duración promedio de 3,8 semanas, aunque también se puede presentar como persistencia de los síntomas, principalmente en personas mayores de 40 años y con comorbilidades de base (2).
- **Crónica:** Se caracteriza la persistencia de los síntomas de compromiso osteomuscular, que en ocasiones lleva a la incapacidad, afectando la calidad de vida del paciente por la limitación o la imposibilidad para realizar las actividades diarias. Se caracteriza por una triada de mialgia, tenosinovitis y artritis similar a artritis reumatoidea. Se ha postulado que el compromiso osteomuscular está dado por persistencia y reactivación del virus en estos órganos y por la presencia de un evento proinflamatorio mediado por esta reactivación viral. Se presenta aproximadamente en un 14,4-89,7% de los pacientes sintomáticos (15,21,28) y tiene una duración aproximada de 15 meses a 2,5 años (2,11,15,16,21).

La infección por este virus también puede tener presentaciones atípicas, las cuales incluyen alteraciones del sistema nervioso central, oculares, cardiovasculares, dermatológicas, renales, respiratorias, hepatitis o pancreatitis

También se presenta infección en un 48,7% de los neonatos productos de madres infectadas con CHIKV principalmente en el periodo cercano al parto o en el

intraparto (36). La sintomatología se manifiesta en promedio a los 4-5 días de edad (rango de 3-9 días), siendo las manifestaciones clínicas más comunes fiebre, dolor, falta de apetito, erupción maculopapular, edema de articulaciones distales y hemorragias (35,36). Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la encefalitis y la trombocitopenia, las cuales se presentan en 90% y 89% de los recién nacidos, respectivamente (2,10,11).

Diagnóstico

Debido a que la fiebre de chikungunya puede circular en la misma área geográfica con otras enfermedades tropicales que producen síntomas similares, se debe hacer diagnóstico diferencial con dengue, Zika, malaria, leptospirosis, artritis infecciosa, artritis reumatoidea juvenil, enfermedades exantemáticas de la infancia, y mononucleosis infecciosa (37).

La confirmación de laboratorio se realiza mediante la detección directa del virus o de los anticuerpos específicos. Durante la fase aguda de la infección (desde el día 1 al día 8 de inicio de síntomas) se puede realizar aislamiento viral y RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction) (38). Durante la fase de convalecencia (del día 8 al día 14 de inicio de síntomas), se realiza detección de anticuerpos IgM o IgG por pruebas serológicas, generalmente se recomienda tomar una segunda muestra a los 15 días posteriores a la primera muestra para verificar seroconversión (39)

Exámenes Complementarios

- **Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) y Proteína C Reactiva (PCR):** Se observan valores normales o ligeramente aumentados
- **Cuadro Hemático:** Linfopenia en el 94% de los pacientes, trombocitopenia leve en el 33%
- **Alanino Aminotransferasa (ALT) y Aspartato Aminotransferasa (AST):** Se pueden observar aumentadas en un 28% de los pacientes(2,3)

Definición de casos

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) los siguientes son los criterios para definir los casos de pacientes con CHIKV (37):

- **Caso Sospechoso:** Paciente con fiebre $>38.5^{\circ}\text{C}$ 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 2 semanas anteriores al inicio de los síntomas
- **Caso Confirmado:** Paciente sospechoso con resultado positivo para cualquiera de las siguientes pruebas específicas para CHIKV
 - Aislamiento viral
 - Detección de RNA 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 IgG específicos para CHIKV en muestras pareadas colectadas en las fases aguda y convaleciente de la enfermedad.

Igualmente cabe resaltar que como menciona dicho lineamiento, durante una epidemia no es necesario someter a todos los pacientes a las pruebas confirmatorias enumeradas anteriormente. El vínculo clínico-epidemiológico es suficiente.

Tratamiento y Profilaxis

No hay vacuna ni tratamiento específico para la infección, por lo que manejo clínico del paciente es puramente sintomático con acetaminofén para el dolor y la fiebre, reposo y buena hidratación; si el dolor persiste después de 7 días, se recomienda la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (2,11).

Los pacientes con comorbilidades, mujeres embarazadas, o los recién nacidos pueden requerir manejo clínico de nivel de complejidad II o III por parte de médicos especialistas según la condición que presente, además de requerir una vigilancia especial para evitar las complicaciones (2,11). Igualmente los casos subagudos y

crónicos requerirán ser manejados por especialistas en reumatología o medicina interna según los antecedentes médicos del paciente (11).

ESTADO DEL ARTE

Mediadores de la inmunidad innata

IL-8

La interleuquina 8 (IL-8), también conocida como CXCL8, pertenece a una familia de citocinas de bajo peso molecular con propiedades quimiotácticas. Su función principal es servir de quimioatrayente y activador de granulocitos neutrófilos a través de dos efectos: la expresión de moléculas de adhesión que ayudan al neutrófilo a dirigirse al sitio de respuesta incrementando la adherencia del mismo sobre las células endoteliales, y la degranulación (40). La acción de esta citocina produce tres respuestas en los neutrófilos: migración, exocitosis de proteínas de los gránulos y estallido respiratorio (41).

La IL-8 es producida por monocitos, células endoteliales, fibroblastos de diferentes tejidos, queratinocitos, células sinoviales, condrocitos, células tumorales y neutrófilos (41). El estímulo para su producción está dado principalmente por IL-1, TNF- α , IL-3, GM-CSF, endotoxinas, lectina, complejos inmunes, fagocitosis y partículas opsonizadas (41).

Su receptor hace parte de la familia de los receptores de proteínas G, los que se identifican por poseer siete dominios intramembrana hidrofóbicos, de los cuales se han descrito tres denominados tipo I y II (con una afinidad del 77%) y CK (de baja afinidad) (40)

Con su acción proinflamatoria, la IL-8 se ha encontrado asociada a varias patologías, dentro de las que destacan la aterosclerosis, la enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la fibrosis quística, la psoriasis, la artritis reumatoidea, el cáncer, entre otras patologías (42). Igualmente se ha demostrado que la IL-8 tiene gran

implicación en la respuesta inmune contra microorganismos, en este sentido se ha reportado que los ratones con deficiencia de IL-8 presentan una alta predisposición a infecciones complicadas y sepsis (42).

Específicamente en la artritis reumatoidea, se ha encontrado una gran asociación entre la presencia de niveles altos de IL-8 y el reclutamiento de neutrófilos en líquido sinovial o membranas, posiblemente implicadas las células sinoviales, que son unas importantes productoras de esta citocina; así mismo, se ha demostrado que las células sinoviales de pacientes con artritis producen *ex-vivo* gran cantidad de IL-8 (42).

TNF- α

El Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) es una citocina pro-inflamatoria encargada de mediar la inflamación mediante la activación de neutrófilos, además de producir apoptosis (43). Recibió su nombre debido a la habilidad de destruir células tumorales *in vitro* y causar necrosis hemorrágica en tumores de ratones (44). Su sobreproducción puede causar reacciones inflamatorias severas, daño tisular, choque o enfermedades autoinmunes, mientras que la producción insuficiente puede causar alteraciones en el sistema inmune que lo incapacita para responder adecuadamente a las infecciones (43,44).

Es producida principalmente por macrófagos y células dendríticas en respuesta a varios estímulos, específicamente a los lipopolisacáridos y el ácido lipoteicoico producto de las infecciones bacterianas por grampositivos y gramnegativos, y daño tisular, para luego fijarse a receptores específicos presentes en casi todas las células del cuerpo (43,44).

Estos receptores hacen parte de la superfamilia del receptor para TNF, siendo los principales TNF-RI, TNF-RII y CD40. Una vez se une TNF a su receptor, éste recluta unas proteínas denominada factores asociados al receptor para TNF (TRAF), los cuales activan factores de transcripción, especialmente NF- κ B y AP-1, que inducen la liberación de otras citocinas proinflamatorias y cambios en el endotelio que llevan a la adhesión de leucocitos al endotelio e inflamación (43,44). Cuando el TNF- α se

une específicamente a TNF-RII, recluta una proteína activadora de las caspasas, que lleva a producir apoptosis (43). Este TNF- α puede llegar a la médula ósea, donde estimula a los progenitores de la médula ósea a producir neutrófilos (43). El TNF- α también es un pirógeno endógeno que aumenta la síntesis de prostaglandinas en las células del hipotálamo, lo que resulta en fiebre (43).

Cuando se produce una infección grave y el estímulo para la producción de TNF- α es muy fuerte, la cantidad producida de esta citocina puede ser elevada y, al ser transportada por el torrente sanguíneo, es capaz de actuar en regiones alejadas y producir choque, principalmente por: inhibición de contractilidad miocárdica y del músculo liso vascular que provoca disminución de la presión arterial, así como trombosis intravascular por deficiencia de las propiedades anticoagulantes del endotelio, y pérdida de células musculares y adipocitos (caquexia) por supresión del apetito y disminución de producción de lipasa (43).

MIP-1

La proteína inflamatoria del macrófago (MIP-1) mide aproximadamente 8-10kDa., se encarga de mediar la respuesta inflamatoria aguda y crónica en caso de infección o daño tisular, principalmente reclutando células proinflamatorias, teniendo funciones quimiotácticas, y también conduciendo a la liberación de algunos mediadores proinflamatorios como LTC₄, histamina y ácido araquidónico (45,46). Atrae y activa principalmente células T, monocitos, células dendríticas, células NK y en más baja proporción a neutrófilos activados por IFN- γ y algunas subpoblaciones de eosinófilos. También promueve la diferenciación de linfocitos a T_H1 estimulando la producción de IFN- γ por parte de los linfocitos T activados. También se ha demostrado que MIP-1 inhibe la proliferación de células madre (stem cells) (45,46).

Es producida principalmente por monocitos, células dendríticas, células NK y linfocitos (47). Se une a receptores de quimiocinas CC, que pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G, los cuales inducen la fosfoinositida-3-kinasa y la fosfolipasa C, encontrándose implicada las vías de MAP kinasas y JAK/STAT (45).

Se ha relacionado con algunas enfermedades inflamatorias tales como asma, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis, formación de granulomas, entre otras(45). Igualmente en dengue, se ha visto que los valores más altos de MIP-1 son de buen pronóstico, lo que se atribuye al reclutamiento de NK al sitio de infección los cuales controlan rápidamente la infección y restringen la respuesta inmune exacerbada observada en casos graves de dengue (47).

Sistema del complemento

El sistema del complemento es uno de los principales mecanismos de la inmunidad humoral, aunque también se encuentra implicado en la inmunidad innata (43). Las proteínas que hacen parte de este sistema normalmente se encuentran inactivas en el suero, se activan como estímulo de microorganismos, otro tipo de antígenos o anticuerpos unidos a microbios, generando productos que median varias funciones, esta activación se da por medio de una proteólisis secuencial(43).

Se conocen tres vías de activación del complemento: 1) la vía clásica, por la cual se produce activación por parte de ciertos isotipos de anticuerpos unidos a antígenos; 2) la vía alternativa, por la cual se produce activación por parte de proteínas en la superficie de los microorganismos sin anticuerpos, y 3) la vía de las lectinas, por la cual se activa una lectina en el plasma que se une a las manosas de los microorganismos (43). La proteína MBL se produce durante la activación del complemento por la vía de las lectinas.

MBL

La lectina ligadora de manosa (MBL por sus siglas en inglés *mannose-binding lectin*) es un miembro de la familia de la colectina y tiene un dominio similar al colágeno N terminal y un dominio C terminal de reconocimiento de glucósidos (en este caso, manosa) (43). Esta lectina se une a las manosas de los polisacáridos microbianos, para luego asociarse con las serinas proteasas MASP (del inglés *MBL-associated serine proteases*), entre las cuales destacan la MASP1, MASP2 y MASP3, las cuales se encargan de escindir C4 y C2 para activar el sistema del complemento por la vía clásica (43).

La activación del complemento por la vía de las lectinas, debería ser estudiado en las infecciones por chikungunya, ya que en otro alfavirus artritrógeno como el Ross River, se ha encontrado que dicho sistema promueve la inflamación y daño tisular, evidenciado en niveles altos de MBL (Mannose Binding Lectin) y C3a en suero y líquido sinovial de pacientes afectados, y la observación de depósitos de estas moléculas en el tejido afectado (23–26).

Mediadores de la inmunidad innata y adaptativa

IL-6

La interleuquina 6 (IL-6) es una citocina proinflamatoria producida por diversas células como monocitos, macrófagos, linfocitos T y B, fibroblastos, células endoteliales, sinoviocitos, células de la glía, adipocitos y células epiteliales intestinales, en respuesta a infecciones virales y bacterianas (lipopolisacáridos), y a otras citocinas como IL-1 y TNF- α (43,48). Se le reconoce como el principal mediador en la respuesta inmune en fase aguda (48).

Su receptor es una glicoproteína que se encuentra específicamente en monocitos, macrófagos, leucocitos y hepatocitos. Activa proteínas de la familia Jak-quinasa, principalmente Jak1, Jak2 y TYK2, las cuales a su vez activan dos miembros de la familia STAT, especialmente STAT3 y STAT1 (43,48).

La IL-6 cumple varias funciones en el organismo, dentro de las que se encuentran: producción de proteínas séricas de fase aguda como proteína C reactiva (PCR), amiloide sérico A, ceruloplasmina, haptoglobina, hemopexina, ferritina, proteínas del complemento y proteínas de la cascada de coagulación y del sistema fibrinolítico. La IL-6 también constituye un pirógeno endógeno muy importante al estimular la producción de prostaglandinas en las células hipotalámicas. También ha sido implicada en la anemia al inducir la producción hepática de hepcidina, que inhibe la absorción intestinal del hierro, además de la producción de ferritina, que se encarga de promover el almacenamiento del hierro dentro de los macrófagos (43,48).

Participa en la inmunidad innata y adaptativa, pues promueve la maduración y diferenciación de linfocitos T y B, estimula la producción de inmunoglobulinas en los linfocitos B, inhibe la secreción de algunas citocinas proinflamatorias (TNF- α e IL-1), producción de neutrófilos en la médula ósea, diferenciación de linfocitos T en T_H17, activación de factores quimiotácticos y aumento de permeabilidad en las células endoteliales también induce la liberación del antagonista del receptor de IL-1 y del receptor de TNF- α , teniendo acciones antiinflamatorias(43,48).

También se ha reportado la acción de esta citocina en el sistema esquelético, favoreciendo algunos daños observados en la artritis reumatoidea, como osteoporosis yuxtarticular y daño erosivo por ruptura de proteoglicanos (48). Lo anterior se hace importante, teniendo en cuenta la similitud de esta enfermedad autoinmune con chikungunya.

Esta citocina se ha reportado implicada en algunas enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoidea, el lupus eritematoso sistémico, la artritis idiopática juvenil, la osteoporosis, entre otras (48).

IL-10

La interleuquina 10 (IL-10) es un polipéptido no glicosilado de aproximadamente 18kDa, perteneciente a la familia de las citocinas heterodímeras junto con IL-22, IL-27 y otras, y que ha sido implicada en el control de las respuestas inmunitarias innata y celular. Su producción es inducida por múltiples tipos celulares inmunitarias, como macrófagos y células dendríticas activados, linfocitos T reguladores, linfocitos T_H1 y T_H2 y los linfocitos B reguladores, los cuales tienen algunas funciones supresoras de la respuesta inmunitaria (43); es un inmunoregulador por retroalimentación negativa (43).

Su receptor pertenece a la familia de los receptores para citocinas tipo II, similar al receptor para interferones, y se compone de dos cadenas que se asocian a las cinasas JAK1 y TYK2, activando STAT3.

Su función consiste en regular muchas de las funciones de los macrófagos y las células dendríticas, inhibiendo la producción de TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12 (esta última estimula la producción de IFN- γ), así como la expresión de coestimuladores y moléculas del CMH clase II en las células dendríticas y macrófagos, inhibiendo la activación de los linfocitos T; y estimulando la proliferación de mastocitos (43,49). Se encuentra también cumpliendo funciones antiinflamatorias en intestino, pulmones y piel (43).

Se han reportado altos niveles de IL-10 en algunas enfermedades autoinmunes, como Lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren y artritis reumatoide; en esta última se han encontrado niveles elevados en suero y líquido sinovial en pacientes en comparación con los controles. Igualmente se ha reportado una asociación entre los niveles de IL-10 y los niveles de factor reumatoideo, así como acciones proinflamatorias y estimulación de la producción de autoanticuerpos (50).

IFN- γ

El interferón gamma (IFN- γ) es una citocina perteneciente a la familia de las citocinas tipo II, cuya función principal es actuar en la inmunidad contra microorganismos intracelulares. Es producido por varios tipos de células, dentro de las cuales se encuentran linfocitos T_H1 CD4+, linfocitos T CD8+ y células NK, participando en la inmunidad innata y adaptativa (43).

Durante la inmunidad innata, el IFN- γ es producido por las células NK en respuesta a proteínas activadoras ubicadas en la superficie de la membrana celular de las células infectadas o estresadas, mientras que en la inmunidad adaptativa es producido por los linfocitos T tras un estímulo dado por el reconocimiento del antígeno y es aumentada por IL-12 e IL-18 (43).

El receptor para IFN- γ está formado por dos polipéptidos, pertenecientes a la familia de receptores para citocinas del tipo II, llamados IFN γ R1 e IFN γ R2, los cuales activan las quinasas JAK1 y JAK2 las cuales activan STAT1 para estimular la expresión de varias enzimas en los fagolisosomas de los macrófagos como la oxidasa del fagocito que induce la producción de especies reactivas de oxígeno

(ROS) y la sintasa inducible del óxido nítrico (iNOS) que estimula la producción de óxido nítrico, y otras enzimas lisosómicas (43).

Las funciones del IFN- γ son: activación de macrófagos por dos vías, la primera dentro de la inmunidad innata actuando junto con señales del receptor tipo *toll* (TLR) producidas por los microorganismos, y la segunda dentro de la inmunidad adaptativa actuando junto con el ligando de CD40 de los linfocitos T. Esta citocina induce el cambio de las subclases IgG2a e IgG2c, las cuales se unen a los receptores para Fc γ situados en los fagocitos y activan el sistema del complemento, promoviendo la fagocitosis de microorganismos opsonizados. También promueve la diferenciación de linfocitos T CD4+ hacia el subgrupo T_H1, inhibiendo el desarrollo de linfocitos T_H2 y T_H17. Finalmente, estimula la expresión de proteínas que contribuyen al aumento de la presentación de antígenos mediada por MHC, dentro de las que se encuentran el transportador asociado al procesamiento del antígeno (TAP), componentes del proteasoma, HLA-DM, y coestimuladores B7 en las APC (43).

Se ha demostrado que los sujetos que tienen mutaciones en el IFN- γ o en su receptor, son más susceptibles a infecciones por organismos intracelulares como micobacterias, virus, entre otros, porque se produce un déficit en la lisis de los microorganismos mediada por macrófagos (43).

Papel de los mediadores inmunológicos en enfermedad por chikungunya

El estudio de la respuesta inmune frente a la infección por el virus chikungunya tomó importancia 2005 luego de la epidemia presentada en La Reunión, pues fue allí donde se evidenció la aparición de complicaciones y porque a partir de allí se presentaron epidemias en países donde nunca se había presentado la enfermedad (51).

Ng et al. (29) estudiaron el perfil de 30 citocinas en 10 pacientes masculinos de Singapur quienes se encontraban en la fase aguda de la enfermedad (4 y 10 días después del inicio de la enfermedad), encontrando niveles significativamente altos de las citocinas IL-2R, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15 e IFN- α , siendo IL-6 la más

significativa, mientras que los niveles de IL-2, IL-4, IL-12, IL-13, IL-17, IFN- γ y TNF- α se encontraban mínimamente aumentados y los niveles de los factores de crecimiento G-CSF y GM-CSF estaban disminuidos. Igualmente estudiaron la asociación de ciertas citocinas con la severidad de la enfermedad, considerando como severidad un aumento de la temperatura mayor de 38,5°C, una frecuencia cardiaca mayor de 100/min y un recuento de plaquetas menor de 100000/mm³, encontrando asociación con el aumento de IL-1 β , IL-6 y la disminución de RANTES entre los días 2 y 19 de inicio de síntomas (29).

Wauquier et al. (30) estudiaron un grupo de 69 pacientes con infección por chikungunya y 30 personas sanas (controles) desde el día 0 hasta 7 días después del inicio de la enfermedad, en quienes realizaron una estimación de la cinética de varias citocinas en muestras únicas colectadas en los días 0 (n= 7), 1 (n= 23), 2 (n= 21), 3 (n= 10), 4 (n= 2), 5 (n= 3) y 7 (n= 2). En comparación con los controles, durante los 8 días de estudio se encontraron niveles elevados de IL-6, IL-16, IL-17, IP-10, MCP-1, MIF, SDF-1 α , IL-1R α , IL-2R α , G-CSF, GM-CSF, VEGF, IL-7, IL-12p40 e IFN- α 2, así mismo detectaron niveles elevados de IL-4, IFN- γ , IL-8 y MIP-1 β los cuales disminuyeron a partir de los días 1, 1-4 y 4-5 respectivamente. En contraste, se encontraron niveles disminuidos de IL-1 α , MCP-3, HGF, M-CSF, Eotaxina, IL-3 y TNF- β . Por lo anterior se puede deducir que la respuesta inmune innata con predominio de respuesta pro-inflamatoria juega un papel importante en la respuesta a la infección por chikungunya y, por ende, la deficiencia de alguno de estos mecanismos puede conllevar a las formas severas de la enfermedad (30).

Por otro lado, Chow et al. (22) realizaron un estudio comparativo de los niveles de algunas citocinas en 30 pacientes con chikungunya (4 tuvieron artralgia persistente) y 8 personas voluntarias sanas (controles), tomando muestras en 4 momentos diferentes: 1) al ingreso al hospital (media 4 días de inicio de síntomas), 2) al ser dados de alta del hospital (media 10 días de inicio de síntomas), 3) 4-6 semanas después de la fecha de inicio de síntomas (fase de convalecencia) y 4) 2-3 meses después de la fecha de inicio de síntomas (fase crónica). Se encontraron 4 patrones de niveles aumentados de las citocinas estudiadas, a saber: 1) de IFN- α , IL-1Ra, IL-

6, IL-7, IL-8, IL-12 e IL-15 en la fase aguda, 2) de IL-2R, IL-4 y Eotaxina durante la fase de convalecencia, 3) de RANTES y EGF en la fase de convalecencia, y 4) de IL-17 en la fase crónica. Igualmente encontraron que los pacientes con síntomas en fase crónica presentaban unos niveles de IL-6 y GM-CSF más altos en comparación con los pacientes que no desarrollaron síntomas en esta fase, además de unos niveles disminuidos de Eotaxina y HGF (22).

Chaaithanya et al. (31) determinaron los niveles de 30 citocinas en sueros de 3 grupos de pacientes con chikungunya en distintas fases de evolución de la enfermedad: grupo 1 conformado por 6 pacientes en la fase aguda (5-7 días de inicio de síntomas), grupo 2 conformado por 6 personas quienes presentaron síntomas en la fase aguda y tuvieron recuperación total, y grupo 3 conformado por 10 personas quienes presentaron síntomas en la fase aguda y tuvieron persistencia del dolor articular. A los pacientes del grupo 1 se les tomó solamente una muestra en la fase aguda, mientras que a los pacientes de los grupos 2 y 3 se les tomó una sola muestra en la fase crónica 10 meses después del inicio de síntomas. Los investigadores encontraron en la fase aguda niveles más elevados de IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-1RA, IP-10 y MIG, así como niveles estables de IFN- γ y β y TNF- α ; en la fase crónica se detectaron niveles más elevados de MCP-1, IL-1RA, IL-6, IL-8, MIP-1 α y MIP-1 β , así como una asociación de la IL-6 con el inicio y la persistencia de la sintomatología. Igualmente encontraron semejanza de este patrón con el que se ha reportado para la infección por RRV y con la artritis reumatoidea (31).

Chirathaworn et al. (16) analizaron los niveles de 17 citocinas (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , MCP-1, MIP-1 β y TNF- α) en 18 pacientes en fase aguda (2-6 días de inicio de síntomas) y convaleciente (5-13 días después de la recolección de la primera muestra); encontraron niveles aumentados de IL-6, G-CSF, GM-CSF, MCP-1 y TNF- α y disminuidos de IL-4, IL-7, IL-8 e IFN- γ en fase aguda en comparación con los controles; mientras que en la fase convaleciente detectaron niveles aumentados, pero más bajos que en la fase aguda, de IL-6, GM-CSF, MCP-1 y MIP-1 β (16).

Lohachanakul et al. (32) realizaron un estudio en 62 pacientes, de los cuales 35 fueron positivos para chikungunya y 27 negativos (controles); entre los que resultaron positivos para el virus, 20 presentaron la forma leve de la enfermedad y 15 la forma severa (temperatura $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, frecuencia cardiaca mayor de 100/min y recuento de plaquetas menor de $100.000/\text{mm}^3$), y entre los casos severos, 6 presentaron artralgia prolongada por más de 30 días. Se compararon los niveles séricos de IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, TNF- α , MMP-1, TIMP-1 y MCP-1 en los tres grupos de estudio (enfermedad leve, severa y controles sanos), encontrando altos niveles de IL-6 y MCP-1, y bajos niveles de IL-8 en los pacientes comparado con el grupo control. Igualmente detectaron niveles más altos de IL-6 en la forma severa de la enfermedad que los encontrados en la forma leve, mientras que no se observaron diferencias en los niveles de TNF- α , IL-17, IL-1 β , MMP-1 y TIMP-1 entre los grupos de estudio. Basados en estos resultados, los investigadores concluyeron que la infección con el CHIKV estimula un aumento en la producción de IL-6 y MCP-1 y una disminución en la producción de IL-8; así mismo, infieren que la IL-6 puede ser la responsable de las artralgias prolongadas y la presentación de formas severas de la enfermedad (32).

Reddy et al. (34) realizaron mediciones de citocinas en pacientes confirmados para CHIKV mediante RT-PCR o IgM, y en personas sanas (controles) y compararon primero los niveles de citocinas en los pacientes con infección por CHIKV con los de personas sanas, encontrando especialmente aumentados los niveles de IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IP-10, MIG, MCP-1 y disminuidos considerablemente los niveles de RANTES. Luego compararon los niveles de citocinas dentro del grupo de los pacientes positivos para CHIKV por RT-PCR, con los de los casos confirmados por IgM, encontrando niveles más altos de IL-4, IL-6, IL-8, IFN- γ , IP-10, MIG, MCP-1 y RANTES (significativamente para IL-6, IL-8 y MCP-1) en los pacientes confirmados por RT-PCR comparando con los casos confirmados por IgM. Adicionalmente, midieron los niveles de citocinas en pacientes en fase crónica de la enfermedad, encontrando niveles de IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1 y MIG elevados en la segunda semana del muestreo; los niveles de IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8 e IP-10 alcanzaron valores normales en la cuarta semana, mientras que los niveles de MIG

y MCP-1 volvieron a la normalidad en la decimosegunda semana. Los niveles de RANTES se encontraron disminuidos en todas las semanas de evolución de la enfermedad. En conclusión, los investigadores determinaron que durante la infección por chikungunya ocurre un predominio de la respuesta inflamatoria, y que las citocinas IL-6 y MCP-1 podrían ser utilizadas como marcadores de una viremia alta y las citocinas MCP-1 y MIG como marcadores de cronicidad (34).

Simarmata et al. (33) evaluaron el perfil de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias en 86 niños de 1 semana a 11 años de edad con chikungunya con promedio de 1 día de evolución, comparando los valores con los determinados en 64 adultos igualmente enfermos y 8 voluntarios sanos (controles). Los resultados demostraron niveles mucho más altos de las citocinas proinflamatorias TNF- β , IL-5, GRO- α , IL-18, IFN- α 2, IL-2Ra, MIF, MIG, MCP-3 y G-CSF en los niños que en los adultos, mientras que los niveles de IL-1 β , RANTES, SDF-1 α y β -NGF fueron mucho más bajos en los niños que en los adultos. De la misma forma, diferenciaron el perfil de las citocinas en niños con viremias corta y prolongada, evidenciando que los niños con viremia corta presentaron un perfil pro-inflamatorio (principalmente mediado por IL-12p40, IL-1 α , TNF- β , GM-CSF, IFN- γ , SDF-1 α , IP-10, MCP-1, MIP-1 β y VEGF) mucho más marcado que en los niños con viremia prolongada, mientras que los niveles de MCP-3 y MIP-1 α fueron más altos en los niños con viremia prolongada. Por otro lado, los investigadores encontraron niveles más altos de las citocinas antiinflamatorias (principalmente IL-10) en los niños con viremia corta que en los niños con viremia prolongada. Lo anterior sugiere que la producción de mediadores inmunológicos de tipo pro-inflamatorio en los niños puede tener una acción antiviral durante la fase aguda de la infección lo que resultaría en una mejor evolución en los niños en comparación con los adultos, estimulando la eliminación más temprana del virus del cuerpo y una mejoría más rápida de la sintomatología (33).

La participación del sistema del complemento, particularmente la vía de MBL, en el desarrollo de la artritis en las infecciones por Alfavirus solo ha sido estudiada en el virus Ross River. Así, Gunn et al. (23) estudiaron la participación de la MBL en la

patogénesis de enfermedad inflamatoria por el RRV, comparando la respuesta a la infección por este virus vía plantar en ratones con 24 días de vida con y sin deficiencia (WT) en los genes que codifican para MBL (MBL-DKO), C1q (C1q^{-/-}) y factor B (fB^{-/-}) y en ratones no infectados (controles). Los resultados obtenidos indicaron que tanto los ratones con deficiencia en C1q y factor B, como los que no tenían esta deficiencia (WT), presentaron enfermedad inflamatoria, descartándose así la participación de la vía clásica y alternativa en la fisiopatogenia de la enfermedad. Por otra parte, los ratones con deficiencia en MBL presentaron una enfermedad leve sin cambios significativos comparados con los ratones no infectados; igualmente se encontró un mayor daño tisular en los ratones con deficiencia en C1q y factor B y en los ratones WT que en aquellos con deficiencia en MBL, lo que sugiere que la activación del complemento por la vía de las lectinas tiene gran implicación en el desarrollo de la enfermedad inflamatoria por RRV. Lo anterior fue confirmado por el hallazgo de depósitos de MBL en el tejido y las células infectados; no obstante, se demostró que la deficiencia de MBL no altera ni la replicación viral ni la expresión de mediadores inflamatorios y el reclutamientos de células al sitio de infección (23).

Gunn et al. (23) también evaluaron los niveles de MBL en sueros y líquidos sinoviales de 10 pacientes con infección por Ross River confirmada por serología en fase convaleciente, 4 pacientes con enfermedad moderada (inflamación media localizada en rodillas, sin ningún otro síntoma) y 6 con enfermedad severa (inflamación y artralgias severas afectando las articulaciones de ambas rodillas y dedos, y mialgias¹) y los compararon con los niveles de MBL de 30 participantes sanos (controles). Encontraron niveles significativamente más altos de MBL en pacientes en fase de convalecencia comparado con el grupo control, y niveles de MBL aumentados en los pacientes que presentaban la forma severa de la enfermedad, por lo que se asoció el aumento de los niveles de MBL con la severidad de la enfermedad. Los resultados anteriores demostraron que la activación del complemento por la vía de las lectinas contribuye con la inflamación y el daño de los tejidos durante la infección por RRV (23).

Aunque no se han reportado estudios similares con el CHIKV, los resultados encontrados en infecciones por RRV, un alfavirus relacionado que produce una sintomatología similar, sugieren la probabilidad de la implicación del MBL en el desarrollo de la patología articular luego de la infección por el CHIKV, y tal vez también se encuentre implicado con la cronicidad de la misma.

HIPÓTESIS

H₀: Los niveles de los mediadores de la respuesta inmune innata IL-8, TNF- α , MIP-1 y la proteína del complemento MBL y de la respuesta inmune innata y adaptativa IL-6, IL-10 e IFN- γ son iguales según el perfil clínico en pacientes con infección por chikungunya.

H_a: Los niveles de los mediadores de la respuesta inmune innata IL-8, TNF- α , MIP-1 y la proteína del complemento MBL y de la respuesta inmune innata y adaptativa IL-6, IL-10 e IFN- γ son diferentes según el perfil clínico en pacientes con infección por chikungunya.

OBJETIVOS

Objetivo General

Comparar los niveles de algunos mediadores de la respuesta inmune innata y adaptativa según el perfil clínico de pacientes con infección por chikungunya. Colombia, 2016-2018.

Objetivos Específicos

1. Caracterizar las variables sociodemográficas de las poblaciones de estudio.
2. Describir los signos y síntomas que presentan los pacientes con chikungunya, según sexo y grupo de edad.
3. Describir la frecuencia de la persistencia en la fase crónica y la severidad de los síntomas articulares en las fases aguda y crónica de los pacientes con chikungunya, según sexo y grupo de edad.
4. Comparar los niveles séricos de los mediadores de la inmunidad innata IL-8, TNF- α , MIP-1 y la proteína del complemento MBL, y de la inmunidad innata y adaptativa IL-6, IL-10 e IFN- γ entre los pacientes con chikungunya en la fase aguda y la fase crónica y grupo control, según sexo y grupo de edad.
5. Comparar los niveles séricos de los mediadores de la inmunidad innata IL-8, TNF- α , MIP-1 y la proteína del complemento MBL, y de la inmunidad innata y adaptativa IL-6, IL-10 e IFN- γ en pacientes con chikungunya por persistencia en fase aguda y crónica y por severidad de síntomas articulares en fase aguda según sexo y grupo de edad.

METODOLOGÍA

Enfoque metodológico de la investigación

Antes del inicio del estudio se establecieron la muestra de estudio, los objetivos, la pregunta de investigación y las hipótesis. El estudio tuvo un enfoque cuantitativo, ya que las variables se definieron en su forma operativa, la metodología de recolección de datos se estableció previamente al inicio del estudio, y se controlaron los sesgos por los procedimientos establecidos durante su ejecución y análisis de datos. La información cuantitativa obtenida se procesó y analizó con métodos estadísticos.

Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, longitudinal, analítico, de comparación de grupos. Observacional pues no se manipuló ninguna variable, prospectivo porque la información se recolectó a partir del inicio del estudio, longitudinal porque se hicieron mediciones en la etapa aguda y en la etapa crónica de la enfermedad, y de comparación de grupos porque se compararon los resultados obtenidos en los distintos grupos de pacientes en las diferentes fases de la enfermedad (aguda y crónica) y entre los pacientes y el grupo control.

Este estudio hace parte de del proyecto “Dinámica clínica, inmunológica y viral de la enfermedad por chikungunya” financiado por COLCIENCIAS con el código 325672553402, y el cual se encuentra actualmente en ejecución.

Área de estudio

El presente estudio se realizó en los municipios Medellín y Apartadó del departamento de Antioquia, e Ibagué del departamento del Tolima; la selección de estos municipios se realizó debido a la alta incidencia de la enfermedad en estos departamentos y sus condiciones apropiadas para la propagación del vector.

El municipio Medellín se encuentra ubicado al occidente del país en las coordenadas 6°13'55"N 75°34'05"O, tiene una altura de 1479m.s.n.m. y una temperatura anual promedio de 24°C (52); en este municipio se notificaron 166 casos en 2016, 38 en 2017 y 14 hasta la semana 28 del año 2018 (53,54). El

municipio Apartadó, está ubicado en la zona de Urabá en las coordenadas 7°53'05"N 76°38'06", posee una altura de 25m.s.n.m. y una temperatura anual promedio de 32°C (55); en este municipio se notificaron 2 casos en 2016, 4 en 2017 y 7 hasta la semana 28 del año 2018 (53,54).

Ibagué está ubicado en el centro del país en las coordenadas 4°26'16"N 75°12'02"O, tiene una altura de 1225m.s.n.m. y una temperatura anual promedio de 24°C (56); la casuística notificada en este municipio fue de 890 casos en 2016, 20 en 2017 y 44 hasta la semana 33 del 2018 (57–59).

Población de estudio

La población del presente estudio estuvo conformada por 36 pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- **Criterios de inclusión**

Para que un paciente fuera incluido en el estudio, debió cumplir con los siguientes criterios:

Paciente de cualquier edad, sexo, raza, procedencia, que presente síndrome febril objetivo o subjetivo de 10 días o menos de evolución y con presentación de al menos uno de los siguientes síntomas: Artralgia, mialgia o brote que no se expliquen por otras condiciones médicas y que cumpla con los criterios de caso confirmado de la OPS (37).

- **Criterios de exclusión**

No se incluyeron en el estudio los pacientes que hayan tenido transfusiones de hemoderivados en los últimos 3 meses, o pacientes con coinfecciones virales (dengue o Zika), con malaria o con otra infección bacteriana.

- **Controles**

Se incluyó un grupo control conformado por 10 participantes aparentemente sanos (sin fiebre u otros síntomas), los cuales se seleccionaron teniendo en cuenta los

datos de sexo y edad del grupo de pacientes, para permitir la comparación entre los grupos.

Diseño muestral

La selección de los participantes se realizó por conveniencia mediante un muestreo no probabilístico. Los pacientes fueron incorporados al estudio en forma consecutiva hasta completar los 36 del grupo de pacientes. El muestreo del grupo control se realizó mediante la selección de 10 voluntarios aparentemente sanos, buscando comparabilidad con el grupo de pacientes, como se explicó anteriormente.

Descripción de las variables de estudio

Gráfico 1: Diagrama de variables

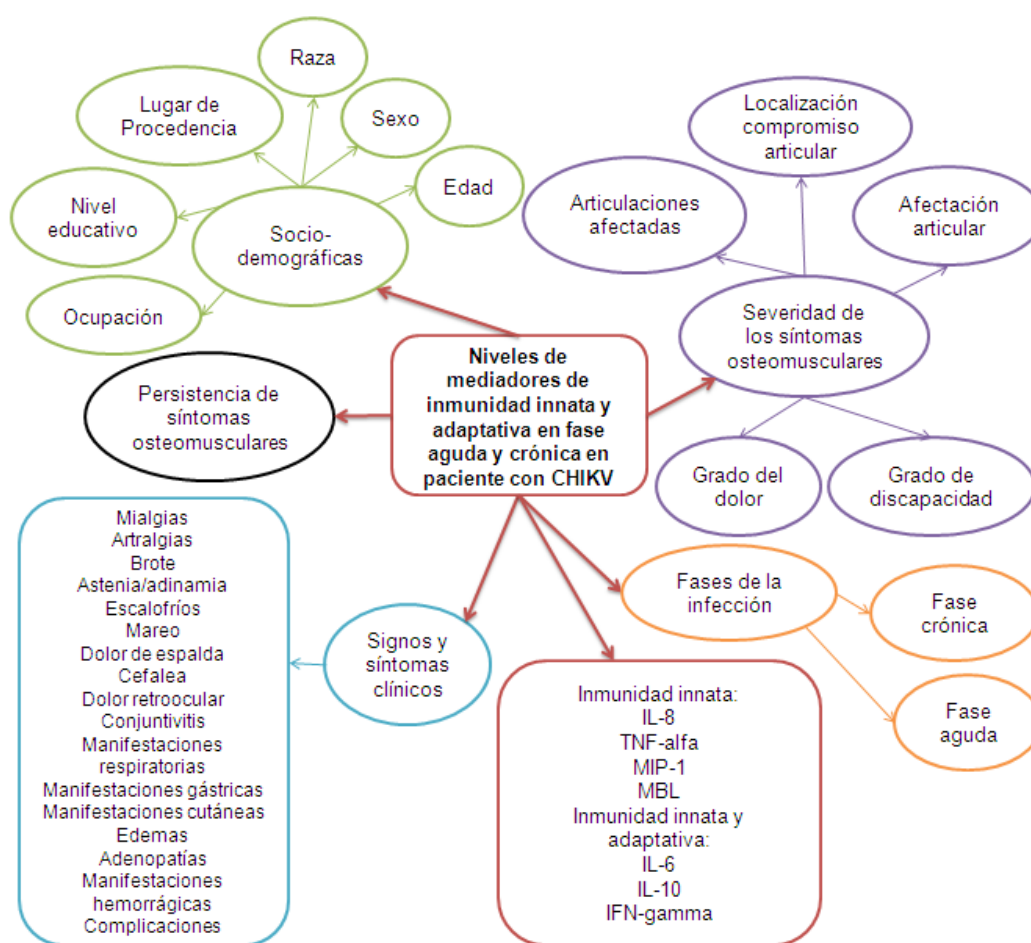


Tabla 1 Operacionalización de variables

No.	Variable	Definición	Naturaleza	Nivel de Medición	Dimensión
1	Niveles séricos de IL-8	Medición en suero de niveles de IL-8, citocina con actividad quimiotáctica para neutrófilos, regula la producción de proteínas de adhesión y estimula la inflamación local	Cuantitativa	Razón continua	pg/mL
2	Niveles séricos de TNF- α	Medición en suero de niveles de TNF- α , citocina con actividad proinflamatoria, pirética y apoptótica	Cuantitativa	Razón continua	pg/mL
3	Niveles séricos de MIP-1	Medición en suero de niveles de MIP-1, proteína con actividad quimiotáctica para varias células proinflamatorias	Cuantitativa	Razón continua	pg/mL
4	Niveles séricos de MBL	Medición en suero de niveles de MBL, proteína del sistema del complemento (vía de las lectinas), que reconoce manosas en glicoproteínas y glicolípidos microbianos	Cuantitativa	Razón continua	ug/mL

No.	Variable	Definición	Naturaleza	Nivel de Medición	Dimensión
5	Niveles séricos de IL-6	Medición en suero de niveles de IL-6, citocina con función proinflamatoria y pirética	Cuantitativa	Razón continua	pg/mL
6	Niveles séricos de IL-10	Medición en suero de niveles de IL-10, citocina antiinflamatoria por inhibición de macrófagos, células dendríticas y linfocitos T	Cuantitativa	Razón continua	pg/mL
7	Niveles séricos de IFN- γ	Medición en suero de IFN-γ, citocina implicada en la respuesta a microorganismos intracelulares.	Cuantitativa	Razón continua	pg/mL
Variables socio-demográficas					
8	Edad	Tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento a la actualidad	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Mayor de 30 años 2. Menor o igual de 30 años
9	Sexo	Distinción genética y biológica de características sexuales	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Femenino 2. Masculino
10	Raza	Resultado de una mezcla de características físicas, como el color de la piel y la textura del cabello, que reflejan el ancestro y el origen geográfico(60)	Cualitativa	Nominal politómica	1. Mestizo 2. Afrodescendiente 3. Indígena 4. Blanco 5. Otra
11	Municipio de procedencia	Municipio donde fue captado el paciente	Cualitativa	Nominal politómica	1. Medellín 2. Apartadó 3. Ibagué

No.	Variable	Definición	Naturaleza	Nivel de Medición	Dimensión
12	Área de procedencia	Zona en el municipio en la que habita el paciente	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Urbana 2. Rural
13	Ocupación	Actividad con sentido en la que la persona participa cotidianamente (61)	Cualitativa	Nominal politómica	Nombre de la ocupación
14	Nivel educativo	Grado de escolaridad alcanzado por el participante	Cualitativa	Nominal politómica	1. Analfabeta 2. Primaria 3. Secundaria 4. Técnico 5. Tecnólogo 6. Profesional 7. Postgrado 8. No aplica
Variables de signos y síntomas clínicos					
15	Mialgias	Presencia de dolor muscular	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Si 2. No
16	Artralgias	Presencia de dolor articular	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Si 2. No
17	Brote	Presencia de lesiones cutáneas maculares o papulares con cambio de color de la piel a rojizo	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Si 2. No
18	Astenia/Adinamia	Sensación de fatiga y debilidad física	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Si 2. No
19	Escalofrío	Sensación de frío y temblores	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Si 2. No
20	Mareo	Sensación de mareo o vértigo	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Si 2. No
21	Dolor de espalda	Presencia de dolor en cualquier zona en la espalda	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Si 2. No
22	Cefalea	Presencia de dolor de cabeza	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Si 2. No

No.	Variable	Definición	Naturaleza	Nivel de Medición	Dimensión
23	Dolor retroocular	Presencia de dolor retroocular	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Si 2. No
24	Conjuntivitis	Presencia de inflamación de la conjuntiva	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Si 2. No
25	Manifestaciones respiratorias	Presencia de congestión nasal, dolor de garganta, tos o dificultad respiratoria	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Si 2. No
26	Manifestaciones gástricas	Presencia de anorexia, vómito, dolor abdominal o diarrea	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Si 2. No
27	Manifestaciones cutáneas diferentes a brote	Presencia de rubor facial, prurito, descamación, hiperalgesia, hiperpigmentación o ictericia	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Si 2. No
28	Edemas	Presencia de edema en cara, en miembros superiores o en miembros inferiores, o anasarca	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Si 2. No
29	Adenopatías	Presencia de adenopatía cervical, axilar o inguinal	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Si 2. No
30	Manifestaciones hemorrágicas	Presencia de epistaxis, gingivorragia, hematemesis, melenas, metrorragia, hematuria, hematospermia, equimosis o petequias	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Si 2. No
31	Complicaciones	Presencia de alguna complicación	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Si 2. No

No.	Variable	Definición	Naturaleza	Nivel de Medición	Dimensión
Variables de fases de la infección					
32	Fase de la infección	Fase de la enfermedad por chikungunya en la que se encuentra el paciente al momento de cada evaluación, teniendo en cuenta que la fase aguda se presenta 0-10 días de inicio de los síntomas, y la fase crónica 3 meses después del inicio de los síntomas	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Fase aguda 2. Fase crónica
Variables de persistencia de síntomas osteomusculares					
33	Persistencia	Continuidad de los síntomas osteomusculares en la fase crónica (3 meses después del inicio de la enfermedad)	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Si 2. No
Variables de severidad de los síntomas osteomusculares					
34	Grado de dolor	Medición de la intensidad del dolor, cuantificando la percepción subjetiva del dolor articular por parte del paciente mediante la escala de visual análoga (EVA)	Cuantitativa	Nominal dicotómica	1. Dolor moderado a severo 2. Sin dolor o dolor leve

No.	Variable	Definición	Naturaleza	Nivel de Medición	Dimensión
35	Grado de discapacidad	Condición que representa limitación de alguna capacidad física para realizar las actividades diarias (HAQ)	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Discapacidad moderada a severa 2. Sin discapacidad o discapacidad leve
36	Presentación de la afectación articular	Presencia de solo dolor (artralgia) o de dolor e inflamación (artritis/artralgia) en las articulaciones afectadas	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Artritis/artralgia 2. Artralgia
37	Localización compromiso articular	Articulaciones que se encuentran afectadas	Cualitativa	Nominal politómica	1. Hombros 2. Codos 3. Muñecas 4. Falanges manos 5. Vértebras 6. Cadera 7. Rodillas 8. Tobillos 9. Falanges pies
38	Articulaciones afectadas	Cantidad de articulaciones con artralgia o artritis/artralgia	Cuantitativa	Razón discreta	Número de articulaciones afectadas

Técnicas de recolección de la información

La recolección de la información se realizó por medio de un formulario que hace parte del proyecto de investigación “Dinámica clínica, inmunológica y viral de la enfermedad por chikungunya” (Ver Anexo 1), dicho formulario contiene las variables sociodemográficas (edad, sexo, raza, lugar de procedencia, ocupación, nivel de escolaridad), las variables de la presentación clínica (signos y síntomas, características de la afectación articular, y severidad de la enfermedad medida por la clasificación del dolor y discapacidad), y las variables de los antecedentes patológicos (antecedentes de patologías crónicas, autoinmunes, osteomusculares

y embarazo). Para este estudio solamente se tomaron del formulario las variables correspondientes a los objetivos específicos.

La información se obtuvo de fuentes primarias a través de entrevistas con los pacientes o acudientes, y el examen físico de los mismos, y de fuentes secundarias a través de la historia clínica. El formulario fue aplicado por los auxiliares de investigación e investigadores del estudio.

Captación de la población de estudio y toma de muestra

Los pacientes fueron captados en las instituciones prestadoras de salud (IPS) a las cuales consultaron en búsqueda de atención médica por presentar síndrome febril ≤ 7 días y en las cuales se tiene un convenio para el desarrollo del proyecto de investigación “Dinámica clínica, inmunológica y viral de la enfermedad por chikungunya”. Una vez identificado el paciente febril, se procedió a explicarle el objetivo del estudio y se le preguntó si deseaba participar en dicho estudio; una vez que el paciente aceptó participar voluntariamente, uno de los investigadores procedió a aplicar el consentimiento informado, para ello le solicitó al participante que leyera detenidamente dicho documento y, si lo entendió y está conforme con la información, le solicitó que lo firmara. Una vez leído y firmado el consentimiento informado, se le solicitó a cada paciente que permitiera la extracción de una muestra de sangre venosa de 5 a 7mL en los adultos y de 3mL en niños menores de 6 años utilizando el sistema Vacutainer® en tubos con gel separador. Inmediatamente después de la extracción, las muestras de sangre fueron centrifugadas en el mismo sitio de obtención.

A los pacientes que cumplieron con los criterios de diagnóstico confirmado de chikungunya por la OPS, se les tomó una segunda muestra en la fase crónica de la enfermedad (3 meses desde la fecha del inicio de síntomas), independientemente de que el paciente presentara, o no, persistencia de los síntomas. Esta muestra crónica de sangre venosa fue de 5 a 7mL en los adultos y de 3mL en niños menores de 6 años y fue extraída usando el sistema Vacutainer® en tubos con gel separador.

Inmediatamente después de la extracción, las muestras de sangre fueron centrifugadas en el mismo sitio de obtención.

- **Transporte, conservación y manejo de las muestras**

Las muestras de suero fueron transportadas al Instituto Colombiano de Medicina Tropical (ICMT) siguiendo el protocolo para transporte de sustancias infecciosas y el manual de bioseguridad en el laboratorio de la OMS para muestras de categoría B, con el sistema de triple embalaje (62,63) y se conservaron a 4°C.

En el ICMT las muestras se separaron en alícuotas, repartidas en crioviales de 1,5mL, etiquetadas con el código del paciente, fecha y fase de la enfermedad (Aguda o crónica) y almacenadas a -80°C hasta su procesamiento.

- **Uso de las muestras**

- 1) Detección de infección por chikungunya

Las muestras de fase aguda se procesaron para diagnóstico de chikungunya por las siguientes técnicas:

- ✓ Detección de anticuerpos IgM específicos contra CHIKV por ELISA de captura. Se utilizó la prueba comercial Novalisa® Chikungunya IgM μ -capture (NovaTec Immundiagnostica GmbH), siguiendo las instrucciones del fabricante. Este procedimiento de laboratorio se le realizó a todos los participantes.
- ✓ Detección de RNA viral. La detección de RNA viral se hizo mediante la técnica RT-PCR, siguiendo el protocolo de la CDC (64).

- 2) Medición de los mediadores inmunológicos.

La medición de niveles de citocinas se realizó usando estuches comerciales de ensayos inmunoenzimáticos específicos para las citocinas IL-8, TNF- α , MIP-1, IL-6, IL-10 e IFN- γ (Sigma Aldrich®) siguiendo las instrucciones del fabricante. La medición de niveles de MBL se realizó con el estuche comercial Human MBL Quantikine ELISA kit (R&D Systems®), siguiendo las instrucciones del fabricante. Las mediciones se realizaron en las muestras

de los pacientes con CHIKV de fase aguda y de fase crónica, y a las muestras de los controles.

- **Componente clínico**

El estudio tuvo un componente clínico, en el que se evaluó la evolución de los signos y síntomas clínicos, grado de dolor, grado de discapacidad, ubicación de las articulaciones afectadas y características de la afectación (artritis, artralgia y simetría) de los pacientes incluidos en este estudio. Estos procedimientos se realizaron durante la fase aguda y crónica de la infección.

- **Evaluación de la severidad de la enfermedad**

La severidad de la enfermedad se evaluó a través de 1) la evaluación del grado de actividad inflamatoria mediante la Escala Análoga del Dolor (EVA), 2) la evaluación del grado de discapacidad se realizó utilizando el formulario "Health Assessment Questionnaire (HAQ)" que mide el grado de dificultad para realizar actividades de la vida diaria, 3) los grupos articulares afectados, y 4) el número de articulaciones afectadas. Esta evaluación se aplicó en la fase aguda y fase crónica (Anexo 1).

Prueba Piloto

Para la realización de la prueba piloto, se utilizó el protocolo del estudio en 5 personas que consultaron al Instituto Colombiano de Medicina Tropical (ICMT) y que cumplieran con los criterios de inclusión.

En cuanto a la explicación previa para el ingreso al estudio brindada al paciente se evaluó la claridad y entendimiento en el tema, la aceptabilidad del estudio en la comunidad y la accesibilidad de la población.

En cuanto a la aplicación de la encuesta clínico-epidemiológica, se evaluó el tiempo requerido para su diligenciamiento, claridad en las preguntas, organización previa de la papelería requerida y estandarización del personal.

En cuanto al procedimiento en toma de muestras se evaluó la disponibilidad del material, la cantidad ideal de muestras a tomar para llevar a cabo de manera óptima

las pruebas de laboratorio requeridas, el correcto transporte y conservación de dichas muestras.

En cuanto a personal y logística se evaluaron las habilidades y debilidades del personal implicado en el estudio en las diferentes tareas, para así mismo asignar labores específicas a cada uno de acuerdo a su desempeño, y brindar la capacitación requerida una vez estandarizados los procedimientos.

El objetivo al desarrollar esta prueba piloto fue estandarizar los procedimientos empleados para obtención de datos por medio del manual de funciones para el estudio “Dinámica clínica, inmunológica y viral de la enfermedad por chikungunya”, del que hace parte este estudio y el cual se encuentra en ejecución, para así garantizar que la obtención de datos se hiciera de manera que garantice al máximo el control de sesgos.

Control de Sesgos

1. Sesgo de Selección:

El sesgo de selección fue la dificultad de garantizar que los resultados representaran a la población general, debido a que la captación de los pacientes se hizo por un muestreo a conveniencia.

2. Sesgo de Información:

Para controlar los posibles sesgos de información, se realizaron los siguientes procedimientos:

Para evitar el sesgo del encuestado, se realizó explicación del estudio y de los procedimientos a los pacientes o acudientes, la encuesta se llenó por medio de entrevista para evitar confusiones y para que el paciente pudiera resolver más fácilmente las dudas que surgieran durante el procedimiento.

Para evitar el sesgo del encuestador se realizó la elección de personal idóneo para la aplicación de la encuesta y de los procedimientos de laboratorio, la capacitación del personal de acuerdo con la tarea a desarrollar dentro del proyecto y la estandarización del personal que tomó la información.

Para evitar el sesgo del instrumento, se realizó una prueba piloto para verificar la claridad y la efectividad del instrumento, la calibración de los equipos de laboratorio, así mismo los datos se ingresaron a la base de datos por doble entrada y se verificaron los datos ingresados con respecto a los datos consignados en los formularios por parte de otros investigadores.

Análisis de Datos

La base de datos se realizó en Microsoft Excel 2010® (Microsoft®) previa revisión exhaustiva de los datos. Los datos se procesaron con el programa estadístico SPSS® (Por sus siglas en inglés Statistical Package for the Social Sciences, versión 15, Inc.01, Chicago, IL, USA).

El análisis de los datos para el cumplimiento de los objetivos específicos se realizó de la siguiente manera:

1. Caracterizar las variables sociodemográficas de las poblaciones de estudio.

Se realizó un análisis descriptivo univariado de los datos sociodemográficos, calculando las frecuencias absolutas y relativas (porcentaje) de las variables cualitativas, y las medidas de tendencia central, de posición y de desviación de las variables cuantitativas.

2. Describir los signos y síntomas que presentan los pacientes con chikungunya, según sexo y grupo de edad.

Se realizó un análisis descriptivo univariado de los datos de signos y síntomas de los pacientes en la fase aguda de la infección, el cual consistió en el cálculo de frecuencias absolutas y relativas (porcentaje), de estas variables cualitativas.

Se realizó un análisis bivariado comparando los signos y síntomas según el sexo y el grupo de edad usando la prueba exacta de Fisher o Chi cuadrado de Pearson, y teniendo en cuenta si la frecuencia esperada fue menor de 5.

3. Describir la frecuencia de la persistencia en crónica y la severidad de los síntomas articulares en fase aguda y crónica de los pacientes con chikungunya, según sexo y grupo de edad.

Se realizó un análisis descriptivo univariado de la persistencia de síntomas en la fase crónica y de los datos de severidad de los síntomas articulares (Grado de dolor, grado de discapacidad, presencia de artritis o artralgias, número y localización de articulaciones afectadas) en la fase aguda y crónica de la infección. Para ello se realizó el cálculo de frecuencias absolutas y relativas (porcentaje) para las variables cualitativas, y cálculo de medidas de tendencia central, de posición y de desviación para las cuantitativas.

Se realizó un análisis bivariado comparando los datos de persistencia y de severidad de los síntomas articulares según el sexo y el grupo de edad usando la prueba exacta de Fisher, o Chi cuadrado de Pearson, teniendo en cuenta si la frecuencia esperada era menor de 5.

4. Comparar los niveles séricos de los mediadores de la inmunidad innata IL-8, TNF- α , MIP-1 y la proteína del complemento MBL, y de la inmunidad innata y adaptativa IL-6, IL-10 e IFN- γ entre los pacientes con chikungunya en la fase aguda y la fase crónica y grupo control, según sexo y grupo de edad.

Para realizar la comparación de los niveles séricos de los mediadores de inmunidad innata y adaptativa encontrados en la fase aguda con los correspondientes del grupo control, se realizó un análisis bivariado de los siguientes grupos: 1) pacientes con chikungunya en fase aguda vs. controles (grupos no relacionados); las variables comparadas fueron los niveles séricos de IL-8, TNF- α , MIP-1, MBL, IL-6, IL-10 e IFN- γ . Así mismo se realizó un segundo análisis bivariado por sexo y grupos de edad.

Para la comparación entre fase aguda y fase crónica, se realizó un análisis bivariado de los niveles séricos en fase aguda y crónica de IL-8, TNF- α , MIP-1, MBL, IL-6, IL-10 e IFN- γ . También se hizo un segundo análisis bivariado por sexo y grupos de edad.

Los análisis estadísticos se hicieron mediante la prueba U de Mann-Whitney en los grupos no relacionados y de Wilcoxon en los grupos relacionados; la prueba de normalidad utilizada fue Shapiro Wilk y el nivel de significancia fue de $p < 0,05$.

5. Comparar los niveles séricos de los mediadores de la inmunidad innata IL-8, TNF- α , MIP-1 y la proteína del complemento MBL, y de la inmunidad innata y adaptativa IL-6, IL-10 e IFN- γ en pacientes con chikungunya por persistencia en fase aguda y crónica y por severidad de síntomas articulares en fase aguda según sexo y grupo de edad.

Para comparar los niveles séricos de los mediadores inmunológicos de la inmunidad innata y adaptativa en los pacientes con persistencia de la sintomatología de chikungunya en fase aguda y crónica, se hicieron varios análisis comparativos entre los grupos de pacientes con persistencia vs. pacientes sin persistencia (grupos no relacionados) de los niveles séricos de IL-8, TNF- α , MIP-1, MBL, IL-6, IL-10 e IFN- γ . Las comparaciones se hicieron mediante la prueba U de Mann-Whitney para grupos no relacionados, o la prueba Wilcoxon para grupos relacionados pues la distribución de datos fue no normal.

Finalmente, se hizo otro análisis bivariado comparativo de los niveles de IL-8, TNF- α , MIP-1, MBL, IL-6, IL-10 e IFN- γ en los pacientes con o sin persistencia de la sintomatología en fase aguda y crónica según el sexo y la edad. Las comparaciones se hicieron mediante la prueba U de Mann-Whitney para grupos no relacionados y Wilcoxon para grupos relacionados.

Para comparar los niveles séricos de los mediadores de inmunidad innata y adaptativa en pacientes con chikungunya por severidad, se realizaron tres análisis bivariados comparativos. También se hicieron análisis según el sexo y la edad. La comparación se hizo mediante la prueba U de Mann-Whitney. La prueba de normalidad utilizada fue la de Shapiro Wilk y el nivel de significancia fue de $p < 0,05$.

- El primer grupo de comparación fue entre los pacientes sin dolor o con dolor leve y aquellos con dolor moderado a severo (grupos no

relacionados) en la fase aguda; las variables comparadas fueron los niveles séricos de IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , TNF- α , MIP-1 y MBL.

- El segundo grupo de comparación fue entre los pacientes sin discapacidad o con discapacidad leve y aquellos con discapacidad moderada a severa (grupos no relacionados) en la fase aguda; las variables comparadas fueron los niveles séricos de IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , TNF- α , MIP-1 y MBL.
- El tercer grupo de comparación fue entre los pacientes con artralgia y aquellos con artritis/artralgia (grupos no relacionados) en la fase aguda; las variables comparadas fueron los niveles séricos de IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , TNF- α , MIP-1 y MBL.

Plan de divulgación de resultados

Para la divulgación de los resultados obtenidos del estudio, se escribirá un artículo científico para publicación en una revista indexada de alto impacto.

ASPECTOS ÉTICOS

Este proyecto cumple con los lineamientos del código de Núremberg, la Declaración de Helsinki y la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, el cual clasifica la presente investigación como “Investigación con riesgo mínimo”. Dicho proyecto fue aprobado por el comité de bioética de la Universidad CES dentro del proyecto “Dinámica clínica, inmunológica y viral de la enfermedad por chikungunya” con número de acta 82 (Ver anexo 3).

El presente estudio cumple con los principios básicos de la ética médica, los cuales son:

- **Respeto a las personas:** El cual se cumplió incluyendo en el estudio solo aquellos pacientes que expresaran su voluntad de ingresar al proyecto sin ningún tipo de coerción y respetando la voluntad de no querer hacer parte del mismo, luego de explicarles el motivo del estudio, los procedimientos a realizar, lectura del consentimiento informado y aclararles en caso de tener dudas. En el caso de los menores de edad y personas sin capacidad de autodeterminación, este principio se cumplió incorporando al estudio solo aquellos pacientes por los que la persona a cargo (padre o representante) expresara la voluntad de hacer parte del estudio, teniendo en cuenta el proceso anterior. Esto quedó expresado según la normatividad vigente con la firma del consentimiento informado por parte de los pacientes o la persona a cargo, y adicionalmente del asentimiento informado en el caso de pacientes menores de edad. No se incluyeron personas privadas de la libertad.
- **Beneficencia:** El cual se cumplió se realizando procedimientos de bajo riesgo para los pacientes, que no pusieran en peligro su integridad física o psicológica, se evaluaron los posibles riesgos provenientes de hacer parte del estudio, y se determinó que es una investigación de riesgo mínimo. Igualmente al ingresar al estudio, se le garantizó a los pacientes el conocer el resultado de las pruebas realizadas, lo que le permite conocer a las personas el diagnóstico de su patología. También se instruyó a los pacientes en cuanto a su enfermedad.

- Justicia: El cual se cumplió permitiendo la entrada a cualquier participante que cumpliera con los criterios de inclusión sin discriminación alguna.

A los participantes del estudio se les brindó la información pertinente en cuanto a los objetivos del proyecto, procedimientos a emplear, posibles lesiones, molestias o efectos secundarios que pudieran sufrir durante el tiempo de estudio, la garantía de que recibiría respuesta a cualquier inquietud que se le presentara durante la duración del proyecto, la seguridad del mantenimiento de la confidencialidad de los datos proporcionados, la libertad de retirar su consentimiento y por ende su participación en el proyecto en cualquier momento del mismo y sin ningún tipo de presión o inconveniente para realizarlo y el compromiso de brindarle siempre la información actualizada de los datos individuales obtenidos del estudio. Los pacientes de 18 y más años leyeron, aprobaron y firmaron el documento de consentimiento informado (Ver Anexo 2a); los pacientes niños/adolescentes de 8 a 17 años de edad firmaron un documento de asentimiento informado (Ver Anexo 2c), en adición al consentimiento informado que aprobó y firmó la persona a cargo (padre o representante). También se obtuvo consentimiento firmado para la extracción de muestras de sangre adicionales para otros estudios (Ver Anexo 2b). Todos los documentos señalados anteriormente se utilizaron como parte del proyecto “Dinámica clínica, inmunológica y viral de la enfermedad por chikungunya” financiado por COLCIENCIAS con el código 325672553402, del que hace parte este estudio.

Los datos recolectados durante la investigación se mantendrán bajo custodia y solo tendrán acceso a ellos los integrantes del equipo de investigación; y así mismo no se vinculará directamente al paciente con nombres o números de documentos.

Se anexa, los documentos de consentimientos informado (Anexo 2a) y de muestras adicionales (2b), así como el documento de Asentimiento informado (2c).

RESULTADOS

Caracterización de las poblaciones de estudio según variables sociodemográficas.

Los participantes con infección por chikungunya fueron 36, de los cuales 29 (80,6%) procedían de la zona urbana; dichos casos fueron captados en los municipios de Apartadó (18 casos, 50,0%), Ibagué (13 casos, 36,1%), y Medellín (5 casos, 13,9%). Los controles (n= 10) fueron captados en la zona urbana de los municipios de Apartadó y Medellín (5 controles cada uno). (Tabla 2). Todos los participantes fueron diagnosticados por identificación de anticuerpos IgM específicos.

La mediana de edad de los casos con chikungunya fue 35 años (rango intercuartílico [RIQ] 18,8 - 51,8), y la de los controles 32 años (RIQ: 21,3 - 44,8). El promedio de edad fue de $34,78 \pm 19,03$ en los casos con chikungunya y de $33,70 \pm 15,66$ en los controles, oscilando entre 4 y 75 años en los infectados y entre 9 y 60 años en los controles. No hubo diferencias significativas entre las edades de casos y controles ($p= 0,905$). Los participantes fueron divididos en dos grupos de edad, un grupo ≤ 30 años con 15 pacientes (41,7%) y 5 controles (50%), y otro grupo >30 años con 21 pacientes (58,3%) y 5 controles (50%) (Tabla 2).

El sexo femenino representó el 72,2% de los pacientes y el 70,0% de los controles. La raza mestiza representó el 91,7% de los pacientes. Las ocupaciones más comunes en ellos fueron ama de casa (31,4%), estudiante y otros (cada uno con 22,9%), constructor u operario (8,6%), administrativo, agricultor, comerciante y profesional de salud (cada uno con 2,9%), y un paciente reportó estar desempleado (2,9%). En cuanto al grado de escolaridad, los niveles primaria y secundaria representaron el 28,6%, seguido por el nivel profesional con el 14,3%, técnico el 8,6%, postgrado el 5,7% y tecnológico el 2,9%. En 11,4% de los casos no aplica ninguno de los niveles, por ser menores de 10 años (Tabla 2). Ninguno de los pacientes presentó antecedentes de enfermedades crónicas, osteomusculares o autoinmunes.

Tabla 2: Descripción sociodemográfica de las poblaciones de estudio

Variables sociodemográficas	Casos n= 36		Controles sanos n= 10	
	n	%	n	%
Municipio captación				
Apartadó	18	50,0	5	50,0
Ibagué	13	36,1		
Medellín	5	13,9	5	50,0
Procedencia				
Urbana	29	80,6	10	100,0
Rural	7	19,4	0	0,0
Sexo				
Femenino	26	72,2	7	70,0
Masculino	10	27,8	3	30,0
Raza				
Mestizo	33	91,7		
Afrodescendiente	3	8,3		
Ocupación				
Estudiante	8	22,9		
Ama de casa	11	31,4		
Administrativo	1	2,9		
Agricultor	1	2,9		
Comerciante	1	2,9		
Constructor u operario	3	8,6		
Profesional de salud	1	2,9		
Desempleado	1	2,9		
Otra	8	22,9		
Nivel educativo				
Primaria	10	28,6		
Secundaria	10	28,6		
Técnico	3	8,6		
Tecnológico	1	2,9		
Profesional	5	14,3		
Postgrado	2	5,7		
No aplica	4	11,4		
Edad (años)				
Mediana (Q25-Q75)	35 (18,8–51,8)		32 (21,3-44,8)	
Promedio \pm DE	34,78 \pm 19,03		33,70 \pm 15,66	
Grupos de edad				
Mayor de 30	21	58,3	5	50,0
Menor o igual de 30	15	41,7	5	50,0

Signos y síntomas clínicos de los pacientes con chikungunya, según sexo y grupo de edad.

Los síntomas generales más comunes fueron cefalea (97,2%), escalofríos (94,4%), mialgias, artralgias y astenia/adinamia (91,7%), brote (55,6%) y dolor retroocular (50%). Los síntomas más frecuentes por sistemas fueron manifestaciones gástricas (77,8%), manifestaciones respiratorias (61,1%), edemas (55,6%), manifestaciones cutáneas diferentes a brote (50,0%), y manifestaciones hemorrágicas (27,8%). La presencia de adenopatías fue el signo menos frecuente (13,9%). Dentro de las manifestaciones cutáneas más destacadas estuvieron el prurito (36,1%), rubor facial (30,6%) e hiperpigmentación (5,6%); dentro de las manifestaciones hemorrágicas más frecuentes se encontraron las petequias (13,9%) y equimosis (8,3%). Solamente una paciente presentó metrorragia, y ninguno presentó complicaciones (Tabla 3).

Por sexo solamente se encontró diferencias significativas en la frecuencia de mialgias (100% en mujeres y 70% en hombres, $p=0,017$). Por grupos de edad no se observaron diferencias significativas (Tabla 3).

Tabla 3: Signos y síntomas clínicos de los pacientes con chikungunya, según sexo y grupo de edad.

Signos y síntomas	Total		Sexo				Valor de P	Grupos de edad				Valor de P
			Mujer		Hombre			>30		≤30		
	n= 36		n= 26		n= 10			n= 21		n= 15		
	No.	%	No.	%	No.	%		No.	%	No.	%	
Generales												
Mialgias	33	91,7	26	100,0	7	70,0	0,017*	20	95,2	13	86,7	0,559
Artralgias	33	91,7	24	92,3	9	90,0	1,000	20	95,2	13	86,7	0,559
Brote	20	55,6	14	53,8	6	60,0	1,000	9	42,9	11	73,3	0,070 ^a
Astenia/adinamia	33	91,7	25	96,2	8	80,0	0,181	21	100,0	12	80,0	0,064
Escalofrío	34	94,4	26	100,0	8	80,0	0,071	20	95,2	14	93,3	1,000

Mareo	17	47,2	13	50,0	4	40,0	0,717	12	57,1	5	33,3	0,158 ^a
Dolor de espalda	18	50,0	16	61,5	2	20,0	0,060	11	52,4	7	46,7	0,735 ^a
Cefalea	35	97,2	26	100,0	9	90,0	0,278	21	100,0	14	93,3	0,417
Dolor retroocular	18	50,0	13	50,0	5	50,0	1,000	10	47,6	8	53,3	0,735 ^a
Conjuntivitis	10	27,8	6	23,1	4	40,0	0,413	5	23,8	5	33,3	0,709
Gastrointestinal	28	77,8	22	84,6	6	60,0	0,179	16	76,2	12	80,0	1,000
Anorexia	18	50,0	15	57,7	3	30,0	0,137 ^a	9	42,9	9	60,0	0,310 ^a
Vómito	14	38,9	10	38,5	4	40,0	1,000	7	33,3	7	46,7	0,418 ^a
Dolor abdominal	14	38,9	9	34,6	5	50,0	0,462	6	28,6	8	53,3	0,133 ^a
Diarrea	12	33,3	8	30,8	4	40,0	0,700	6	28,6	6	40,0	0,473 ^a
Respiratorios	22	61,1	16	61,5	6	60,0	1,000	13	61,9	9	60,0	0,908 ^a
Congestión nasal	12	33,3	10	38,5	2	20,0	0,438	7	33,3	5	33,3	1,000
Dolor de garganta	17	47,2	12	46,2	5	50,0	1,000	11	52,4	6	40,0	0,463 ^a
Tos	16	44,4	14	53,8	2	20,0	0,133	10	47,6	6	40,0	0,650 ^a
Cutáneos	18	50,0	13	50,0	5	50,0	1,000	10	47,6	8	53,3	0,735 ^a
Rubor facial	11	30,6	8	30,8	3	30,0	1,000	6	28,6	5	33,3	1,000
Prurito	13	36,1	9	34,6	4	40,0	1,000	8	38,1	5	33,3	0,769 ^a
Descamación	2	5,6	1	3,8	1	10,0	0,484	2	9,5	0	0,0	0,500
Hiperalgnesia	3	8,3	3	11,5	0	0,0	0,545	2	9,5	1	6,7	1,000
Hiperpigmentación	2	5,6	2	7,7	0	0,0	1,000	0	0,0	2	13,3	0,167
Ictericia	4	11,1	2	7,7	2	20,0	0,305	2	9,5	2	13,3	1,000
Edemas	20	55,6	16	61,5	4	40,0	0,285	13	61,9	7	46,7	0,364 ^a
Edema en cara	9	25,0	8	30,8	1	10,0	0,392	5	23,8	4	26,7	1,000
Edema MMSS	17	47,2	14	53,8	3	30,0	0,274	11	52,4	6	40,0	0,463 ^a
Edema MMII	15	41,7	12	46,2	3	30,0	0,468	10	47,6	5	33,3	0,391 ^a
Anasarca	1	2,8	1	3,8	0	0,0	1,000	1	4,8	0	0,0	1,000
Adenopatías	5	13,9	4	15,4	1	10,0	1,000	3	14,3	2	13,3	1,000
Cervical	2	5,6	1	3,8	1	10,0	0,484	0	0,0	2	13,3	0,167
Axilar	2	5,6	2	7,7	0	0,0	1,000	2	9,5	0	0,0	0,500
Inguinal	2	5,6	2	7,7	0	0,0	1,000	2	9,5	0	0,0	0,500
Hemorrágicos	10	27,8	8	30,8	2	20,0	0,689	4	19,0	6	40,0	0,260
Epistaxis	2	5,6	1	3,8	1	10,0	0,484	1	4,8	1	6,7	1,000
Gingivorragia	2	5,6	2	7,7	0	0,0	1,000	0	0,0	2	13,3	0,167
Hematemesis	1	2,8	1	3,8	0	0,0	1,000	0	0,0	1	6,7	0,417

Hematuria	1	2,8	1	3,8	0	0,0	1,000	0	0,0	1	6,7	0,417
Equimosis	3	8,3	3	11,5	0	0,0	0,545	1	4,8	2	13,3	0,559
Petequias	5	13,9	4	15,4	1	10,0	1,000	2	9,5	3	20,0	0,630

MMSS: Miembros superiores

MMII: Miembros inferiores

Valores de P obtenidos por la prueba exacta de Fisher

^a **Valores de P obtenidos por la prueba de Chi cuadrado de Pearson.**

***Valores estadísticamente significativos (p <0,05)**

Frecuencia de la persistencia de los síntomas articulares en los pacientes con chikungunya en la fase crónica, según sexo y grupo de edad

De los 36 pacientes, 20 (55,6%) tuvieron persistencia de los síntomas articulares en la fase crónica. Según el sexo, las mujeres (69,2%) presentaron una frecuencia significativamente mayor que en los hombres (20,0%) (RR=9,00, IC95%= 1,55-52,27, p=0,011). Por grupos de edad la frecuencia de la persistencia fue más elevada en el grupo de >30 años (66,7%) que en el grupo de ≤30 (40,0%) (RR=3,0, IC95% 0,76-11,86, p=0,112), las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas (Tabla 4).

Tabla 4: Frecuencia de la persistencia de los síntomas articulares en los pacientes con chikungunya en la fase crónica, según sexo y grupo de edad

Frecuencia de la persistencia de síntomas articulares	Total		Sexo				Grupo de edad									
			Mujer		Hombre		>30				≤30				RR (IC 95%)	Valor de P
	n= 36		n= 26		n= 10		n= 21				n= 15					
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%				
Con persistencia	20	55,6	18	69,2	2	20,0	9,00 (1,55-52,27)	0,011*	14	66,7	6	40,0	3,00 (0,76-11,86)	0,112 ^a		
Sin persistencia	16	44,4	8	30,8	8	80,0	7		33,3	9	60,0					

Valores de P obtenidos por la prueba exacta de Fisher

^aValores de P obtenidos por la prueba de Chi cuadrado de Pearson

*Valores estadísticamente significativos (p <0,05)

Severidad de los síntomas articulares de los pacientes con chikungunya en fase aguda y crónica, según sexo y grupo de edad.

La severidad de los síntomas articulares fue evaluada de acuerdo a los siguientes criterios clínicos: grado de dolor, grado de discapacidad, presencia de artritis o artralgia y número de articulaciones afectadas.

- **Grado de dolor**

Durante la fase aguda, el 62,9% de los casos presentaron dolor moderado a severo, de estos el 59,1% continuaron con este mismo grado de dolor en la fase crónica. Durante la fase aguda el grado de dolor fue más elevado en las mujeres (76%) que en los hombres (30%) (RR= 7,37, IC95%= 1,44-37,88, p= 0,020); este dolor moderado a severo en la fase crónica persistió en el 68,4% de las mujeres, mientras que estuvo ausente en los hombres. Por grupos de edad, el dolor moderado a severo fue más frecuente en el grupo de >30 años (66,7%) que en el grupo de ≤30 años (57,1%) (RR= 1,50, IC95%= 0,37-6,05, p= 0,568), persistiendo en fase crónica en el 57,1% de los >30 años y en el 62,5% en los ≤30 años (Tabla 5).

- **Grado de discapacidad**

Durante la fase aguda, el 14,3% de los casos presentaron discapacidad moderada a severa y 20,0% de estos continuaron con este mismo grado de discapacidad en la fase crónica. Durante la fase aguda la frecuencia de discapacidad moderada a severa fue más elevada en las mujeres (20%) que en los hombres (0%) (RR= 1,50, IC95%= 1,17-1,93, p= 0,292), persistiendo este grado de discapacidad en el 20% de las mujeres. Por grupos de edad, la frecuencia de discapacidad moderada a severa durante la fase aguda fue más elevada en el grupo de >30 años (19,0%) que en el grupo de ≤30 años (7,1%) (RR= 3,06, IC95%= 0,30-30,73, p= 0,324), persistiendo en el 25% de los >30 años y en ninguno de los ≤30 años (Tabla 5).

- **Presencia de artralgias o artritis**

De los 36 casos con infección por chikungunya, 31 (86,1%) reportaron compromiso articular en la fase aguda., mientras que cinco casos – dos mujeres y tres hombres – no tuvieron compromiso articular. De los casos que tuvieron compromiso articular, 54,8% presentaron artralgia y 45,2% artritis/artralgia (Tabla 5). El 52,2% de las mujeres y 25% de los hombres presentaron artritis/artralgia, las diferencias encontradas no fueron significativas estadísticamente (RR=3,27, IC95%=0,54-19,74, p=0,240). Por grupos de edad, solo 1 participante del grupo >30 años y 3 del grupo ≤30 años no tuvieron compromiso articular; mientras que el 55% y 27,3% de los participantes >30 años y ≤30 años presentaron artritis/artralgia respectivamente, siendo estas diferencias no significativas estadísticamente (RR= 3,29 IC95%= 0,66-16,03, p= 0,258) (Tabla 5).

Durante la fase crónica, 5 casos (35,7%), cuatro mujeres y un hombre que tenían artritis/artralgia en fase aguda persisten con este mismo grado de discapacidad, y una mujer pasa de tener artralgia en fase aguda a tener artritis/artralgia en la fase crónica. Por edad, cuatro participantes >30 años y uno ≤30 años tuvieron persistencia de la artritis/artralgia en la fase crónica, mientras que un participante ≤30 años pasó de tener artralgia en la fase aguda a tener artritis/artralgia en la fase crónica (Tabla 5).

- **Número de articulaciones afectadas**

El promedio de articulaciones afectadas en los 31 participantes que reportaron compromiso articular fue de $4,57 \pm 2,90$ en la fase aguda y de $2,89 \pm 3,48$ en la fase crónica (Tabla 5). En las mujeres, el promedio de articulaciones afectadas fue de $5,44 \pm 2,77$ y de $2,40 \pm 2,01$ en las fases aguda y crónica respectivamente, mientras que en los hombres fue de $3,96 \pm 3,58$ y de $0,20 \pm 0,63$ en las fases aguda y crónica respectivamente. Según la edad, el promedio de articulaciones afectadas en los >30 años fue de $5,29 \pm 2,53$ y de $3,50 \pm 3,18$ en las fases aguda y crónica respectivamente, y en los ≤30 años fue de $3,33 \pm 3,43$ y de $2,21 \pm 3,58$ en las fases aguda y crónica respectivamente (Tabla 5).

Los grupos articulares más afectados en la fase aguda fueron: rodillas (83,9%), muñecas (80,6%), falanges de las manos (74,2%), tobillos (71,0%), codos (58,6%), hombros (51,6%), falanges de los pies (38,7%), y vértebras y caderas (29,0% cada una) (Gráfica 2).

En los participantes con persistencia de problemas articulares, en la fase crónica los grupos articulares más afectados fueron: falanges de las manos (84,2%), rodillas (78,9%), muñecas y tobillos (73,7% cada una), hombros, codos, cadera y falanges de los pies (47,4% cada una), y vértebras (31,6%) (Gráfica 3).

Tabla 5: Severidad de los síntomas articulares de los pacientes con chikungunya en fase aguda y crónica, según sexo y grupo de edad.

Severidad de los síntomas articulares / Fase de la infección	Total		Sexo				RR (IC 95%)	Valor de P	Grupo de edad				RR (IC 95%)	Valor de P
			Mujer		Hombre				>30		≤30			
	n= 35		n= 25		n= 10				n= 21		n= 14			
	No.	%	No.	%	No.	%			No.	%	No.	%		
Grado de dolor														
Fase aguda														
Dolor moderado a severo	22	62,9	19	76,0	3	30,0	7,39	0,020*	14	66,7	8	57,1	1,50	0,568 ^a
Sin dolor a dolor leve	13	37,1	6	24,0	7	70,0	(1,44-37,88)		7	33,3	6	42,9	(0,37-6,05)	
Fase crónica														
Dolor moderado o agudo en fase aguda														
Dolor moderado a severo	13	59,1	13	68,4	0	0,0	1,50	0,055	8	57,1	5	62,5	0,80	1,000
Sin dolor a dolor leve	9	40,9	6	31,6	3	100,0	(0,95-2,38)		6	42,9	3	37,5	(0,14-4,75)	
Fase crónica														
Sin dolor o dolor leve en fase aguda														
Dolor moderado a severo	0	0,0	0	0,0	0	0,0	NC	NC	0	0,0	0	0,0	NC	NC
Sin dolor a dolor leve	13	100,0	6	100,0	7	100,0			7	100,0	6	100,0		
Grado de discapacidad														
Fase aguda														
Discapacidad moderada/severa	5	14,3	5	20,0	0	0,0	1,50	0,292	4	19,0	1	7,1	3,06	0,324
Sin discapacidad/discapacidad leve	30	85,7	20	80,0	10	100,0	(1,17-1,93)		17	81,0	13	92,9	(0,30-30,73)	
Fase crónica														
Discapacidad moderada/severa fase aguda														
Discapacidad moderada/severa	1	20,0	1	20,0	0	0,0	NC	NC	1	25,0	0	0,0	1,33	1,000

Sin discapacidad/discapacidad leve	4	80,0	4	80,0	0	0,0			3	75,0	1	100,0	(0,76-2,35)		
Fase crónica															
Sin discapacidad/discapacidad leve fase aguda															
Discapacidad moderada/severa	0	0,0	0	0,0	0	0,0			0	0,0	0	0,0			
Sin discapacidad/discapacidad leve	30	100,0	20	100,0	10	100,0	NC	NC	17	100,0	13	100,0	NC	NC	
Tipo de compromiso articular	n= 31		n= 23		n= 8						n= 20		11		
Fase aguda															
Artritis/artralgias	14	45,2	12	52,2	2	25,0	3,27		11	55,0	3	27,3	3,26		
Artralgias	17	54,8	11	47,8	6	75,0	(0,54-19,75)	0,240	9	45,0	8	72,7	(0,66-16,03)	0,258	
Fase crónica															
Artritis/artralgia fase aguda															
Artritis/artralgias	5	35,7	4	33,3	1	50,0			4	36,4	1	33,3			
Artralgias	8	57,1	8	66,7	0	0,0	NC	0,024*	6	54,5	2	66,7	NC	0,844	
Artralgias fase aguda															
Artritis/artralgias	1	5,9	1	9,1	0	0,0			0	0,0	1	12,5			
Artralgias	4	23,5	4	36,4	0	0,0	NC	0,145*	3	33,3	1	12,5	NC	0,378	
Número de articulaciones dolorosas															
$\bar{X} \pm DE$															
Fase aguda	4,57 \pm 2,90		5,44 \pm 2,77		2,40 \pm 2,01						5,29 \pm 2,53		3,50 \pm 3,18		
Fase crónica	2,89 \pm 3,48		3,96 \pm 3,58		0,20 \pm 0,63						3,33 \pm 3,43		2,21 \pm 3,58		

$\bar{X} \pm DE$: Media \pm desviación estándar

NC: No calculable

Valores de P obtenidos por la prueba exacta de Fisher

^a Valores de P obtenidos por la prueba de Chi cuadrado de Pearson

*Valores estadísticamente significativos (p <0,05)

Gráfico 2: Porcentaje de pacientes con compromiso articular por grupo articular estudiado en fase aguda

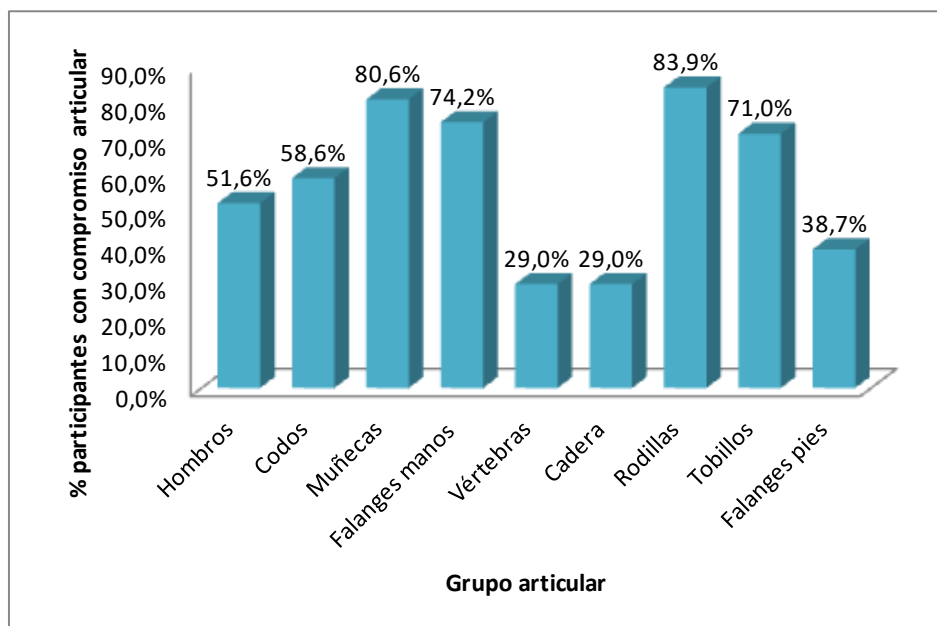
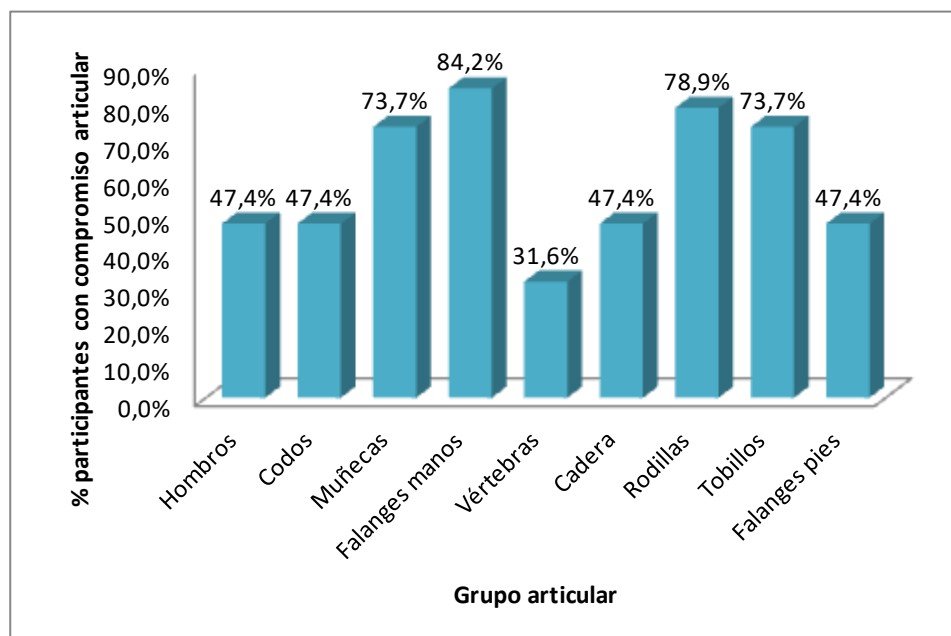


Gráfico 3: Porcentaje de pacientes con compromiso articular por grupo articular estudiado en fase crónica



Niveles séricos de los mediadores de la inmunidad innata y adaptativa en pacientes con chikungunya y grupo control en fase aguda, según sexo y grupo de edad

Las medianas de los niveles de los mediadores de la inmunidad innata IL-8, TNF- α y MIP-1, y de la inmunidad innata y adaptativa IL-6, IL-10 e IFN- γ en la fase aguda fueron más elevadas en los casos de chikungunya que en los controles. Así mismo, la mediana de los niveles séricos de la proteína del complemento MBL en la fase aguda estaba disminuida en los pacientes con chikungunya en comparación con los controles. Los casos de chikungunya presentaron niveles séricos significativamente superiores de los mediadores de la inmunidad innata IL-8 (25,47pg/ml [RIQ: 18,45 - 96,63] casos vs. 7,77pg/ml [RIQ: 4,90 - 23,95] controles; $p=0,001$), y MIP-1 (13,42pg/ml [RIQ: 0,00 - 39,06] casos vs. 0,00pg/ml [RIQ: 0,00 - 1,60] controles; $p=0,008$), y en el mediador de la inmunidad innata y adquirida IL-10 (22,91pg/ml [RIQ: 10,52 - 41,38] casos vs. 7,71pg/ml [RIQ: 5,48 - 10,47] controles; $p=0,000$) (Tabla 6).

Al comparar los niveles séricos de los mediadores inmunológicos en la fase aguda de los pacientes con chikungunya con los del grupo control según sexo, se observaron diferencias significativas en las mujeres para los mediadores de la inmunidad innata IL-8 (34,73pg/ml [RIQ: 18,79 - 127,71] casos vs. 5,91pg/ml [RIQ: 2,26 - 23,83] controles; $p=0,006$), y MIP-1 (5,28pg/ml [RIQ: 0,00 - 40,36] casos vs. 0,00pg/ml [RIQ: 0,00 - 0,00] controles; $p=0,028$), y en el mediador de la inmunidad innata y adquirida IL-10 (23,39pg/ml [RIQ: 11,16 - 40,67] casos vs. 7,76pg/ml [RIQ: 6,96 - 10,04] controles; $p=0,001$) (Tabla 6).

Comparando los niveles séricos de los mediadores inmunológicos en fase aguda entre pacientes con chikungunya y los controles según el grupo de edad, se encontraron diferencias significativas en los >30 años para los mediadores de la inmunidad innata IL-8 (23,34pg/ml [RIQ: 13,51 - 48,51] casos vs. 5,91pg/ml [RIQ: 3,91 - 9,83] controles; $p=0,003$), y en el mediador de la inmunidad innata y adquirida IL-10 (24,82pg/ml [RIQ: 13,29 - 36,44] casos vs. 7,76pg/ml [RIQ: 5,93 - 9,06] controles; $p=0,002$); y en el caso de participantes ≤ 30 años se encontraron

diferencias estadísticamente significativas para el mediador de la inmunidad innata MIP-1 (25,20pg/ml [RIQ: 5,28 - 45,74] casos vs. 0,00pg/ml [RIQ: 0,00 - 6,88] controles; $p= 0,031$), y para el mediador de la inmunidad innata y adaptativa IL-10 (17,31pg/ml [RIQ: 9,10 - 59,77] casos vs. 7,66pg/ml [RIQ: 4,73 - 12,84] controles; $p= 0,040$ (Tabla 6).

Tabla 6: Niveles séricos de los mediadores inmunológicos en participantes con chikungunya en fase aguda y grupo control, según sexo y grupo de edad

Citocinas / Tipo de participante	Total	Sexo		Edad		Valor de P
		Mujer	Valor de P	>30	≤30	
	Mediana RIQ (25-75)	Mediana RIQ (25-75)	Mediana RIQ (25-75)	Mediana RIQ (25-75)		
	CHIKV n= 36 Controles n= 10	n= 26 n= 7	n= 21 n= 5	n= 15 n= 5		
Inmunidad innata						
IL-8 (pg/ml)						
Participantes CHIKV	25,47 (18,45-96,63)	34,73 (18,79-127,71)	0,486	23,34 (13,51-48,51)	57,66 (20,99-210,29)	0,114
Controles	7,77 (4,90-23,95)	5,91 (2,26-23,83)	0,138	5,91 (3,91-9,83)	23,83 (5,11-27,94)	0,117
Valor de P	0,001*	0,006*		0,003*	0,058	
TNF-α (pg/ml)						
Participantes CHIKV	11,72 (0,00-65,75)	11,72 (0,00-89,28)	0,614	0,00 (0,00-41,64)	24,00 (0,00-108,33)	0,072
Controles	0,00 (0,00-58,75)	0,00 (0,00-58,75)	1,000	0,00 (0,00-67,56)	0,00 (0,00-58,75)	0,699
Valor de P	0,307	0,320		0,565	0,305	
MIP-1 (pg/ml)						
Participantes CHIKV	13,42 (0,00-39,06)	5,28 (0,00-40,36)	0,600	0,00 (0,00-32,31)	25,20 (5,28-45,74)	0,107
Controles	0,00 (0,00-1,60)	0,00 (0,00-0,00)	0,416	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-6,88)	0,136
Valor de P	0,008*	0,028*		0,063	0,031*	
MBL (ug/ml)						
Participantes CHIKV	1,33 (0,78-2,90)	1,30 (0,71-2,73)	0,340	1,34 (0,75-2,73)	1,32 (0,83-3,23)	0,911
Controles	1,71 (1,03-2,18)	1,95 (1,03-2,07)	0,569	1,40 (1,03-3,28)	1,95 (0,94-2,28)	0,754

Valor de P	0,852	0,481		0,871	0,827	
Inmunidad innata y adaptativa						
IL-6 (pg/ml)						
Participantes CHIKV	0,03 (0,00-4,48)	0,03 (0,00-3,76)	0,806	0,00 (0,00-2,34)	0,34 (0,00-19,93)	0,303
Controles	0,00 (0,00-0,37)	0,00 (0,00-0,06)	0,674	0,00 (0,00-0,65)	0,00 (0,00-2,08)	0,521
Valor de P	0,150	0,163		0,232	0,305	
IL-10 (pg/ml)						
Participantes CHIKV	22,91 (10,52-41,38)	23,39 (11,16-40,67)	0,724	24,82 (13,29-36,44)	17,31 (9,10-59,77)	0,835
Controles	7,71 (5,48-10,47)	7,76 (6,96-10,04)	0,732	7,76 (5,93-9,06)	7,66 (4,73-12,84)	0,917
Valor de P	0,000*	0,001*		0,002*	0,040*	
IFN-γ (pg/ml)						
Participantes CHIKV	34,47 (5,04-133,21)	38,34 (8,65-144,78)	0,658	32,54 (1,22-62,21)	61,26 (6,62-198,76)	0,193
Controles	9,72 (0,00-38,34)	10,74 (0,00-36,41)	0,908	8,69 (1,18-195,11)	10,74 (0,00-29,45)	0,751
Valor de P	0,125	0,200		0,671	0,080	

Valores de P obtenidos por la prueba U de Mann Withney

*Valores estadísticamente significativos (p <0,05)

CHIKV: Chikungunya virus

Se realiza un análisis comparando la fase crónica con el grupo control, encontrando que las medianas de los niveles de los mediadores inmunes tuvieron el mismo comportamiento que en la fase aguda, también en la comparación por sexo y grupo de edad. Los casos de chikungunya presentaron niveles séricos significativamente superiores del mediador de la inmunidad innata IL-8 (16,77pg/ml [RIQ: 9,99 – 102,16] casos vs. 7,77pg/ml [RIQ: 4,90 - 23,95] controles; p=0,017), y en los mediadores de la inmunidad innata y adquirida IL-6 (5,22pg/ml [RIQ: 0,65 – 15,40] casos vs 0,00pg/ml [RIQ: 0,00 – 0,37] controles; p= 0,001) e IL-10 (11,86pg/ml [RIQ: 7,84 – 19,90] casos vs. 7,71pg/ml [RIQ: 5,48 - 10,47] controles; p= 0,012). Estas diferencias significativas también se observan por sexo en las mujeres y en el grupo de >30 años de edad (Datos no mostrados).

Niveles séricos de los mediadores de la inmunidad innata y adaptativa en pacientes con chikungunya en fase aguda y fase crónica, según sexo y grupo de edad

Las medianas de los niveles séricos de los mediadores de la inmunidad innata IL-8, MIP-1 y MBL, y de los mediadores de la inmunidad innata y adquirida IL-10 e IFN- γ estuvieron más elevadas en la fase aguda que en la fase crónica, mientras que los niveles séricos del mediador de la inmunidad innata TNF- α y del mediador de la inmunidad innata y adaptativa IL-6 fueron más elevados en la fase crónica que en la fase aguda. Las diferencias fueron estadísticamente significativas para el mediador de la inmunidad innata MIP-1 (13,42pg/ml [RIQ: 0,00 - 39,06] fase aguda vs. 0,00pg/ml [RIQ: 0,00 - 17,29] fase crónica; $p=0,000$), y para los mediadores de la inmunidad innata y adaptativa IL-6 (0,03pg/ml [RIQ: 0,00 - 4,48] fase aguda vs. 5,22pg/ml [RIQ: 0,65 - 15,40] fase crónica; $p=0,018$) e IL-10 (22,91pg/ml [RIQ: 10,52 - 41,38] fase aguda vs. 11,86pg/ml [RIQ: 7,84 - 19,90] fase crónica; $p=0,000$) (Tabla 7).

Comparando los niveles séricos de los mediadores inmunológicos en la fase aguda entre pacientes con chikungunya y el grupo control por sexo, se observó la misma tendencia descrita anteriormente, exceptuando los niveles de TNF- α , que se observaron más elevados en los hombres en la fase aguda que en la fase crónica (Tabla 7). Se encontraron diferencias significativas en el caso de las mujeres para los mediadores de la inmunidad innata IL-8 (34,73pg/ml [RIQ: 18,79 - 127,71] fase aguda vs. 14,83pg/ml [RIQ: 9,58 - 65,33] fase crónica; $p=0,025$), y MIP-1 (5,28pg/ml [RIQ: 0,00 - 40,36] fase aguda vs. 0,00pg/ml [RIQ: 0,00 - 16,46] fase crónica; $p=0,007$); y en los mediadores de la inmunidad innata y adquirida IL-6 (0,03pg/ml [RIQ: 0,00 - 3,76] fase aguda vs. 5,97pg/ml [RIQ: 1,31 - 33,04] fase crónica, $p=0,008$) e IL-10 (23,39pg/ml [RIQ: 11,16 - 40,67] fase aguda vs. 11,43pg/ml [RIQ: 7,99 - 16,74] fase crónica, $p=0,000$) (Tabla 7).

Comparando los niveles séricos de los mediadores inmunológicos en la fase aguda entre los pacientes con chikungunya y el grupo control según el grupo de edad, se observó la misma tendencia descrita anteriormente, exceptuando que el IFN- γ se

encontró más elevado en la fase crónica en el grupo de ≤ 30 años. Se encontraron diferencias significativas en los pacientes >30 años para el mediador de la inmunidad innata MIP-1 (0,00pg/ml [RIQ: 0,00 - 32,31] fase aguda vs. 0,00pg/ml [RIQ: 0,00 - 9,92] fase crónica; $p= 0,031$), y en los mediadores de la inmunidad innata y adaptativa IL-6 (0,00pg/ml [RIQ: 0,00 - 2,34] fase aguda vs. 5,97pg/ml [RIQ: 0,00 - 24,86] fase crónica; $p= 0,030$), e IL-10 (24,82pg/ml [RIQ: 13,29 - 36,44] fase aguda vs. 10,36pg/ml [RIQ: 7,92 - 14,43] fase crónica; $p= 0,001$); y en el caso de pacientes ≤ 30 años se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el mediador de la inmunidad innata MIP-1 (25,20pg/ml [RIQ: 5,28 - 45,74] fase aguda vs. 9,94pg/ml [RIQ: 0,00 - 19,65] fase crónica; $p= 0,004$). No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de edad entre fase aguda o crónica (Tabla 7).

Tabla 7: Niveles séricos de los mediadores inmunológicos en pacientes con chikungunya en fase aguda y fase crónica, según sexo y grupo de edad

Citocinas / Fase de la infección	Total	Sexo		Valor de P	Edad		Valor de P
		Mujer	Hombre		>30	≤30	
	Mediana RIQ (25-75)	Mediana RIQ (25-75)	Mediana RIQ (25-75)	Mediana RIQ (25-75)	Mediana RIQ (25-75)		
	CHIKV n= 36	n= 26	n= 10	n= 21	n= 15		
Inmunidad innata							
IL-8 (pg/ml)							
Fase aguda	25,47 (18,45-96,63)	34,73 (18,79-127,71)	24,97 (14,10-70,74)	0,486 ^b	23,34 (13,51-48,51)	57,66 (20,99-210,29)	0,114 ^b
Fase crónica	16,77 (9,99-102,16)	14,83 (9,58-65,33)	22,07 (9,65-358,59)	0,391 ^b	13,67 (8,97-35,26)	23,50 (13,22-309,09)	0,217 ^b
Valor de P	0,318 ^a	0,025 ^{a*}	0,214 ^a		0,215 ^a	0,754 ^a	
TNF-α (pg/ml)							
Fase aguda	11,72 (0,00-65,75)	11,72 (0,00-89,28)	8,97 (0,00-41,64)	0,614 ^b	0,00 (0,00-41,64)	24,00 (0,00-108,33)	0,072 ^b
Fase crónica	14,63 (0,00-82,40)	24,00 (0,00-93,34)	0,00 (0,00-70,65)	0,309 ^b	0,00 (0,00-44,46)	47,39 (0,00-151,03)	0,103 ^b
Valor de P	0,670 ^a	0,586 ^a	0,893 ^a		0,875 ^a	0,657 ^a	
MIP-1 (pg/ml)							
Fase aguda	13,42 (0,00-39,06)	5,28 (0,00-40,36)	19,96 (0,00-47,11)	0,600 ^b	0,00 (0,00-32,31)	25,20 (5,28-45,74)	0,107 ^b

Fase crónica	0,00 (0,00-17,29)	0,00 (0,00-16,46)	0,00 (0,00-19,78)	0,969 ^b	0,00 (0,00-9,92)	9,94 (0,00-19,65)	0,121 ^b
Valor de P	0,000^{a*}	0,007^{a*}	0,028^{a*}		0,031^{a*}	0,004^{a*}	
MBL (ug/ml)							
Fase aguda	1,33 (0,78-2,90)	1,30 (0,71-2,73)	1,66 (1,18-3,37)	0,340 ^b	1,34 (0,75-2,73)	1,32 (0,83-3,23)	0,911 ^b
Fase crónica	1,12 (0,84-2,74)	1,12 (0,72-2,85)	1,18 (0,93-1,84)	0,778 ^b	1,07 (0,76-2,54)	1,13 (0,84-2,75)	0,532 ^b
Valor de P	0,148 ^a	0,501 ^a	0,074 ^a		0,073 ^a	1,000 ^a	
Inmunidad innata y adaptativa							
IL-6 (pg/ml)							
Fase aguda	0,03 (0,00-4,48)	0,03 (0,00-3,76)	0,17 (0,00-16,18)	0,806 ^b	0,00 (0,00-2,34)	0,34 (0,00-19,93)	0,303 ^b
Fase crónica	5,22 (0,65-15,40)	5,97 (1,31-33,04)	2,16 (0,00-7,62)	0,107 ^b	5,97 (0,00-24,86)	4,12 (0,89-18,98)	0,973 ^b
Valor de P	0,018^{a*}	0,008^{a*}	0,779 ^a		0,030^{a*}	0,272 ^a	
IL-10 (pg/ml)							
Fase aguda	22,91 (10,52-41,38)	23,39 (11,16-40,67)	22,61 (8,84-47,90)	0,724 ^b	24,82 (13,29-36,44)	17,31 (9,10-59,77)	0,835 ^b
Fase crónica	11,86 (7,84-19,90)	11,43 (7,99-16,74)	13,82 (7,18-28,18)	0,724 ^b	10,36 (7,92-14,43)	13,49 (6,66-24,58)	0,619 ^b
Valor de P	0,000^{a*}	0,000^{a*}	0,333 ^a		0,001^{a*}	0,158 ^a	
IFN-γ (pg/ml)							
Fase aguda	34,47 (5,04-133,21)	38,34 (8,65-144,78)	27,64 (3,98-96,90)	0,658 ^b	32,54 (1,22-62,21)	61,26 (6,62-198,76)	0,193 ^b
Fase crónica	24,72 (0,02-89,47)	25,64 (0,06-78,69)	24,72 (0,00-138,98)	0,915 ^b	12,78 (0,00-64,10)	72,60 (6,62-152,64)	0,047 ^{b*}
Valor de P	0,155 ^a	0,115 ^a	0,674 ^a		0,778 ^a	0,079 ^a	

^aValores de p obtenidos por la prueba Wilcoxon

^bValores de p obtenidos por la prueba U de Mann Withney

*Valores estadísticamente significativos (p <0,05)

CHIKV: Chikungunya virus

Niveles séricos de los mediadores de la inmunidad innata y adaptativa en pacientes con chikungunya en la fase aguda y la fase crónica, según persistencia del compromiso articular

Los niveles séricos de todos los mediadores inmunológicos en los pacientes sin persistencia del compromiso articular estuvieron más elevados que en aquellos en los que si persistió el compromiso articular, en la fase aguda y en la fase crónica de la enfermedad (Tabla 8). Los niveles séricos del mediador de la inmunidad innata y adaptativa IL-6 estuvieron significativamente más elevados en los pacientes sin persistencia del compromiso articular en fase aguda (1,32 [RIQ: 0,00 - 18,30]

pacientes sin persistencia vs. 0,00pg/ml [RIQ: 0,00 - 1,64] pacientes con persistencia; $p=0,050$) (Tabla 8).

Las medianas de los niveles séricos de los mediadores de la inmunidad innata IL-8, MIP-1, y MBL, y de los mediadores de la inmunidad innata y adaptativa IL-10 e IFN- γ estuvieron más elevadas en los pacientes con o sin persistencia del compromiso articular en la fase aguda (Tabla 8). Por otra parte, la mediana del mediador de la inmunidad innata TNF- α en los pacientes sin persistencia del compromiso articular estuvo más elevada en la fase crónica que en la fase aguda, mientras que la mediana del mediador de la inmunidad innata y adaptativa IL-6 estuvo más elevada en los pacientes con y sin persistencia del compromiso articular en la fase crónica (Tabla 8). Se encontraron niveles significativamente elevados del mediador de la inmunidad innata MIP-1 en los pacientes con persistencia (12,47pg/ml [RIQ: 0,00 - 43,95] fase aguda vs. 0,00pg/ml [RIQ: 0,00 - 15,02] fase crónica; $p=0,017$), y en los pacientes sin persistencia (13,42pg/ml [RIQ: 1,00 - 37,68] fase aguda vs. 0,00pg/ml [RIQ: 0,00 - 19,40] fase crónica; $p=0,016$) (Tabla 8). También se encontraron niveles séricos significativamente elevados de los mediadores de la inmunidad innata y adaptativa IL-10 en los pacientes con persistencia del compromiso articular en la fase aguda (21,54pg/ml [RIQ: 11,10 - 32,49] fase aguda vs. 10,73pg/ml [RIQ: 7,69 - 13,71] fase crónica; $p=0,002$), y de IL-6 en los pacientes con persistencia del compromiso articular en la fase crónica (4,31pg/ml [RIQ: 0,73 - 14,89] fase crónica vs. 0,00pg/ml [RIQ: 0,00 - 1,64] fase aguda; $p=0,028$) (Tabla 8).

Tabla 8: Niveles séricos de los mediadores inmunológicos en pacientes con chikungunya en la fase aguda y la fase crónica, según persistencia del compromiso articular

Citocinas / Fase de la infección	Persistencia de síntomas articulares		Valor de P
	Con	Sin	
	Persistencia	Persistencia	
	Mediana RIQ (25-75)	Mediana RIQ (25-75)	
	n= 20	n= 16	
Inmunidad innata			
IL-8 (pg/ml)			
Fase aguda	23,34 (13,66-271,93)	29,30 (18,79-62,57)	0,874 ^b
Fase crónica	12,87 (8,50-35,22)	23,99 (13,22-239,91)	0,177 ^b
Valor de P	0,062 ^a	0,650 ^a	
TNF-α (pg/ml)			
Fase aguda	0,00 (0,00-65,75)	17,94 (0,00-83,52)	0,297 ^b
Fase crónica	0,00 (0,00-51,67)	41,61 (0,00-148,38)	0,077 ^b
Valor de P	0,328 ^a	0,814 ^a	
MIP-1 (pg/ml)			
Fase aguda	12,47 (0,00-43,95)	13,42 (1,00-37,68)	0,708 ^b
Fase crónica	0,00 (0,00-15,02)	0,00 (0,00-19,40)	0,688 ^b
Valor de P	0,017^{a*}	0,016^{a*}	
MBL (ug/ml)			
Fase aguda	1,30 (0,74-2,44)	1,76 (0,84-3,23)	0,633 ^b
Fase crónica	1,12 (0,80-2,59)	1,18 (0,84-2,81)	0,799 ^b
Valor de P	0,067 ^a	0,877 ^a	
Inmunidad innata y adquirida			
IL-6 (pg/ml)			
Fase aguda	0,00 (0,00-1,64)	1,32 (0,00-18,30)	0,050^{b*}
Fase crónica	4,31 (0,73-14,89)	5,22 (0,06-29,74)	1,000 ^b
Valor de P	0,028^{a*}	0,422 ^a	
IL-10 (pg/ml)			
Fase aguda	21,54 (11,10-32,49)	24,76 (9,41-43,30)	0,567 ^b
Fase crónica	10,73 (7,69-13,71)	14,27 (8,05-24,67)	0,214 ^b
Valor de P	0,002^{a*}	0,061 ^a	
IFN-γ (pg/ml)			
Fase aguda	17,79 (0,65-64,10)	48,85 (9,66-183,54)	0,142 ^b

Fase crónica	9,70 (0,02-68,35)	44,07 (1,66-148,93)	0,178 ^b
Valor de P	0,494 ^a	0,300 ^a	

^aValores de p obtenidos por la prueba Wilcoxon

^bValores de p obtenidos por la prueba U de Mann Withney

*Valores estadísticamente significativos (p <0,05)

Niveles séricos de los mediadores de la inmunidad innata y adaptativa según persistencia del compromiso articular en pacientes con chikungunya en la fase aguda y la fase crónica, por sexo y grupo de edad

Según el sexo, las mujeres que tuvieron persistencia del compromiso articular en la fase aguda presentaron niveles significativamente elevados de IL-8, (23,34pg/ml [RIQ: 14,10 - 244,96] fase aguda vs. 12,87pg/ml [RIQ: 8,77 - 28,28] fase crónica; p= 0,015), MIP-1 (12,47pg/ml [RIQ: 0,00 - 46,82] fase aguda vs. 0,00pg/ml [RIQ: 0,00 - 12,15] fase crónica; p= 0,014), e IL-10 (23,39pg/ml [RIQ: 11,51 - 34,85] fase aguda vs. 11,43pg/ml [RIQ: 7,94 - 15,66] fase crónica; p= 0,002), así como niveles significativamente elevados en la fase crónica de IL-6 (5,78pg/ml [RIQ: 0,89 - 20,63] fase crónica vs. 0,00pg/ml [RIQ: 0,00 - 2,08] fase aguda; p= 0,034) (Tabla 9). En los hombres que no tuvieron persistencia del compromiso articular en la fase aguda se encontraron niveles significativamente elevados de MIP-1 (23,70pg/ml [RIQ: 3,03- 62,90] fase aguda vs. 0,00pg/ml [RIQ: 0,00-19,40] fase crónica; p= 0,028) (Tabla 9).

Según el grupo de edad, en el grupo >30 años con persistencia del compromiso articular en la fase crónica se encontraron valores significativamente elevados de los niveles séricos de IL-6 (4,32pg/ml [RIQ: 0,00 - 37,01] fase crónica vs. 0,00pg/ml [RIQ: 0,00 - 1,64] fase aguda; p= 0,010), y valores significativamente disminuidos de las medianas de IL-10 (9,83pg/ml [RIQ: 7,94 - 13,71] fase crónica vs. 21,54pg/ml [RIQ: 11,40 - 29,52] fase aguda; p= 0,002) (Tabla 9). Por otro lado, en el grupo de ≤30 años se observaron valores significativamente elevados de los niveles séricos MBL en los participantes que tuvieron persistencia del compromiso articular en la fase aguda (1,38pg/ml [RIQ: 1,13 - 2,35] fase aguda vs. 1,12pg/ml [RIQ: 0,98 - 1,97] fase crónica; p= 0,046), y de MIP-1 en fase aguda en aquellos que no tuvieron persistencia del compromiso articular (32,69pg/ml [RIQ: 4,64 - 44,65] fase aguda vs. 17,57pg/ml [RIQ: 0,00 - 19,90] fase crónica, p= 0,012) (Tabla 9).

Tabla 9: Niveles séricos de los mediadores de la inmunidad innata y adaptativa según persistencia del compromiso articular en pacientes con chikungunya en la fase aguda y la fase crónica, por sexo y grupo de edad

Citoquinas / Persistencia del compromiso articular	Sexo		Valor de P	Edad		Valor de P
	Mujer	Hombre		>30	≤30	
	Mediana RIQ (25-75)	Mediana RIQ (25-75)		Mediana RIQ (25-75)	Mediana RIQ (25-75)	
	Pers. n= 18 Sin pers. n= 8	n= 2 n= 8		n= 14 n= 7	n= 6 n= 9	
Inmunidad innata						
IL-8 (pg/ml)						
Con persistencia						
Fase aguda	23,34 (14,10-244,96)	279,23 NC	1,000 ^b	22,86 (12,58-156,16)	244,96 (29,20-471,52)	0,092 ^b
Fase crónica	12,87 (8,77-28,28)	462,48 NC	0,705 ^b	11,94 (8,37-76,94)	16,77 (8,77-96,73)	0,741 ^b
Valor de P	0,015 ^{a*}	0,655 ^a		0,272 ^a	0,080 ^a	
Sin persistencia						
Fase aguda	46,57 (18,91-78,98)	24,97 (14,68-44,85)	0,225 ^b	25,47 (18,45-46,57)	33,13 (18,91-96,63)	0,482 ^b
Fase crónica	24,97 (14,68-239,91)	22,07 (10,80-257,35)	0,908 ^b	18,46 (9,65-44,27)	91,97 (13,95-314,87)	0,239 ^b
Valor de P	0,600	0,310 ^a		0,600 ^a	0,310 ^a	
TNF-α (pg/ml)						
Con persistencia						
Fase aguda	0,00 (0,00-74,11)	20,82 NC	0,887 ^b	0,00 (0,00-52,87)	26,55 (0,00-79,55)	0,608 ^b
Fase crónica	2,63 (0,00-54,51)	0,00 (0,00-0,00)	0,214 ^b	0,00 (0,00-31,27)	23,70 (0,00-81,82)	0,588 ^b
Valor de P	0,507 ^a	0,317 ^a		0,261 ^a	1,000 ^a	
Sin persistencia						
Fase aguda	20,97 (11,72-349,90)	8,97 (0,00-38,72)	0,262 ^b	0,00 (0,00-41,64)	24,00 (14,83-316,06)	0,085 ^b
Fase crónica	78,26 (26,96-252,78)	17,92 (0,00-117,18)	0,122 ^b	24,00 (0,00-140,44)	69,96 (17,92-217,98)	0,237 ^b
Valor de P	0,889 ^a	0,465 ^a		0,273 ^a	0,674 ^a	
MIP-1 (pg/ml)						
Con persistencia						
Fase aguda	12,47 (0,00-46,82)	12,60 NC	0,644 ^b	0,00 (0,00-46,79)	22,43 (3,96-46,82)	0,462 ^b
Fase crónica	0,00 (0,00-12,15)	13,65 NC	0,581 ^b	0,00 (0,00-12,15)	1,17 (0,00-19,77)	0,752 ^b
Valor de P	0,014 ^{a*}	0,317 ^a		0,063 ^a	0,138 ^a	

Sin persistencia						
Fase aguda	5,28 (1,00-30,19)	23,70 (3,03-62,90)	0,341 ^b	5,28 (0,00-14,71)	32,69 (4,64-44,65)	0,150 ^b
Fase crónica	4,97 (0,00-28,35)	0,00 (0,00-19,40)	0,643 ^b	0,00 (0,00-0,00)	17,57 (0,00-19,90)	0,115 ^b
Valor de P	0,236 ^a	0,028^{a*}		0,345 ^a	0,012^{a*}	
MBL (ug/ml)						
Con persistencia						
Fase aguda	1,30 (0,72-2,60)	1,61 NC	0,801 ^b	1,23 (0,70-2,60)	1,38 (1,13-2,35)	0,680 ^b
Fase crónica	1,12 (0,75-2,80)	1,22 NC	0,900 ^b	1,22 (0,63-3,02)	1,12 (0,98-1,97)	0,869 ^b
Valor de P	0,145 ^a	0,180 ^a		0,300 ^a	0,046^{a*}	
Sin persistencia						
Fase aguda	1,57 (0,69-3,08)	1,76 (1,06-3,64)	0,345 ^b	2,17 (0,99-3,22)	1,27 (0,76-3,56)	0,791 ^b
Fase crónica	1,51 (0,72-2,89)	1,18 (0,90-2,44)	0,600 ^b	1,07 (0,85-2,18)	1,54 (0,78-4,09)	0,560 ^b
Valor de P	0,401 ^a	0,263 ^a		0,091 ^a	0,139 ^a	
Inmunidad innata y adaptativa						
IL-6 (pg/ml)						
Con persistencia						
Fase aguda	0,00 (0,00-2,08)	0,00 (0,00-0,00)	0,301 ^b	0,00 (0,00-1,64)	0,00 (0,00-23,21)	0,699 ^b
Fase crónica	5,78 (0,89-20,63)	0,99 NC	0,146 ^b	4,32 (0,00-37,01)	4,31 (0,89-9,46)	0,868 ^b
Valor de P	0,034^{a*}	0,317 ^a		0,010^{a*}	0,917 ^a	
Sin persistencia						
Fase aguda	1,32 (0,01-17,99)	1,69 (0,00-21,78)	0,915 ^b	0,65 (0,00-13,37)	1,98 (0,00-22-26)	0,788 ^b
Fase crónica	7,10 (1,64-42,62)	2,68 (0,01-10,92)	0,245 ^b	5,97 (0,00-12,57)	4,13 (0,45-31,38)	0,908 ^b
Valor de P	0,173 ^a	0,499 ^a		0,893 ^a	0,208 ^a	
IL-10 (pg/ml)						
Con persistencia						
Fase aguda	23,39 (11,51-34,85)	9,53 NC	0,078 ^b	21,54 (11,40-29,52)	30,93 (9,94-77,27)	0,564 ^b
Fase crónica	11,43 (7,94-15,66)	7,17 NC	0,101 ^b	9,83 (7,94-13,71)	11,53 (6,29-53,37)	0,741 ^b
Valor de P	0,002^{a*}	0,655 ^a		0,002^{a*}	0,345 ^a	
Sin persistencia						
Fase aguda	25,12 (9,41-42,26)	24,76 (12,09-56,82)	0,834 ^b	40,32 (21,37-43,43)	17,31 (8,94-98,84)	0,223 ^b
Fase crónica	12,26 (8,05-22,22)	14,32 (8,89-35,16)	0,600 ^b	14,38 (7,76-38,64)	14,16 (7,78-24,64)	0,791 ^b
Valor de P	0,063 ^a	0,401 ^a		0,237 ^a	0,263 ^a	
IFN-γ (pg/ml)						
Con persistencia						
Fase aguda	17,78 (0,06-80,01)	19,39 NC	0,704 ^b	17,79 (0,06-59,36)	38,03 (9,58-209,82)	0,362 ^b

Fase crónica	9,69 (0,06-68,35)	34,41 NC	0,799 ^b	5,57 (0,00-62,68)	44,70 (6,09-113,68)	0,061 ^b
Valor de P	0,332 ^a	0,655 ^a		0,753 ^a	0,463 ^a	
Sin persistencia						
Fase aguda	101,38 (23,68-285,43)	27,64 (5,04-122,96)	0,248 ^b	38,34 (22,75-83,87)	135,99 (5,57-267,03)	0,634 ^b
Fase crónica	75,32 (8,62-148,93)	24,72 (1,66-226,75)	0,526 ^b	26,68 (0,00-96,97)	95,10 (3,31-225,48)	0,365 ^b
Valor de P	0,263 ^a	0,463 ^a		0,917 ^a	0,161 ^a	
Pers.: Persistencia de síntomas articulares						
NC: No calculable						
^a Valores de p obtenidos por la prueba Wilcoxon						
^b Valores de p obtenidos por la prueba U de Mann Withney						
[*] Valores estadísticamente significativos (p <0,05)						

Niveles séricos de los mediadores de la inmunidad innata y adaptativa según la severidad del dolor en la fase aguda en los participantes con chikungunya.

Las medianas de los niveles séricos de todos los mediadores inmunológicos estudiados fueron más elevadas en la fase aguda en los pacientes sin dolor o con dolor leve que en los pacientes con dolor moderado a severo. Las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas (Tabla 10).

De acuerdo al sexo, las mujeres que no padecían dolor o tenían dolor leve fueron las que tuvieron las medianas más elevadas de los niveles séricos de los mediadores inmunológicos TNF- α (54,50pg/ml) e IFN- γ (117,63pg/ml); no obstante, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla 10). Se encontraron aumentados significativamente los niveles séricos de MIP-1 en los hombres que padecían dolor moderado a severo que en aquellos sin dolor o con dolor leve (0,00pg/ml vs. 32,69pg/ml respectivamente; p= 0,050). Comparando entre ambos sexos, las mujeres que no tenían dolor o tenían dolor leve tuvieron los niveles séricos más elevados de los mediadores TNF- α , MBL e IFN- γ que los hombres que padecían del mismo grado de dolor; de igual manera, los hombres que no tenían dolor o tenían dolor leve, tuvieron los niveles séricos más elevados de los mediadores IL-8, MIP-1, IL-6 e IL-10 que las mujeres que padecían del mismo grado de dolor. Las diferencias encontradas, sin embargo, no fueron estadísticamente significativas (Tabla 10).

Comparando el grado de dolor por grupos de edad, se encontraron niveles séricos elevados de todos los mediadores inmunológicos en todos los pacientes que no sufrían dolor o tenían dolor leve; a excepción de la IL-8 que estuvo más elevada en los pacientes ≤ 30 años que sufrían dolor moderado a severo, y de la IL-10 que estuvo más elevada en los pacientes >30 años que sufrían dolor moderado a severo, que los que no tenían dolor o padecían dolor leve. No obstante, las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas. Se encontraron medianas más altas en el grupo de mayores de 30 años con dolor moderado a severo que en el grupo de menores o igual a 30 años para MBL, IL-10 e IFN- γ , y en el grupo de menores o igual de 30 años con dolor moderado a severo se encontraron medianas más altas de IL-8 que en el grupo de mayores de 30 años, y de TNF- α y MIP-1 más altas en el grupo de menores o igual de 30 años con dolor moderado a severo y sin dolor o dolor leve que en el grupo de mayores de 30 años. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 10).

Tabla 10: Niveles séricos de los mediadores inmunológicos según la severidad del dolor en la fase aguda en los participantes con chikungunya.

Citocinas / Grado de dolor	Total	Sexo		Valor de P	Edad		Valor de P
		Mujer	Hombre		>30	≤ 30	
	Mediana RIQ (25-75)	Mediana RIQ (25-75)	Mediana RIQ (25-75)		Mediana RIQ (25-75)	Mediana RIQ (25-75)	
Dolor moderado a severo	n= 22	n= 19	n= 3		n= 14	n= 8	
Sin dolor o dolor leve	n= 13	n= 6	n= 7		n= 7	n= 6	
Inmunidad innata							
IL-8 (pg/ml)							
Dolor moderado a severo	23,34 (14,68-106,26)	29,84 (19,35-170,60)	14,68 NC	0,146	22,86 (13,44-42,75)	78,98 (22,06-244,96)	0,108
Sin dolor o dolor leve	33,13 (18-91-57-09)	33,13 (11,55-51,83)	34,91 (18,85-209,66)	0,584	44,85 (13,51-57,09)	26,88 (19,34-80,76)	0,850
Valor de P	0,983	0,457	0,197		0,447	0,257	
TNF-α (pg/ml)							
Dolor moderado a severo	0,00 (0,00-48,72)	0,00 (0,00-69,96)	0,00 (0,00-0,00)	0,147	0,00 (0,00-52,87)	8,97 (0,00-58,47)	0,702
Sin dolor o dolor leve	29,96 (0,00-147,77)	54,60 (0,00-533,23)	29,96 (0,00-41,64)	0,663	0,00 (0,00-41,64)	114,01 (16,38-533,23)	0,082

Valor de P	0,110	0,238	0,067		0,864	0,058	
MIP-1 (pg/ml)							
Dolor moderado a severo	5,28 (0,00-40,36)	5,28 (0,00-45,74)	0,00 NC	0,291	0,00 (0,00-46,79)	12,47 (1,32-42,57)	0,519
Sin dolor o dolor leve	21,60 (2,00-44,65)	4,64 (0,00-28,72)	32,69 (14,71-70,79)	0,114	5,28 (0,00-25,20)	35,95 (17,20-55,77)	0,085
Valor de P	0,410	0,717	0,050*		1,000	0,219	
MBL (ug/ml)							
Dolor moderado a severo	1,25 (0,69-2,38)	1,22 (0,68-2,47)	1,34 NC	0,667	1,28 (0,70-2,66)	1,05 (0,68-1,41)	0,453
Sin dolor o dolor leve	2,27 (1,12-3,50)	2,45 (0,84-3,21)	2,17 (1,25-3,77)	0,668	2,17 (0,99-2,98)	2,94 (1,17-4,21)	0,253
Valor de P	0,101	0,309	0,305		0,765	0,093	
Inmunidad innata y adaptativa							
IL-6 (pg/ml)							
Dolor moderado a severo	0,00 (0,00-1,73)	0,00 (0,00-1,98)	0,00 (0,00-0,00)	0,147	0,00 (0,00-1,64)	0,00 (0,00-9,63)	0,759
Sin dolor o dolor leve	0,65 (0,00-22,26)	0,33 (0,00-25,95)	3,03 (0,00-24,58)	0,659	0,65 (0,00-13,38)	10,14 (0,00-29,43)	0,557
Valor de P	0,088	0,583	0,068		0,295	0,168	
IL-10 (pg/ml)							
Dolor moderado a severo	21,54 (11,08-32,37)	21,96 (11,53-32,56)	8,38 NC	0,094	25,24 (18,47-32,37)	10,73 (9,07-42,15)	0,172
Sin dolor o dolor leve	23,86 (9,73-52,36)	21,65 (8,74-84,28)	23,86 (11,00-61,28)	0,568	21,37 (10,36-43,43)	28,39 (9,07-177,60)	0,668
Valor de P	0,539	0,799	0,138		0,881	0,302	
IFN-γ (pg/ml)							
Dolor moderado a severo	18,77 (1,79-62,21)	14,79 (0,08-65,05)	22,75 NC	0,810	29,58 (0,06-60,79)	13,79 (2,90-122,86)	0,891
Sin dolor o dolor leve	38,34 (12,71-255,93)	117,63 (20,28-542,17)	32,54 (2,36-135,99)	0,253	32,54 (2,36-83,87)	166,46 (15,75-558,82)	0,199
Valor de P	0,141	0,060	0,732		0,765	0,093	

NC: No calculable

Valores de P obtenidos por la prueba U de Mann Withney

*Valores estadísticamente significativos (p <0,05)

Niveles séricos de los mediadores de la inmunidad innata y adaptativa según el grado de discapacidad en la fase aguda en los pacientes con chikungunya.

Las medianas de los niveles séricos de todos los mediadores inmunológicos estudiados fueron más elevadas en los pacientes sin discapacidad o con discapacidad leve que las encontradas en los participantes con discapacidad moderada a severa, excepto la mediana de los niveles de IL-10, que estuvo más elevada en los participantes con discapacidad moderada a severa (Tabla 11). Las diferencias no fueron estadísticamente significativas excepto las encontradas entre

las medianas de TNF- α , de los pacientes con discapacidad moderada a severa y los participantes sin discapacidad o con discapacidad leve (0,00pg/ml [0,00 - 0,00] vs. 17,94pg/ml [rango: 0,00 - 89,28], respectivamente; $p= 0,024$) (Tabla 11).

Según el grado de discapacidad por sexo, las mujeres sin discapacidad o con discapacidad leve presentaron las medianas más elevadas de todos los mediadores inmunológicos, con excepción de la MBL, cuya mediana fue más elevada en mujeres con discapacidad moderada a severa que en aquellas sin discapacidad o con discapacidad leve (Tabla 11). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las medianas del mediador TNF- α , entre las pacientes con dolor moderado a severo y las pacientes sin dolor o con dolor leve (0,00pg/ml [rango: 0,00 - 0,00] vs. 20,97pg/ml [rango: 0,00 - 105,62], respectivamente; $p= 0,019$). Comparando ambos sexos, los valores más elevados de las medianas de los mediadores IL-8, TNF- α e IFN- γ fueron encontrados en las mujeres sin discapacidad o con discapacidad leve, en tanto que las mujeres con discapacidad moderada a severa tuvieron las medianas más altas del mediador IL-10; por otra parte, los hombres sin discapacidad o con discapacidad leve tuvieron los valores más elevados de las medianas de los mediadores MIP-1, MBL e IL-6. No se observaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 11).

Comparando el grado de discapacidad por grupos de edad, las medianas más elevadas de los mediadores IL-8, TNF- α , MIP-1 e IFN- γ fueron encontradas en los participantes de los dos grupos etarios sin discapacidad o con discapacidad leve (Tabla 11). Así mismo, las medianas más altas de MBL se observaron en los pacientes del grupo de >30 años con discapacidad moderada a severa, y las de los mediadores IL-6 e IL-10 en los pacientes del grupo de ≤ 30 años. Las diferencias encontradas entre los distintos grupos de edad no fueron estadísticamente significativas. Comparando entre mayores de 30 años y menores o igual a 30 años, se encontraron medianas más altas en el grupo de mayores de 30 años con discapacidad moderada a severa que en el grupo de menores o igual a 30 años para IL-8, en el grupo de menores o igual de 30 años con discapacidad moderada a severa se encontraron medianas más altas de IL-6 e IL-10 que en el grupo de mayores de 30 años, de MBL más altas en el grupo de mayores de 30 años con

discapacidad moderada a severa y sin discapacidad o dolor leve que en el grupo de menores e igual de 30 años, y de IFN- γ más altas en el grupo de menores o igual de 30 años con discapacidad moderada a severa y sin discapacidad o discapacidad leve que en el grupo de mayores de 30 años. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 11).

Tabla 11: Niveles séricos de los mediadores inmunológicos según el grado de discapacidad en la fase aguda en los pacientes con chikungunya

Citocinas / Grado de discapacidad	Total	Sexo		Valor de P	Edad		Valor de P
		Mujer	Hombre		>30	≤30	
		Mediana RIQ (25-75)	Mediana RIQ (25-75)		Mediana RIQ (25-75)	Mediana RIQ (25-75)	
Disc. moderada a severa n= 5		n= 5	n= 0		n= 4	n= 1	
Sin disc. o dolor leve n= 30		n= 20	n= 10		n= 17	n= 13	
Inmunidad innata							
IL-8 (pg/ml)							
Disc. moderada a severa	22,54 (17,21-161,13)	22,54 (17,21-161,13)			22,94 (14,91-230,02)	22,06 (22,06-22,06)	0,480
Sin disc. o disc. Leve	33,13 (16,56-87,81)	41,45 (18,56-99,44)	24,97 (14,10-70,74)	0,428	24,97 (13,51-48,51)	57,66 (20,20-140,94)	0,120
Valor de P	0,597	0,509			0,920	0,527	
TNF-α (pg/ml)							
Disc. moderada a severa	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)			0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	1,000
Sin disc. o disc. Leve	17,94 (0,00-89,28)	20,97 (0,00-105,62)	8,97 (0,00-41,64)	0,317	0,00 (0,00-64,09)	24,00 (5,86-153,20)	0,187
Valor de P	0,024*	0,019*			0,100	0,209	
MIP-1 (pg/ml)							
Disc. moderada a severa	0,00 (0,00-35,74)	0,00 (0,00-35,74)			0,00 (0,00-53,61)	0,00 (0,00-0,00)	0,617
Sin disc. o disc. Leve	17,18 (0,00-40,85)	12,47 (0,00-43,95)	19,96 (0,00-47,11)	0,823	5,28 (0,00-32,31)	32,69 (5,28-47,91)	0,111
Valor de P	0,146	0,160			0,498	0,135	
MBL (ug/ml)							
Disc. moderada a severa	1,27 (0,91-6,05)	1,27 (0,91-6,05)			3,41 (0,76-6,28)	1,27 (1,27-1,27)	1,000
Sin disc. o disc. Leve	1,33 (0,76-2,73)	1,23 (0,70-2,60)	1,66 (1,18-3,37)	0,218	1,34 (0,75-2,41)	1,32 (0,76-3,56)	0,691
Valor de P	0,509	0,377			0,420	0,901	
Inmunidad innata y adaptativa							

IL-6 (pg/ml)							
Disc. moderada a severa	0,00 (0,00-8,38)	0,00 (0,00-8,38)			0,00 (0,00-2,54)	13,38 (13,38-13,38)	0,114
Sin disc. o disc. Leve	0,03 (0,00-3,49)	0,03 (0,00-1,90)	0,17 (0,00-16,18)	0,689	0,06 (0,00-2,34)	0,00 (0,00-16,05)	0,858
Valor de P	0,839	0,942			0,439	0,354	
IL-10 (pg/ml)							
Disc. moderada a severa	27,36 (20,78-41,50)	27,36 (20,78-41,50)			24,66 (20,20-31,26)	50,44 (50,44-50,44)	0,157
Sin disc. o disc. Leve	21,25 (9,94-40,67)	19,22 (10,12-38,47)	22,61 (8,84-47,90)	1,000	24,82 (11,27-41,03)	11,43 (9,05-46,35)	0,439
Valor de P	0,322	0,308			0,858	0,385	
IFN-γ (pg/ml)							
Disc. moderada a severa	10,74 (0,00-69,83)	10,74 (0,00-69,83)			5,37 (0,00-96,34)	14,79 (14,79-14,79)	0,468
Sin disc. o disc. Leve	37,38 (6,09-137,84)	47,91 (13,28-147,56)	27,64 (3,98-96,90)	0,468	36,41 (8,58-62,21)	61,26 (5,57-219,95)	0,402
Valor de P	0,125	0,095			0,243	0,710	

Valores de P obtenidos por la prueba U de Mann Withney

*Valores estadísticamente significativos (p <0,05)

Disc.: Discapacidad

Niveles séricos de mediadores de la inmunidad innata y adaptativa según la presencia de artritis/artralgia y artralgia en la fase aguda en los participantes con chikungunya

Las medianas más elevadas de los niveles séricos de los mediadores inmunológicos IL-8, TNF-α, MBL, IL-6 e IFN-γ se encontraron en los pacientes que padecieron artralgia en la fase aguda, mientras que las medianas de los mediadores MIP-1 e IL-10 se encontraron más elevadas en los pacientes con artritis/artralgia; a pesar de esto, las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas (Tabla 12).

Según el sexo, se encontró que las mujeres que padecieron artralgia en la fase aguda de la enfermedad tuvieron las medianas más altas de todos los mediadores inmunológicos, con excepción de la IL-10, cuya mediana estuvo más elevada en las mujeres con artritis/artralgia; no obstante, solamente las medianas de los niveles séricos de TNF-α fueron significativamente más elevados en las mujeres que padecieron artralgia que en las que sufrieron artritis/artralgia (24,00pg/ml [rango: 11,72 - 108,33] vs. 0,00pg/ml [0,00 - 31,23], respectivamente; p= 0,019) (Tabla 12). Las medianas de los niveles séricos de IL-8, TNF-α y MIP-1 se encontraron más

elevadas en los hombres que padecieron artritis/artralgia que en los que tuvieron artralgia; mientras que las medianas de MBL, IL-6, IL-10 e IFN- γ se encontraron más elevadas en los hombres con artralgia que en aquellos con artritis/artralgia (Tabla 12). Al comparar los resultados encontrados en ambos sexos, las medianas más altas de TNF- α , MBL e IFN- γ se observaron en las mujeres con artralgia, las de IL-10 en mujeres con artritis/artralgia, las de IL-6 en los hombres con artralgia y las de IL-8 y MIP-1 en los hombres con artritis/artralgia. No se encontraron, sin embargo, diferencias estadísticamente significativas en las medianas de estos marcadores inmunológicos (Tabla 12).

Según los grupos de edad, las medianas más elevadas de los mediadores inmunológicos IL-8, TNF- α , MIP-1, IL-6 e IFN- γ se observaron en los participantes ≤ 30 años de edad que padecieron artralgia, las de IL-10 en los de este mismo grupo etario con artritis/artralgia, y de MBL en los pacientes >30 años de edad con artralgia; a pesar de esto, las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas (Tabla 12)

Tabla 12: Niveles séricos de mediadores inmunológicos según la presencia de artritis/artralgia y artralgia en la fase aguda en los pacientes con chikungunya

Citocinas / Presencia de artritis/artralgia y artralgia	Total	Sexo		Valor de P	Edad		Valor de P
		Mujer	Hombre		>30	≤ 30	
	Mediana RIQ (25-75)	Mediana RIQ (25-75)	Mediana RIQ (25-75)		Mediana RIQ (25-75)	Mediana RIQ (25-75)	
Artritis/artralgia	n= 14	n= 12	n= 2		n= 11	n= 3	
Artralgia	n= 17	n= 11	n= 6		n= 9	n= 8	
Inmunidad innata							
IL-8 (pg/ml)							
Artritis/artralgia	23,34 (14,10-192,05)	22,54 (13,66-114,19)	287,11 NC	0,157	23,34 (13,66-245,48)	29,19 NC	1,000
Artralgia	24,08 (15,62-73,51)	52,80 (18,79-140,94)	17,65 (12,56-29,94)	0,083	23,18 (11,61-46,68)	78,98 (18,91-244,96)	0,101
Valor de P	0,882	0,369	0,155		0,453	0,770	
TNF-α (pg/ml)							
Artritis/artralgia	0,00 (0,00-41,64)	0,00 (0,00-31,23)	20,82 NC	0,647	0,00 (0,00-41,64)	0,00 NC	0,769

Artralgia	17,94 (0,00-92,01)	24,00 (11,72-108,33)	0,00 (0,00-32,88)	0,081	11,72 (0,00-92,01)	20,97 (2,93-88,73)	0,658
Valor de P	0,095	0,019*	0,564		0,213	0,403	
MIP-1 (pg/ml)							
Artritis/artralgia	8,71 (0,00-55,42)	2,64 (0,00-66,13)	18,67 NC	0,704	12,14 (0,00-71,48)	5,28 NC	0,871
Artralgia	5,28 (0,00-32,87)	5,28 (0,00-33,05)	7,36 (0,00-42,21)	0,719	0,00 (0,00-20,38)	26,17 (4,32-42,57)	0,115
Valor de P	0,759	0,975	0,733		0,372	0,758	
MBL (ug/ml)							
Artritis/artralgia	1,26 (0,70-1,67)	1,25 (0,64-2,12)	1,30 NC	0,715	1,22 (0,61-2,34)	1,32 NC	0,392
Artralgia	1,97 (0,80-3,10)	2,27 (0,70-3,22)	1,62 (0,95-2,57)	1,000	2,27 (1,48-3,10)	0,86 (0,68-3,24)	0,178
Valor de P	0,552	0,667	0,739		0,160	0,221	
Inmunidad innata y adaptativa							
IL-6 (pg/ml)							
Artritis/artralgia	0,00 (0,00-1,64)	0,00 (0,00-1,64)	0,00 (0,00-0,00)	0,287	0,00 (0,00-1,64)	0,00 NC	0,785
Artralgia	0,06 (0,00-12,77)	0,00 (0,00-4,85)	8,20 (0,00-28,41)	0,243	0,06 (0,00-9,11)	0,99 (0,00-21,47)	0,919
Valor de P	0,171	0,683	0,155		0,228	0,656	
IL-10 (pg/ml)							
Artritis/artralgia	25,24 (17,59-34,85)	26,09 (19,99-39,44)	18,33 NC	0,361	24,82 (19,61-32,30)	50,44 NC	0,392
Artralgia	15,05 (9,00-35,75)	11,43 (9,10-28,59)	22,61 (8,30-47,90)	0,615	21,37 (9,21-43,17)	10,52 (8,94-22,22)	0,501
Valor de P	0,131	0,056	1,000		0,849	0,221	
IFN-γ (pg/ml)							
Artritis/artralgia	12,77 (0,00-59,97)	12,77 (0,00-103,24)	12,56 NC	0,853	10,74 (0,00-38,34)	14,79 NC	0,694
Artralgia	38,34 (15,78-74,46)	57,47 (18,79-65,05)	34,47 (3,39-147,19)	0,615	38,34 (26,66-62,21)	40,03 (6,58-288,70)	0,847
Valor de P	0,073	0,090	0,317		0,137	0,540	

NC: No calculable

Valores de P obtenidos por la prueba U de Mann Withney

*Valores estadísticamente significativos (p <0,05)

DISCUSIÓN

Se realizó en los municipios de Apartadó, Medellín e Ibagué, Colombia entre agosto de 2016 a abril de 2018, un estudio cuyo objetivo fue Comparar los niveles de algunos mediadores de la respuesta inmune innata y adaptativa según el perfil clínico de pacientes con infección por chikungunya, Colombia, 2016-2018. En total fueron captados 36 casos confirmados de infección por chikungunya.

Los signos y síntomas más comunes observados en los casos confirmados como CHIKV fueron cefalea (97,2%), escalofríos (94,4%), mialgias, artralgias, astenia/adinamia (91,7% cada uno), manifestaciones gástricas (77,8%) y brote (55,6%) (Tabla 3). Las manifestaciones clínicas observadas en este estudio fueron similares a las reportadas en otros estudios (65–72). Staikowsky et al. (65), investigaron 221 trabajadores de un hospital de la isla Reunión durante el brote de chikungunya en 2006 y encontraron que los síntomas más relevantes fueron artralgias (95,9%), fiebre (91,4%), astenia (90,5%), mialgias (84,2%), manifestaciones gástricas (83,8%) y brote (61%). Igualmente, Lakshmi et al. (66) reportaron en un estudio de 296 pacientes en India que las manifestaciones clínicas encontradas más frecuentemente fueron fiebre y artralgias (100% cada una), lumbalgia (41,6%), cefalea (31,4%) y brote (28%). Nkoghe et al. (67), estudiaron 270 pacientes durante un brote de CHIKV en Gabón en 2010, registrando como los signos y síntomas más frecuentes artralgias (90,4%), fiebre (85%), mialgias (72,9%), cefalea (71,8%) y brote (41,8%); así mismo encontraron un porcentaje más bajo de manifestaciones gástricas (32%) que lo observado en nuestro estudio, Thiberville et al. (68) estudiaron las manifestaciones clínicas de 54 pacientes con chikungunya durante el brote de CHIKV de 2006 en la isla La Reunión, encontrando como los signos y síntomas más frecuentes y relevantes cefalea (72%), astenia (76%), mialgias (74%), escalofríos (83%) y manifestaciones cutáneas (28%) y digestivas (44%).

En México Garay-Morán et al. (69) reportaron las características clínicas de los casos reportados en el país durante 2015, observando como los signos y síntomas más frecuentes fiebre (98%), cefalea (91,6%), mialgias (89,9%), artralgias (73,5%),

brote (58%) y escalofríos (56,2%), frecuencias muy similares a los reportados en nuestro estudio. Zingman et al. (70) en República Dominicana, describieron como las manifestaciones clínicas más comunes encontradas en el personal universitario con chikungunya durante el brote de 2014 artralgia (93%), fiebre (92%), mialgia (76%), cefalea (68%) y brote (59%). En Colombia, Mattar et al. (71) reportaron las manifestaciones clínicas observadas en 100 pacientes con chikungunya en la fase aguda de la enfermedad durante el brote de 2015 en Sucre y Bolívar, describiendo como los signos y síntomas más frecuentes artralgias (96%), fiebre (91%), brote (64%), cefalea (57%), y mialgias (24%). Igualmente Jaller Raad et al. (72) realizaron un estudio en la población del Caribe colombiano, identificando como los síntomas más frecuentes fiebre (89%), astenia (82%), brote (77%), artralgias (76%), mialgias (72%) y cefalea (69%), y manifestaciones gastrointestinales (aproximadamente 31%).

Como se puede observar, algunos de los signos y síntomas encontrados como más frecuentes en nuestro estudio y otros estudios fueron muy similares; por ejemplo, Staikowski et al. (65) reportaron una frecuencia de manifestaciones hemorrágicas del 27,9%, cifra muy similar al 27,8% observado en nuestro estudio (Tabla 3). Por otro lado, las manifestaciones hemorrágicas tuvieron frecuencias más bajas en otros estudios; por ejemplo, Nkoghe et al. (67) reportaron una frecuencia de manifestaciones hemorrágicas (principalmente epistaxis y gingivorragia) del 2,2%, mucho menor que la descrita en nuestro estudio pero bastante similar a la frecuencia encontrada por Mattar et al. (71) durante el brote de 2015 en los departamentos de Sucre y Bolívar, Colombia, la cual fue del 2%. Lo anterior puede deberse a las diferencias en el tamaño de las muestras, que en nuestro estudio fue de 36 y los otros dos estudios es de 270 (67) y 100 (71) respectivamente; también, pudo deberse a la forma como evaluaron las hemorragias en estos estudios, pues no queda claro si se incluyeron dentro de esta clasificación la equimosis y las petequias, que fueron las manifestaciones hemorrágicas con mayores frecuencias en nuestro estudio.

La frecuencia de la hiperpigmentación descrita en nuestro estudio fue baja con relación a otros estudios publicados (Tabla 3). Kumar et al. (73) en India encuentran

una frecuencia de hiperpigmentación del 37,5%, este resultado lo compara con varios estudios realizados en India, encontrando frecuencias de 42,1%, 14,8%, 11,54%, 38,3% y 51,9%. Todos los estudios anteriormente descritos fueron realizados en India, lo que podría sugerir que la diferencia con la frecuencia encontrada en este estudio se puede deber al linaje del virus, tal como lo infiere Inamadar et al. (74) quien asocia las manifestaciones cutáneas atípicas al linaje africano de CHIKV que circuló en ese momento en India, mientras que los brotes anteriores habían sido causados por el linaje asiático y donde no se observaron manifestaciones de hiperpigmentación. Podríamos especular que este linaje asiático, que se encuentra circulando en Colombia, cause hiperpigmentación más leve, lo que conlleva a que no sea un signo buscado en el examen físico por parte de los médicos.

La frecuencia de la persistencia de síntomas articulares descrita en nuestro estudio (55,6% después de los tres meses de evolución de la enfermedad) (Tabla 4) fue semejante a lo descrito en Colombia, con solo dos excepciones (75,76) y en estudios realizados en otros países con tamaños de muestra y tiempos de evaluación diferentes. Así, a nivel nacional, Rodríguez-Morales et al. realizaron estudios en diversos departamentos, reportando en La Virginia (Risaralda), en 2016, una frecuencia de persistencia del 53,7% con una mediana de seguimiento de 9,7 semanas (2,3 meses) (77), y en Venadillo (Tolima) una frecuencia de persistencia del 44,3% con una mediana de seguimiento de 24 semanas (6 meses) (78), posteriormente Consuegra-Rodríguez et al. (79) evaluaron 63 pacientes encontrando una frecuencia de persistencia de 58,5% con una mediana de seguimiento de 65,4 semanas (15,3 meses). Los resultados anteriores contrastan con lo reportado por Rodríguez-Morales et al. (76) en Sincelejo (Sucre) en 2015 en 39 pacientes, donde encontraron una frecuencia de persistencia del 89,7% con una mediana de seguimiento de 35 semanas, así como con lo reportado por Chang et al. (75) en Atlántico en 2018 quienes encontraron en 485 pacientes una frecuencia de persistencia de 25% con seguimiento a los 20 meses.

Fuera de Colombia, Borgherini et al. (80) reportaron una persistencia de 63,8% en 88 pacientes a los $18,7 \pm 2,1$ meses de la fase aguda, mientras que Sissoko et al.

(81) reportaron una persistencia de 57% en 147 pacientes a los 15 meses post-infección. Así mismo, Kularatne et al. (82) describieron una frecuencia de persistencia de 45% en un grupo de 512 pacientes evaluados a los 6 meses. Por otra parte, Schilte et al. (83) en un grupo de 180 pacientes reportaron una persistencia del 60% a los 36 meses post-infección, y Marimoutou et al. (84) en un grupo de 81 pacientes, describieron un 70% de persistencia a los 6 años post-infección. En India, Chopra et al. (85) hallaron en un grupo de 315 pacientes una frecuencia de persistencia del 64,1% a los 4 meses post-infección, mientras que Rahim et al. (86) en 2015 encontraron en 1195 pacientes una frecuencia de persistencia del 48,6%.

En nuestro estudio, encontramos un mayor riesgo de persistencia de sintomatología articular en el sexo femenino y en personas mayores de 30 años (Tabla 4), lo que concuerda con lo descrito en Colombia por Rodríguez-Morales et al. en La Virginia (Risaralda) (77) y en Venadillo (Tolima) (78), quienes identificaron una frecuencia de persistencia significativamente mayor en las mujeres y en las personas mayores de 40 años. En otros países, como por ejemplo la isla La Reunión, se ha reportado una frecuencia de persistencia en las mujeres (82,87) y personas mayores de 35 años (83). En Francia, Couturier et al. (88) describen una mayor frecuencia de persistencia en mujeres y en las personas >30 años.

Otros estudios también han vinculado otras variables clínicas con la persistencia, entre ellas el dolor articular severo en la fase aguda, fase aguda prolongada (>15 de síntomas), enfermedades reumatológicas preexistentes, sobrepeso y altos títulos de IgG anti-CHIKV (77,83,88); mientras que, otras variables han sido descritas con menor riesgo para presentar la persistencia, entre ellas niveles más altos de transaminasas con bajos niveles de plaquetas en fase aguda (80).

En el presente estudio medimos el grado de severidad de la enfermedad teniendo en cuenta el grado de dolor, grado de discapacidad, presencia de artralgia o artritis/artralgia, número y localización de articulaciones afectadas. Durante la fase aguda el dolor moderado a severo, la artritis/artralgia (inflamación y dolor) y la discapacidad moderada a severa se observaron en el 69%, 45% y 14% de los casos

respectivamente (Tabla 5); estos resultados sugieren que no solamente la inflamación articular es la causa del dolor, lo que habla a favor del compromiso de todo el sistema osteomuscular en esta enfermedad. Lo anterior concuerda con lo expuesto por Javelle et al. (87) quienes confirmaron la implicación de la sinovia, el cartílago, el hueso y el tendón en la fisiopatología de la infección por chikungunya, lo cual es consistente con el tropismo demostrado de este virus por las células musculares y los fibroblastos. Con respecto al grado de discapacidad, tanto en la fase aguda como en la fase crónica, la mayoría de los pacientes no presentaron discapacidad o presentaron discapacidad leve (Tabla 5), este resultado concuerda con lo reportado por Rahim et al. (86) en India, donde solamente el 16,2% presentaron discapacidad moderada a severa, y por Bouquillard et al. (89), quienes reportaron en el 83,8% de los pacientes de este estudio una discapacidad leve, lo que permite inferir que el grado de discapacidad no depende directamente del grado de dolor. En nuestro estudio también observamos que la severidad medida por el grado de dolor, el grado de discapacidad y la inflamación, fue mayor en la mujer con respecto al hombre (Tabla 5).

Se ha asociado la presencia de artritis/artralgia en fase aguda con persistencia de los síntomas articulares en fase crónica como un indicador de respuesta inflamatoria más grave (86), lo que concuerda con lo encontrado en nuestro estudio, en el cual el 92,8% de los pacientes que en fase aguda padecieron de artritis/artralgia persistió con síntomas articulares, mientras que el 29,4% de los pacientes que presentaron solo artralgia en la fase aguda tuvieron persistencia (Tabla 5). En nuestro estudio se encontró el caso de una paciente de 10 años de edad que presentó agravamiento del compromiso articular, evolucionando de artralgia en la fase aguda a artritis/artralgia en la fase crónica (Tabla 5).

En nuestro estudio encontramos que el promedio de articulaciones afectadas en la fase aguda fue de $4,57 \pm 2,90$ (Tabla 5); este promedio es menor al encontrado por Nkoghe et al. (67) que fue de 7 articulaciones. El promedio de articulaciones afectadas en la fase crónica fue de $2,89 \pm 3,48$ (Tabla 5), los que concuerda con lo reportado por Schilte et al. (83) quienes hallaron en la fase crónica la afectación de un promedio de 2 grupos articulares. Las articulaciones principalmente afectadas

en los participantes de nuestro estudio fueron falanges manos, rodillas, muñecas y tobillos tanto en fase aguda como en fase crónica (Gráficos 2 y 3). Los porcentajes encontrados en nuestro estudio fueron más altos que los descritos por Sissoko et al. (81) en la isla Reunión, quienes reportaron como las más afectadas las articulaciones de tobillos (76%), muñecas (62%), rodillas (44%) y falanges manos (54%), por Kularatne et al. (82) quienes reportaron tobillos (74%), rodillas (41%), falanges pies (32%) y muñecas (14%) como las articulaciones más afectadas, por Thiberville et al. (68) quienes reportaron las articulaciones de falanges manos, muñecas, tobillos y rodillas como las más afectadas, y por Schilte et al. (83) quienes reportaron en fase crónica falanges manos, muñecas, tobillos y rodillas como las articulaciones más afectadas.

En lo que respecta a la participación de los mediadores de la inmunidad innata y adaptativa, en nuestro estudio se encontró una respuesta inmunológica elevada en la fase aguda de los pacientes con infección por chikungunya en comparación con los controles sanos, con excepción de la molécula del complemento MBL que fue más elevada en los controles (Tabla 6). Las respuestas inmunológicas significativas de las citocinas IL-8, IL-10 y MIP-1 sugieren la existencia de una respuesta inmunológica inicial innata mediada por IL-8 y MIP-1, las cuales son producidas por los macrófagos que son las células susceptibles a esta infección y que actúan reclutando leucocitos al sitio de infección para ejercer así una efectiva respuesta antiviral (30). Esta respuesta inmune inicial innata, es seguida cuando la viremia descende por una respuesta inmune adaptativa mediada por IL-10, la cual es un importante mediador para la proliferación y maduración de los linfocitos B, lo que a su vez podría contribuir a la producción de altos niveles persistentes de IgG anti-CHIKV (29,90); igualmente se ha asociado un aumento de IL-10 en la fase aguda tardía como una forma de controlar la actividad de IFN- γ (31,90). Lo anterior concuerda con lo expuesto por Ng et al. (29) y por Wauquier et al. (30). Igualmente los niveles de IL-8 se han encontrado aumentados en pacientes con *Ross River Virus*, y que la neutralización de esta citocina atenúa la sintomatología; adicionalmente se ha reportado asociada a la artritis reumatoidea, por lo cual podría jugar un papel importante en la patogenia de la fase aguda de la enfermedad (22).

Así Ng et al. (29) investigaron en Singapur 10 pacientes masculinos entre los días 2 y 19 de síntomas encontrando niveles significativamente elevados de IL-10 y disminuidos de IL-8, sin cambios en MIP-1, en comparación con los controles sanos. Wauquier et al. (30) en Gabón evaluaron la cinética de 50 citocinas desde el día 0 al 7 de inicio de síntomas en 69 pacientes con chikungunya y 40 controles, encontrando diferencias significativas para IL-8 y MIP-1 especialmente después del cuarto día; no obstante, no encontraron diferencias significativas para IL-10. Las diferencias en los resultados anteriores y los encontrados en nuestro estudio podrían deberse a que en el estudio de Wauquier et al. (30) se tomaron muestras de hasta 7 días de evolución, mientras que en nuestro estudio la mayoría de los pacientes fueron captados pasados 7 días de evolución, precisamente en la fase post-virémica donde se produce una respuesta inmunológica predominantemente de tipo Th2 (29).

Por otra parte, Chow et al. (22) en Tailandia evaluaron 30 pacientes en fase aguda (4 y 10 días después del inicio de la enfermedad), encontrando las citocinas IL-8 y MIP-1 significativamente elevadas en los pacientes con chikungunya que en los controles en todos los momentos de estudio, y particularmente con un pico importante de MIP-1 en el día 10 de estudio, concordando con lo observado en nuestro estudio. Sin embargo, contrariamente a lo encontrado en nuestro estudio, Chow et al. (22) no hallaron niveles detectables de IL-10 en la mayoría de los pacientes. Contrariamente, Chaaithanya et al. (31) en India, al estudiar 6 pacientes con chikungunya en días 5-7 de la fase aguda y sus respectivos controles, hallaron niveles serológicos significativamente altos de IL-10, lo cual concuerda con lo encontrado en nuestro estudio. En India, Reddy et al. (34) investigaron 48 pacientes con chikungunya y encontraron niveles significativamente elevados de IL-8 en comparación con el grupo control, mientras que Venugopalan et al. (91) encontraron niveles altos, mas no significativos, de IL-10 en 110 pacientes en comparación con los controles.

En Italia Kelvin et al. (90) estudiaron 50 pacientes con CHIKV en fase aguda y encontraron niveles de IL-6, IL-8 y TNF- α elevados, con diferencias significativas para IL-6, y niveles disminuidos de IL-10 e IFN- γ en comparación con el grupo

control. Estos niveles disminuidos de IL-10 fueron asociados con la fase virémica de la infección (90), resultados contradictorios que contrastan con nuestro estudio.

Llama la atención que se encontraron niveles altos de IL-6, aunque sin diferencias significativas entre los pacientes con CHIKV y los controles (Tabla 6), puesto que esta citocina se ha visto significativamente alta en otros estudios, incluso asociada a la sintomatología en fase aguda (22,29–31). Chow et al. (22) encontraron en pacientes con viremias altos niveles significativamente más elevados de esta citocina en la fase aguda en comparación con el grupo control, más no encontraron diferencias significativas en pacientes con viremias bajas. Estos hallazgos son similares a los reportados por Reddy et al. (34), y podrían explicar la razón de los hallazgos de nuestro estudio, puesto que en ninguno de nuestros pacientes se detectó el virus mediante RT-PCR. Lo anterior sugiere que la IL-6 aumenta significativamente solamente en fase virémica, la cual se ha estipulado en aproximadamente 4-6 días (22); en el presente estudio, la mayoría de los pacientes fueron captados superando este periodo de tiempo.

Igualmente, Chirathaworn et al. (16) encontraron niveles de IL-6 significativamente más altos en la fase aguda (2-6 días de inicio de síntomas), pero similares a los valores de los controles en la fase convaleciente (5- 13 días después de colectada la primera muestra). Venugopalan et al. (91), por otro lado, encontraron en la fase aguda (0-5 días de inicio de síntomas) niveles más altos no significativos de esta citocina, lo que reafirma que esta citocina se aumenta los primeros 6 días para luego disminuir paulatinamente. Otra hipótesis que podría explicar nuestros hallazgos la sugieren Ng et al. (29) y Lohachanakul et al. (32), quienes encontraron niveles disminuidos de IL-8 acompañados de niveles significativamente elevados de IL-6, lo que supone una desregulación en la respuesta de estas citocinas en la infección por chikungunya.

Siendo citocinas importantes en la respuesta antiviral, se esperaría que el TNF- α y el IFN- γ aumenten significativamente en los pacientes con chikungunya; sin embargo, en el presente estudio estas citocinas se encontraron aumentadas aunque no significativamente (Tabla 6); estos resultados son concordantes con los

encontrados por Reddy et al. (34). En otros estudios se ha encontrado que el TNF- α no está implicado en el proceso inflamatorio observado en la enfermedad por chikungunya o, alternativamente, que se produce solamente a nivel local mediando la inflamación pero sin estar presente a nivel sérico (29). Por otro lado, Wauquier et al. (30) encontraron en los casos de chikungunya niveles significativamente elevados de IFN- γ que tendían a bajar alrededor del día 4 post-infección, momento importante para inhibir de la replicación del CHIKV. Chirathaworn et al. (16) también encontraron niveles aumentados de esta citocina en pacientes con chikungunya pero sin diferencias significativas, lo cual es similar a los hallazgos del presente estudio. Chow et al. (22) no encontraron diferencias significativas de los niveles de TNF- α e IFN- γ al día 4 post-infección, sugiriendo que las mismas se producen tempranamente como parte de la respuesta antiviral, asegurando además que los niveles de las mismas son dependientes de la carga viral. Chaaithanya et al. (31) también encontraron niveles elevados no significativamente de estas dos citocinas en pacientes con chikungunya entre los días 5-7 de infección, mientras que Venugopalan et al. (91) si encontraron niveles significativamente altos de IFN- γ y TNF- α en pacientes entre los 0-5 días de infección; lo que explicaría la aparición temprana de estas citocinas y la razón por la cual en nuestro estudio se encontraron elevadas pero sin diferencias significativas.

Importante fue el hallazgo de que IL-8 estuvo aumentada significativamente en los grupos de riesgo (mujeres y personas >30 años), lo cual permite inferir que una mayor expresión de esta citocina en la fase aguda podría significar un mayor riesgo de sufrir las formas crónicas de la infección (Tabla 6). Así mismo, la citocina MIP-1 se encontró significativamente aumentada en mujeres y personas \leq 30 años, y la IL-10 estuvo aumentada en todos los grupos de estudio (Tabla 6); lo anterior recalca la importancia de esta citocina en la fase aguda, especialmente en la fase post-virémica (después de 6 días de inicio de síntomas).

Por otro lado, la proteína MBL se encontró disminuida, aunque no significativamente, en los pacientes con chikungunya en la fase aguda (Tabla 6). Estos resultados también llaman la atención pues en Ross River, otro alfavirus muy relacionado con CHIKV, la proteína MBL ha sido asociada con la fisiopatología de

la enfermedad en la fase aguda (23); sin embargo, dicha citocina no ha sido investigada en cuanto a su implicación en la infección por chikungunya, por lo que se requieren estudios que aborden el papel de esta molécula en la enfermedad, especialmente en la fase virémica.

En nuestro estudio se investigaron los niveles serológicos y el rol de los mediadores de la inmunidad innata y adaptativa en cada una de las fases de evolución de la enfermedad; los resultados obtenidos demostraron un aumento de las citocinas IL-8, MIP-1, MBL, IL-10 e IFN- γ en la fase aguda, y de IL-6 y TNF- α en la fase crónica de la enfermedad, con diferencias significativas para MIP-1, IL-10 e IL-6 (Tabla 7). Resultados similares a los encontrados en nuestro estudio para TNF- α fueron reportados por Kelvin et al. (90) en Italia, al investigar 50 pacientes con chikungunya y encontrarla aumentada 6 y 12 meses después del inicio de la enfermedad (fase crónica); así mismo, y contrariamente a nuestros hallazgos, encontraron las citocinas IFN- γ e IL-10 más elevadas en la fase crónica (12 meses después del inicio de la enfermedad), y la IL-6 significativamente más alta en la fase aguda de la enfermedad.

Según el sexo, en nuestro estudio las pacientes de sexo femenino presentaron aumentos significativos en los niveles de las citocinas IL-8, MIP-1 e IL-10 en la fase aguda y de IL-6 en la fase crónica de la enfermedad, siguiendo el patrón descrito anteriormente para el total de pacientes (Tabla 7). Según el grupo de edad, en los pacientes >30 años se observaron aumentos significativos de IL-10 en la fase aguda y de IL-6 en la fase crónica, y en los pacientes \leq 30 años niveles aumentados de MIP-1 en la fase aguda (Tabla 7). El hecho de que también se presenten diferencias significativas de IL-10 e IL-6 en los grupos de riesgo descritos para la persistencia de síntomas articulares podría llevar a inferir que el aumento de IL-10 en la fase aguda podría constituir un factor de riesgo para la persistencia de la enfermedad, y que el aumento de la IL-6 en la fase crónica indicaría una asociación de esta citocina con la persistencia de la enfermedad. También demostramos en nuestro estudio incrementos significativos de la citocina MIP-1 en todos los grupos de estudio con y sin persistencia de la enfermedad en la fase aguda, lo que resalta la importancia de esta citocina en la respuesta inmune en la fase aguda de la enfermedad.

Los niveles de todas las citocinas investigadas en este estudio fueron más elevados en pacientes sin persistencia de la sintomatología articular tanto en la fase aguda como en la fase crónica de la enfermedad; estos resultados sugieren que una mayor respuesta inmune, tanto en la fase aguda como en la fase crónica, puede influir en un menor riesgo para desarrollar la persistencia. Solamente se observaron incrementos significativos de la citocina IL-6 en la fase aguda de los pacientes sin persistencia de síntomas articulares y en la fase crónica de los pacientes con persistencia. También encontramos niveles significativamente altos de la citocina MIP-1 en la fase aguda de pacientes con y sin persistencia de la patología articular, así como de la IL-10 en los pacientes con persistencia de la sintomatología articular en la fase aguda de la enfermedad (Tabla 8).

Chow et al. (22) evaluaron los niveles séricos de las citocinas en pacientes con persistencia de la enfermedad desde la fase aguda hasta 3 meses después de la misma (fase crónica), encontrando niveles de IL-6 significativamente más elevados en la fase crónica de pacientes con persistencia de la sintomatología articular; basado en estos resultados los investigadores sugirieron una asociación de la IL-6 con la artralgia persistente; sin embargo, no hacen comparación entre los grupos de pacientes con persistencia en las fases aguda y crónica de la enfermedad. Aun cuando en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas entre pacientes con persistencia y sin persistencia de la sintomatología articular en la fase crónica, los resultados corroboran la posible asociación de esta citocina en la persistencia de la enfermedad.

Chaaithanya et al. (31) reportaron, que 10 meses después de la fase aguda de la enfermedad, los pacientes con persistencia de la enfermedad tuvieron niveles significativamente más altos de IL-6 los cuales descendían en los pacientes con recuperación total de la enfermedad, lo cual concuerda con lo observado en nuestro estudio. Estos niveles significativamente altos de la citocina IL-6 en los pacientes con persistencia de los síntomas articulares en la fase crónica sugiere una asociación de esta citocina con la artritis crónica en chikungunya, aunque también encontraron el mismo patrón en los niveles de IL-8 y MIP-1, lo cual no concuerda con los resultados obtenidos en nuestro estudio. Kelvin et al. (90) también

encontraron niveles más altos de IL-6 en la fase crónica (6 meses), así como una asociación de esta citocina con los niveles altos de anticuerpos IgG en algunos pacientes, lo que sugiere una posible mediación de la IL-6 en la persistencia con respuesta inmune activa.

Por otro lado. Reddy et al. (34) en India, reportaron resultados contradictorios con los nuestros en 4 pacientes con persistencia de la enfermedad 1, 2, 4 y 12 semanas después del inicio de síntomas, en quienes encontraron niveles altos de IL-6 en la fase aguda los cuales retornaron a niveles similares a los del grupo control en la fase crónica de la enfermedad.

Similar a nuestro estudio, Kelvin et al. (90) encontraron diferencias significativas para IL-10, siendo más elevada en pacientes con persistencia en fase la aguda; mientras que Reddy et al. (34) encontraron niveles de esta citocina muy similares a los del grupo control en todos los momentos de estudio, resultados que son diferentes a los encontrados en nuestro estudio, donde observamos niveles más elevados en fase aguda.

En lo que respecta a la citocina IFN, se ha demostrado que la ausencia o disminución de los niveles serológicos de esta citocina está implicado con la persistencia de la enfermedad en otras infecciones por alfavirus debido a las fallas del sistema inmunológico para eliminar el virus; igualmente, algunos alfavirus producen supresión de la síntesis de interferones para lograr su replicación (30,91). Reddy et al. (34) encontraron esta citocina más elevada en pacientes con persistencia de la enfermedad en la fase aguda, pero con niveles más bajos en la fase crónica, aunque sin diferencias significativas, lo que podría reafirmar la hipótesis anterior. En nuestro estudio encontramos IFN- γ con niveles más bajos en pacientes con persistencia de la enfermedad en las fases aguda y crónica, sin embargo, las diferencias encontradas no fueron significativas.

Los hallazgos descritos en nuestro estudio son relevantes, pues sugieren la posibilidad de que una respuesta más fuerte de IL-6 en la fase aguda sea protectora para evitar la persistencia de la enfermedad, e igualmente reafirma la asociación de esta citocina con la presentación de la artralgia y la artritis prolongadas, tal como lo

han descrito varios estudios (22,31,32,90), además de haber sido relacionada con la artritis autoinmune (31,32). En este sentido, sería importante realizar más estudios enfocados en la IL-6 para la búsqueda de tratamientos específicos, pues en los pacientes con artritis reumatoidea se ha encontrado que la neutralización de esta citocina conlleva a la mejoría clínica de los pacientes, por lo cual el bloqueo de esta molécula podría ser un buen blanco terapéutico en el caso de artritis crónica por chikungunya (31). Los hallazgos de nuestro estudio relacionados con la citocina MIP-1 nos demuestra la importancia de esta citocina en la respuesta inmunológica que ocurre en la fase aguda. Mientras que en lo que respecta a la IL-10, nuestros hallazgos sugieren que un incremento de la respuesta antiinflamatoria mediada por esta citocina en la fase aguda podría convertirse en un factor de riesgo para el desarrollo de la persistencia de los síntomas articulares en fase crónica.

Lo anterior reafirma lo encontrado en el análisis por grupos, en el cual se observaron diferencias significativas de los niveles serológicos de las citocinas IL-6 e IL-10 en pacientes de los grupos de riesgo con persistencia (mujeres y personas >30 años), quienes tuvieron niveles más altos de IL-6 en la fase crónica y de IL-10 en la fase aguda de la enfermedad (Tabla 9). Estos resultados podrían sugerir un aumento del riesgo en estos grupos por acción de la respuesta inmune. Cabe también destacar los resultados de la citocina MIP-1, pues se encontraron niveles séricos significativamente más elevados en los pacientes de los grupos sin riesgo sin persistencia (hombres y personas ≤30 años) en la fase crónica (Tabla 9), lo que podría sugerir que niveles más altos de esta citocina se relacionan con menor riesgo para el desarrollo de la persistencia.

Respecto al rol de las citocinas estudiadas en la severidad de la enfermedad, se encontraron los niveles séricos elevados de todos los mediadores inmunológicos estudiados en la fase aguda en los participantes sin dolor o con dolor leve (Tabla 10) y sin discapacidad o con discapacidad leve (Tabla 11), exceptuando IL-10, que se encontró más elevada en pacientes con discapacidad moderada a severa. En el caso de la presencia de artritis/artralgia, encontramos niveles de IL-8, TNF- α , MBL, IL-6 e IFN- γ más elevados en los pacientes con artralgia, y MIP-1 e IL-10 más elevados en los pacientes con artritis/artralgias (Tabla 12). Encontramos diferencias

significativas solamente de la citocina TNF- α en el total de pacientes sin discapacidad o con discapacidad leve y en las mujeres con este mismo grado de discapacidad y con artralgia, sin embargo, estos resultados no permiten inferir acerca del rol de alguna citocina en la severidad, por lo que se requieren más estudios en este sentido.

Kelvin et al. (90) estudiaron la asociación de las citocinas con la severidad de la enfermedad, definida similar a nuestro estudio, como la presencia de artralgia, mialgia, mono u oligoartritis, poliartritis simétrica, poliartritis asimétrica, tenosinovitis o fibromialgia. En dicho estudio encontraron asociación de otras citocinas no contempladas en este estudio (CXCL9 y CXCL10) con la severidad de la enfermedad, las cuales son quimioquinas producidas por la inducción de IFN- γ (90). Estos resultados, contrarios a los observados en nuestro estudio, pueden deberse al momento en que se realizó la medición de las citocinas para determinar su asociación con la severidad de la enfermedad, puesto que solamente analizaron la fase crónica (comprendida en dicho estudio en 6 y 12 meses); o a la clasificación de la severidad, puesto que evaluaron más parámetros que los estudiados en nuestro estudio y se realizaron basados en la presencia o ausencia de uno o más de los síntomas, sin especificar la intensidad de los mismos (90).

Ng et al. (29) y Lohachanakul et al. (32) asociaron IL-6 con severidad de la enfermedad, y Chow et al. (22) encontraron que los pacientes que presentaban severidad eran aquellos que presentaron una viremia alta la cual se correlacionó con niveles significativamente altos de la citocina IL-6, con los siguientes criterios de severidad: temperatura $>38,5^{\circ}\text{C}$, pulso >100 latidos por minuto, y un conteo de plaquetas $<100.000 \times \text{mm}^3$ (22,29,32). Estos resultados no concuerdan con los de nuestro estudio, pues no encontramos diferencias significativas en los niveles de esta citocina para ninguna de las variables de severidad contempladas, y esto puede deberse a que la definición de severidad utilizada en dichos estudios fue totalmente diferente a la empleada en nuestro estudio, donde contemplamos parámetros más generales para definir la severidad de la infección.

Aunque la proteína MBL ha sido implicada en la persistencia y la severidad de la infección por el alfavirus Ross River (23), en nuestro estudio no encontramos una asociación de esta proteína con la fisiopatología de chikungunya, sin embargo, se requieren de más estudios para determinar si existe o no dicha asociación.

Limitaciones

- Los resultados obtenidos no permiten hacer inferencia a la población general, debido al tamaño de muestra y a la recolección de muestras no probabilística, por lo que las conclusiones solo se pueden aceptar para el grupo de pacientes estudiados y no para todas las personas con infección por chikungunya

CONCLUSIONES

Los hallazgos del presente estudio nos permiten plantear las siguientes conclusiones

- La fiebre de chikungunya afecta considerablemente la calidad de vida de las personas debido fundamentalmente a la persistencia de los síntomas articulares, en aproximadamente la mitad de las personas que presentan la infección, siendo más alto el riesgo para las mujeres y las personas >30 años de edad.
- En este estudio no hubo correspondencia entre la frecuencia elevada de pacientes con dolor moderado a severo y el grado de discapacidad moderada a severa cuya frecuencia fue de 14,3%, posiblemente porque la mayoría de los pacientes padecieron de artralgia sin inflamación (artritis).
- Las articulaciones distales - muñecas, falanges manos, rodillas y tobillos – fueron las más afectadas durante la fase aguda y crónica de la infección por chikungunya, aunque con menor número de articulaciones afectadas en la fase crónica.
- En la fase aguda de la infección se evidencia una respuesta inmunológica primaria de tipo Th1 mediada principalmente por las citocinas IL-8 y MIP-1, la cual es seguida después de la fase virémica (>6 días) por una respuesta tipo Th2 mediada principalmente por la citocina IL-10.
- La persistencia del compromiso osteomuscular probablemente estuvo mediada por una respuesta proinflamatoria, principalmente asociada a la citocina IL-6, la cual se encontró aumentada en la fase crónica en los casos con persistencia de la enfermedad.
- Una producción elevada de las citocinas IL-6 y MIP-1 en la fase aguda de la enfermedad posiblemente tuvo un efecto protector contra la persistencia de la sintomatología articular en la fase crónica, mientras que niveles elevados de la citocina IL-10 en la fase aguda posiblemente podrían conducir a persistencia de la patología articular: todo lo anterior sugiere una posible desregulación de la respuesta inmune, con predominio de una respuesta

antiinflamatoria en la fase aguda, la cual puede promover una incompleta eliminación del virus.

- La mayor frecuencia de la persistencia de síntomas osteomusculares en las mujeres y en las personas >30 años de edad, pudo ser debida a la acción de la respuesta inmune tanto en la fase aguda como en la crónica.
- Las citocinas MIP-1 e IL-10 podrían estar implicadas en la severidad de los síntomas en la fase aguda de la enfermedad, especialmente la ocurrencia de mayor discapacidad y dolor con inflamación articular, mientras que una mayor producción de TNF- α en la fase aguda podría tener actividad protectora contra la discapacidad moderada o severa.
- En el caso de la proteína MBL, no obtuvimos evidencias sobre el rol de esta en la fisiopatología de la enfermedad, por lo que se recomienda realizar más estudios de su papel en la infección por el CHIKV.
- Se recomienda investigar más sobre la respuesta inmune en la infección por chikungunya, especialmente el rol de las citocinas IL-6, IL-10 y MIP-1, que fueron las citocinas más implicadas en las fases aguda y crónica y en la persistencia de los síntomas articulares, y de algunas otras citocinas como TGF- β , incorporando una muestra de participantes de mayor tamaño.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weitzel A, Rega PP, Bork CE. Chikungunya virus: An emerging condition in the industrialized world: J Am Acad Physician Assist. enero de 2012;25(1):E1-5.
2. Restrepo Jaramillo BN. Infección por virus del Chikungunya. Rev CES Med. 2014;28(2):313-23.
3. Cinti S. Chikungunya Fever An Emerging Infection. Infect Dis Clin Pract. 2009;17(1):6-11.
4. Horcada ML, Díaz-Calderón C, Garrido L. Fiebre chikungunya. Manifestaciones reumáticas de una infección emergente en Europa. Reumatol Clínica. mayo de 2015;11(3):161-4.
5. Instituto Nacional de Salud. 2015 Boletín epidemiológico semana 52.pdf [Internet]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2015%20Boletin%20epidemiologico%20Semana%2052.pdf>
6. 2016 Boletín epidemiológico semana 52 -.pdf [Internet]. [citado 29 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiolgico/2016%20Bolet%20ADn%20epidemiol%20B3gico%20semana%2052%20-.pdf>
7. Instituto Nacional de Salud. 2017 Boletín epidemiológico semana 52.pdf [Internet]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2017%20Bolet%20ADn%20epidemiol%20B3gico%20semana%2052.pdf>
8. Instituto Nacional de Salud. 2018 Boletín epidemiológico semana 33.pdf [Internet]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2018%20Bolet%20ADn%20epidemiol%20B3gico%20semana%2033.pdf>
9. Cardona-Ospina JA, Villamil-Gómez WE, Jimenez-Canizales CE, Castañeda-Hernández DM, Rodríguez-Morales AJ. Estimating the burden of disease and the economic cost attributable to chikungunya, Colombia, 2014. Trans R Soc Trop Med Hyg. diciembre de 2015;109(12):793-802.
10. Chia PY, Mah-Lee M, Hann Chu J. Chikungunya fever: A review of a re-emerging mosquito-borne infectious disease and the current status. Curr Res Technol Educ Top Appl Microbiol Microb Biotechnol. 2010;1.
11. Instituto Nacional de Salud. Anexo 4 Lineamientos para el manejo clínico de pacientes CHIKV 2014.pdf [Internet]. [citado 27 de marzo de 2016]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/A>

12. Simon F, Parola P, Grandadam M, Fourcade S, Oliver M, Brouqui P, et al. Chikungunya Infection: An Emerging Rheumatism Among Travelers Returned From Indian Ocean Islands. Report of 47 Cases. *Medicine (Baltimore)*. mayo de 2007;86(3):123-37.
13. Taubitz W, Cramer JP, Kapaun A, Pfeffer M, Drosten C, Dobler G, et al. Chikungunya Fever in Travelers: Clinical Presentation and Course. *Clin Infect Dis*. 1 de julio de 2007;45(1):e1-4.
14. Brighton SW, Prozesky OW, de la Harpe AL. Chikungunya virus infection. A retrospective study of 107 cases. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk*. 26 de febrero de 1983;63(9):313-5.
15. Dupuis-Maguiraga L, Noret M, Brun S, Le Grand R, Gras G, Roques P. Chikungunya Disease: Infection-Associated Markers from the Acute to the Chronic Phase of Arbovirus-Induced Arthralgia. Singh SK, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 27 de marzo de 2012;6(3):e1446.
16. Chirathaworn C, Poovorawan Y, Lertmaharit S, Wuttirattanakowit N. Cytokine levels in patients with chikungunya virus infection. *Asian Pac J Trop Med*. agosto de 2013;6(8):631-4.
17. Her Z, Malleret B, Chan M, Ong EKS, Wong SC, Kwek DJC, et al. Active Infection of Human Blood Monocytes by Chikungunya Virus Triggers an Innate Immune Response. *J Immunol*. 15 de mayo de 2010;184(10):5903-13.
18. Kumar S, Jaffar-Bandjee M-C, Giry C, Connen de Kerillis L, Merits A, Gasque P, et al. Mouse macrophage innate immune response to Chikungunya virus infection. *Virology*. 2012;9:313.
19. Selvamani SP, Mishra R, Singh SK. Chikungunya Virus Exploits miR-146a to Regulate NF- κ B Pathway in Human Synovial Fibroblasts. Ng LF, editor. *PLoS ONE*. 1 de agosto de 2014;9(8):e103624.
20. Hawman DW, Stoermer KA, Montgomery SA, Pal P, Oko L, Diamond MS, et al. Chronic Joint Disease Caused by Persistent Chikungunya Virus Infection Is Controlled by the Adaptive Immune Response. *J Virol*. 15 de diciembre de 2013;87(24):13878-88.
21. Caglioti C, Lalle E, Castilletti C, Carletti F, Capobianchi MR, Bordin L. Chikungunya virus infection: an overview. *New Microbiol*. julio de 2013;36(3):211-27.
22. Chow A, Her Z, Ong EKS, Chen J -m., Dimatatac F, Kwek DJC, et al. Persistent Arthralgia Induced by Chikungunya Virus Infection is Associated with

- Interleukin-6 and Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor. *J Infect Dis.* 15 de enero de 2011;203(2):149-57.
23. Gunn BM, Morrison TE, Whitmore AC, Blevins LK, Hueston L, Fraser RJ, et al. Mannose Binding Lectin Is Required for Alphavirus-Induced Arthritis/Myositis. Diamond MS, editor. *PLoS Pathog.* 22 de marzo de 2012;8(3):e1002586.
 24. Morrison TE, Fraser RJ, Smith PN, Mahalingam S, Heise MT. Complement Contributes to Inflammatory Tissue Destruction in a Mouse Model of Ross River Virus-Induced Disease. *J Virol.* 15 de mayo de 2007;81(10):5132-43.
 25. Assunção-Miranda I, Cruz-Oliveira C, Da Poian AT. Molecular Mechanisms Involved in the Pathogenesis of Alphavirus-Induced Arthritis. *BioMed Res Int.* 2013;2013:1-11.
 26. Morrison TE, Simmons JD, Heise MT. Complement Receptor 3 Promotes Severe Ross River Virus-Induced Disease. *J Virol.* 15 de noviembre de 2008;82(22):11263-72.
 27. Thanapati S, Ganu MA, Tripathy AS. Differential inhibitory and activating NK cell receptor levels and NK/NKT-like cell functionality in chronic and recovered stages of chikungunya. Roques P, editor. *PLOS ONE.* 28 de noviembre de 2017;12(11):e0188342.
 28. Soumahoro M-K, Gérardin P, Boëlle P-Y, Perrau J, Fianu A, Pouchot J, et al. Impact of Chikungunya Virus Infection on Health Status and Quality of Life: A Retrospective Cohort Study. Klein R, editor. *PLoS ONE.* 11 de noviembre de 2009;4(11):e7800.
 29. Ng LFP, Chow A, Sun Y-J, Kwek DJC, Lim P-L, Dimatatac F, et al. IL-1 β , IL-6, and RANTES as Biomarkers of Chikungunya Severity. Unutmaz D, editor. *PLoS ONE.* 21 de enero de 2009;4(1):e4261.
 30. Wauquier N, Becquart P, Nkoghe D, Padilla C, Ndjoi-Mbiguino A, Leroy EM. The Acute Phase of Chikungunya Virus Infection in Humans Is Associated With Strong Innate Immunity and T CD8 Cell Activation. *J Infect Dis.* 1 de julio de 2011;204(1):115-23.
 31. Chaaithanya IK, Muruganandam N, Sundaram SG, Kawalekar O, Sugunan AP, Manimunda SP, et al. Role of Proinflammatory Cytokines and Chemokines in Chronic Arthropathy in CHIKV Infection. *Viral Immunol.* agosto de 2011;24(4):265-71.
 32. Lohachanakul J, Phuklia W, Thannagith M, Thonsakulprasert T, Ubol S. High concentrations of circulating interleukin-6 and monocyte chemotactic protein-1 with low concentrations of interleukin-8 were associated with severe chikungunya fever during the 2009-2010 outbreak in Thailand. *Microbiol Immunol.* febrero de 2012;56(2):134-8.

33. Simarmata D, Ng DCE, Kam Y-W, Lee B, Sum MSH, Her Z, et al. Early clearance of Chikungunya virus in children is associated with a strong innate immune response. *Sci Rep*. 16 de mayo de 2016;6:26097.
34. Reddy V, Mani RS, Desai A, Ravi V. Correlation of plasma viral loads and presence of Chikungunya IgM antibodies with cytokine/chemokine levels during acute Chikungunya virus infection: Cytokine/Chemokine Levels in Chikungunya Virus Infection. *J Med Virol*. agosto de 2014;86(8):1393-401.
35. Ramful D, Carbonnier M, Pasquet M, Bouhmani B, Ghazouani J, Noormahomed T, et al. Mother-to-Child Transmission of Chikungunya Virus Infection: *Pediatr Infect Dis J*. septiembre de 2007;26(9):811-5.
36. Gérardin P, Barau G, Michault A, Bintner M, Randrianaivo H, Choker G, et al. Multidisciplinary Prospective Study of Mother-to-Child Chikungunya Virus Infections on the Island of La Réunion. Chretien J-P, editor. *PLoS Med*. 18 de marzo de 2008;5(3):e60.
37. Organización Panamericana de la Salud. Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus Chikungunya en las Américas. 2011.
38. Staples JE, Fischer M. Chikungunya Virus in the Americas — What a Vectorborne Pathogen Can Do. *N Engl J Med*. 4 de septiembre de 2014;371(10):887-9.
39. Instituto Nacional de Salud. Lineamientos de la vigilancia en salud pública, entomológica y de laboratorio ante la introducción del virus Chikungunya . [Internet]. 2014. Disponible en: <http://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/Anexo%203%20Lineamientos%20de%20Vigilancia%20CHIKV%202014.pdf>
40. Soto Cruz MI. Las citocinas en la hematopoyesis y el sistema inmunológico. mecanismos celulares y moleculares. [Internet]. Plaza y Valdés, S.A. de C.V.; 2000 [citado 24 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://public.eblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=3217608>
41. Baggiolini M, Clark-Lewis I. Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine. *FEBS Lett*. 27 de julio de 1992;307(1):97-101.
42. Russo RC, Garcia CC, Teixeira MM, Amaral FA. The CXCL8/IL-8 chemokine family and its receptors in inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. mayo de 2014;10(5):593-619.
43. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, Baker DL, Baker A. Inmunología celular y molecular. 2015.
44. Bazzoni F, Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med*. 27 de junio de 1996;334(26):1717-25.

45. Maurer M, von Stebut E. Macrophage inflammatory protein-1. *Int J Biochem Cell Biol.* octubre de 2004;36(10):1882-6.
46. Menten P, Wuyts A, Van Damme J. Macrophage inflammatory protein-1. *Cytokine Growth Factor Rev.* diciembre de 2002;13(6):455-81.
47. Bozza FA, Cruz OG, Zagne SM, Azeredo EL, Nogueira RM, Assis EF, et al. Multiplex cytokine profile from dengue patients: MIP-1beta and IFN-gamma as predictive factors for severity. *BMC Infect Dis [Internet].* diciembre de 2008 [citado 30 de julio de 2018];8(1). Disponible en: <http://bmcinfectedis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-8-86>
48. Saavedra Ramírez PG, Vásquez Duque GM, González Naranjo LA. Interleucina-6: ¿amiga o enemiga? Bases para comprender su utilidad como objetivo terapéutico. *Iatreia.* 2011;24(2).
49. Oliveira CMB de, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R. Citocinas y dolor. *Rev Bras Anesthesiol.* abril de 2011;61(2):260-5.
50. Moreno OM, González CI, Saaibi DL, Otero W, Badillo R, Martín J, et al. Polimorfismos de la región promotora del gen de la IL-10 y artritis reumatoide en una población colombiana. *Biomédica.* 2007;27(1):56-65.
51. Roques P, Gras G. Chikungunya Fever: Focus on Peripheral Markers of Pathogenesis. *J Infect Dis.* 15 de enero de 2011;203(2):141-3.
52. Alcaldía de Medellín | Medellín | Acerca de la Ciudad | Enlaces | Datos generales de la ciudad [Internet]. [citado 26 de julio de 2016]. Disponible en: <https://www.medellin.gov.co/irj/portal/nmedellin?NavigationTarget=navurl://6488ef50a6787e1fdb4e42e62a46a67>
53. Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia. Eventos de interés en salud pública por subregiones y municipios. Antioquia 2007-2017.
54. Instituto Nacional de Salud. Vigilancia rutinaria municipal por evento PE VII-2018.
55. Nuestro Municipio Apartadó [Internet]. [citado 26 de julio de 2016]. Disponible en: http://www.apartado-antioquia.gov.co/informacion_general.shtml
56. Sitio oficial de la Alcaldía Municipal de Ibagué - Por Ibagué con todo el Corazón [Internet]. [citado 26 de julio de 2016]. Disponible en: <http://www.alcaldiadeibague.gov.co/portal/seccion/contenido/index.php?type=3&cnt=53>
57. Secretaría de Salud del Tolima. Boletín epidemiológico semanal Tolima 2018 semana 33 [Internet]. Disponible en: https://saludtolima-my.sharepoint.com/personal/info_saludtolima_gov_co/Documents/Forms/All.aspx?slid=f22f8a9e-c049-0000-13bd-

c0809db1ac1d&FolderCTID=0x0120009D44D3843E336E4E864AAE673BC9A7AD&id=%2Fpersonal%2Finfo_saludtolima_gov_co%2FDocuments%2FPublic%2FBoletines%20y%20Circulares%2FBolet%C3%ADn%20SIVIGILA%20Tolima%2FSIVIGILA%20Tolima%202018%2FBoletin%20epidemiologico%20a%20semana%2033%20de%202018%2Epdf&parent=%2Fpersonal%2Finfo_saludtolima_gov_co%2FDocuments%2FPublic%2FBoletines%20y%20Circulares%2FBolet%C3%ADn%20SIVIGILA%20Tolima%2FSIVIGILA%20Tolima%202018

58. Secretaría de Salud del Tolima. Boletín epidemiológico semanal Tolima 2017 semana 50 [Internet]. Disponible en: https://saludtolima-my.sharepoint.com/personal/info_saludtolima_gov_co/Documents/Forms/All.aspx?slrid=4e308a9e-004f-0000-13bd-c8fcfa566ed0&FolderCTID=0x0120009D44D3843E336E4E864AAE673BC9A7AD&id=%2Fpersonal%2Finfo_saludtolima_gov_co%2FDocuments%2FPublic%2FBoletines%20y%20Circulares%2FBolet%C3%ADn%20SIVIGILA%20Tolima%2FSIVIGILA%20Tolima%202017%2FBoletin%20a%20asemana%2050%20de%202017%2Epdf&parent=%2Fpersonal%2Finfo_saludtolima_gov_co%2FDocuments%2FPublic%2FBoletines%20y%20Circulares%2FBolet%C3%ADn%20SIVIGILA%20Tolima%2FSIVIGILA%20Tolima%202017
59. Secretaría de Salud del Tolima. Boletín epidemiológico semanal Tolima 2016 semana 50 [Internet]. Disponible en: https://saludtolima-my.sharepoint.com/personal/info_saludtolima_gov_co/Documents/Forms/All.aspx?slrid=68308a9e-a023-0000-0cea-df167c24d009&FolderCTID=0x0120009D44D3843E336E4E864AAE673BC9A7AD&id=%2Fpersonal%2Finfo_saludtolima_gov_co%2FDocuments%2FPublic%2FBoletines%20y%20Circulares%2FBolet%C3%ADn%20SIVIGILA%20Tolima%2FSIVIGILA%20Tolima%202016%2FBOLETIN%20SEMANA%2050%2Epdf&parent=%2Fpersonal%2Finfo_saludtolima_gov_co%2FDocuments%2FPublic%2FBoletines%20y%20Circulares%2FBolet%C3%ADn%20SIVIGILA%20Tolima%2FSIVIGILA%20Tolima%202016
60. Bhopal R. Glossary of terms relating to ethnicity and race: for reflection and debate. J Epidemiol Community Health. 1 de junio de 2004;58(6):441-5.
61. Alvarez E, Gómez S, Muñoz I, Navarrete E, Riveros ME, Rueda L, et al. Definición y desarrollo del concepto de Ocupación: ensayo sobre la experiencia de construcción teórica desde una identidad local. Rev Chil Ter Ocupacional. 2007;7:76-82.
62. Organización Mundial de la Salud. Guidance on regulations for the Transport of Infectious Substances 2015-2016. 2015.
63. Organización Mundial de la Salud. Manual de bioseguridad en el laboratorio. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2005.
64. Center for Disease Control and Prevention CDC. Real time RT-PCR for detection of chikungunya virus. 2014.

65. Staikowsky F, Le ROUX K, Schuffenecker I, Laurent P, Grivard P, Develay A, et al. Retrospective survey of Chikungunya disease in Réunion Island hospital staff. *Epidemiol Infect* [Internet]. febrero de 2008 [citado 25 de agosto de 2018];136(02). Disponible en: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0950268807008424
66. Lakshmi V, Neeraja M, Subbalaxmi MVS, Parida MM, Dash PK, Santhosh SR, et al. Clinical Features and Molecular Diagnosis of Chikungunya Fever from South India. *Clin Infect Dis*. mayo de 2008;46(9):1436-42.
67. Nkoghe D, Kassa RF, Caron M, Grard G, Mombo I, Bikié B, et al. Clinical Forms of Chikungunya in Gabon, 2010. Bausch DG, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 14 de febrero de 2012;6(2):e1517.
68. Thiberville S-D, Boisson V, Gaudart J, Simon F, Flahault A, de Lamballerie X. Chikungunya Fever: A Clinical and Virological Investigation of Outpatients on Reunion Island, South-West Indian Ocean. Tesh RB, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 17 de enero de 2013;7(1):e2004.
69. Garay-Morán C, Román-Pedroza JF, López-Martínez I, Rodríguez-Martínez JC, Ruiz-Matus C, Kuri-Morales P, et al. Caracterización clínica y epidemiológica de fiebre chikungunya en México. *Rev Panam Salud Pública*. 2017;41(58).
70. Zingman M, Then Paulino A, Peguero Payano M. Clinical manifestations of chikungunya among university professors and staff in Santo Domingo, the Dominican Republic. 2017;41(64).
71. Mattar S, Miranda J, Pinzon H, Tique V, Bolanos A, Aponte J, et al. Outbreak of Chikungunya virus in the north Caribbean area of Colombia: clinical presentation and phylogenetic analysis. *J Infect Dev Ctries*. 29 de octubre de 2015;9(10):1126.
72. Jaller Raad J, Sánchez Rincones W, Santrich Martínez A, Sierra Hernández A, Fonseca Estrada Y, Parody A, et al. Caracterización clínica de sujetos infectados con virus chikungunya, en una población del Caribe colombiano. *Rev Colomb Reumatol*. julio de 2016;23(3):170-6.
73. Kumar R, Sharma M, Jain S, Yadav S, Singhal A. Cutaneous manifestations of chikungunya fever: Observations from an outbreak at a Tertiary Care Hospital in Southeast Rajasthan, India. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8(5):336.
74. Inamadar AC, Palit A, Sampagavi VV, Raghunath S, Deshmukh NS. Cutaneous manifestations of chikungunya fever: observations made during a recent outbreak in south India. *Int J Dermatol*. febrero de 2008;47(2):154-9.
75. Chang AY, Encinales L, Porras A, Pacheco N, Reid SP, Martins KAO, et al. Frequency of Chronic Joint Pain Following Chikungunya Virus Infection: A Colombian Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. abril de 2018;70(4):578-84.

76. Rodriguez-Morales AJ, Villamil-Gomez W, Merlano-Espinosa M, Simone-Kleber L. Post-chikungunya chronic arthralgia: a first retrospective follow-up study of 39 cases in Colombia. *Clin Rheumatol*. marzo de 2016;35(3):831-2.
77. Rodriguez-Morales AJ, Gil-Restrepo AF, Ramírez-Jaramillo V, Montoya-Arias CP, Acevedo-Mendoza WF, Bedoya-Arias JE, et al. Post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism: results from a retrospective follow-up study of 283 adult and child cases in La Virginia, Risaralda, Colombia. *F1000Research*. 4 de abril de 2016;5:360.
78. Rodríguez-Morales AJ, Calvache-Benavides CE, Giraldo-Gómez J, Hurtado-Hurtado N, Yepes-Echeverri MC, García-Loaiza CJ, et al. Post-chikungunya chronic arthralgia: Results from a retrospective follow-up study of 131 cases in Tolima, Colombia. *Travel Med Infect Dis*. enero de 2016;14(1):58-9.
79. Consuegra-Rodríguez MP, Hidalgo-Zambrano DM, Vásquez-Serna H, Jimenez-Canizales CE, Parra-Valencia E, Rodriguez-Morales AJ. Post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism: Follow-up of cases after 1 year of infection in Tolima, Colombia. *Travel Med Infect Dis*. enero de 2018;21:62-8.
80. Borgherini G, Poubeau P, Jossaume A, Goux A, Cotte L, Michault A, et al. Persistent Arthralgia Associated with Chikungunya Virus: A Study of 88 Adult Patients on Reunion Island. *Clin Infect Dis*. 15 de agosto de 2008;47(4):469-75.
81. Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, Renault P, Moscetti F, Ledrans M, et al. Post-Epidemic Chikungunya Disease on Reunion Island: Course of Rheumatic Manifestations and Associated Factors over a 15-Month Period. La Beaud AD, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 10 de marzo de 2009;3(3):e389.
82. Kularatne SAM, Weerasinghe SC, Gihan C, Wickramasinghe S, Dharmarathne S, Abeyrathna A, et al. Epidemiology, Clinical Manifestations, and Long-Term Outcomes of a Major Outbreak of Chikungunya in a Hamlet in Sri Lanka, in 2007: A Longitudinal Cohort Study. *J Trop Med*. 2012;2012:1-6.
83. Schilte C, Staikowsky F, Staikovsky F, Couderc T, Madec Y, Carpentier F, et al. Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(3):e2137.
84. Marimoutou C, Ferraro J, Javelle E, Deparis X, Simon F. Chikungunya infection: self-reported rheumatic morbidity and impaired quality of life persist 6 years later. *Clin Microbiol Infect*. julio de 2015;21(7):688-93.
85. Chopra A, Anuradha V, Ghorpade R, Saluja M. Acute Chikungunya and persistent musculoskeletal pain following the 2006 Indian epidemic: a 2-year prospective rural community study. *Epidemiol Infect*. mayo de 2012;140(05):842-50.

86. Rahim AA, Thekkekara RJ, Bina T, Paul BJ. Disability with Persistent Pain Following an Epidemic of Chikungunya in Rural South India. *J Rheumatol*. febrero de 2016;43(2):440-4.
87. Javelle E, Ribera A, Degasne I, Gaüzère B-A, Marimoutou C, Simon F. Specific Management of Post-Chikungunya Rheumatic Disorders: A Retrospective Study of 159 Cases in Reunion Island from 2006-2012. Munoz-Zanzi C, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 11 de marzo de 2015;9(3):e0003603.
88. Couturier E, Guillemin F, Mura M, Leon L, Virion J-M, Letort M-J, et al. Impaired quality of life after chikungunya virus infection: a 2-year follow-up study. *Rheumatology*. 1 de julio de 2012;51(7):1315-22.
89. Bouquillard E, Fianu A, Bangil M, Charlette N, Ribéra A, Michault A, et al. Rheumatic manifestations associated with Chikungunya virus infection: A study of 307 patients with 32-month follow-up (RHUMATOCHIK study). *Joint Bone Spine*. marzo de 2018;85(2):207-10.
90. Kelvin AA, Banner D, Silvi G, Moro ML, Spataro N, Gaibani P, et al. Inflammatory Cytokine Expression Is Associated with Chikungunya Virus Resolution and Symptom Severity. Powers AM, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 16 de agosto de 2011;5(8):e1279.
91. Venugopalan A, Ghorpade RP, Chopra A. Cytokines in Acute Chikungunya. Homann D, editor. *PLoS ONE*. 24 de octubre de 2014;9(10):e111305.

ANEXOS
ANEXO 1 – FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FORMULARIO
“Dinámica clínica, inmunológica y viral de la enfermedad por chikungunya”
Estudio prospectivo

Fecha de ingreso: Día ____ Mes ____ Año ____

Institución de Salud: _____ **Historia clínica:** _____

A. INFORMACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA

Identificación: _____
Primer Apellido Segundo Apellido Nombre (s)

Municipio de residencia: _____ **Departamento:** _____

Área de procedencia: 1. ____ Urbano 2. ____ Rural
Barrio: _____ **Dirección:** _____ **Teléfono** _____

Fecha de nacimiento: Día: ____ Mes: ____ Año: ____ **Edad:** ____ (años)

Raza: 1. ____ Mestizo 2. ____ Afro descendiente 3. ____ Indígena 4. ____ Blanco 5. ____ Otra

Gestante: 1. ____ Sí 2. ____ No

Si responde Sí. Fecha de última menstruación: Día ____ Mes ____ Año ____ **Semanas de gestación:** _____

Estrato socioeconómico (según factura de servicios públicos): 1. ____ 2. ____ 3. ____ 4. ____ 5. ____ 6. ____

Tipo de seguridad social: 1. ____ Contributivo 2. ____ Subsidiado 3. ____ Excepción 4. ____ Especial 5. ____ No asegurado

Ocupación: 1. ____ Estudiante 2. ____ Ama de casa 3. ____ Administrativo 4. ____ Agricultor 5. ____ Comerciante
6. ____ Constructor u operarios 7. ____ Fuerza pública 8. ____ Profesional de la salud 9. ____ . Otra ____ ¿Cuál?

Nivel Educativo 1. ____ Analfabeta 2. ____ Primaria 3. ____ Secundaria 4. ____ Técnica 5. ____ Tecnológica 6. ____ Profesional 7. ____ Posgrado

B. ANTECEDENTES MÉDICOS PERSONALES

Antecedente de consumo de cigarrillo 1. ____ Sí 2. ____ No

Antecedentes de enfermedades crónicas: 1. ____ Ninguna 2. ____ Hipertensión Arterial 3. ____ Diabetes Mellitus
4. ____ Asma 5. ____ Cáncer 6. ____ Enfermedad cardíaca isquémica 7. ____ Hipotiroidismo 8. ____ Hipertiroidismo
9. ____ Otra ¿Cuál? (es) _____

Antecedentes de enfermedades Autoinmunes: 1. ____ Ninguna 2. ____ Artritis reumatoide 3. ____ Lupus 4. ____ Síndrome de Sjögren 5. ____ Espondiloartritis 6. ____ Otra ¿Cuál? (es) _____

Antecedentes de enfermedades osteomusculares: 1. ____ Ninguna 2. ____ Gota 3. ____ Artrosis 4. ____ Síndrome de túnel carpiano 5. ____ Tendinitis 6. ____ Bursitis 7. ____ Otra ¿Cuál? (es) _____

Antecedentes farmacológicos:

C. MANEJO DE SÍNTOMAS

Consultó por estos síntomas al inicio de la infección: 1. ☐ Si 2. ☐ No

Fecha de consulta: Día: Mes: Año:

Lugar donde consultó: 1. ☐ IPS 2. ☐ Médico particular. 3 ☐ Farmacia. 4. ☐ Otra. Cuál

Recibió Tratamiento: 1. ☐ Si 2. ☐ No. Días de tratamiento

Poner el nombre de la droga(s), dosis y vía de administración

Se automedicó: 1. Si ☐ 2. ☐ No. Días de tratamiento

Si se automedicó o consultó a la farmacia, poner el nombre de la droga(s) y la vía de administración:

Ha vuelto a consultar por persistencia o recaída de síntomas: 1. ☐ Si 2. No ☐

Fecha de consulta: Día: Mes: Año:

Lugar donde consultó: 1. ☐ IPS 2. ☐ Médico particular. 3 ☐ Farmacia. 4. ☐ Otra. Cuál

Recibió Tratamiento 1. ☐ Si 2. ☐ No. Días de tratamiento

Poner el nombre de la droga(s), dosis y vía de administración

Se automedicó por persistencia o recaída de síntomas: 1. Si ☐ 2. ☐ No.

Si se automedicó o consultó a la farmacia, poner el nombre de la droga(s) y la vía de administración:

Ha recibido terapias físicas o alternativas: 1. ☐ Si 2. No ☐ Días de tratamiento

Cuáles:

D. INFORMACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO

Fecha de inicio de síntomas generales: Día: ____ Mes: ____ Año: ____

Fecha toma de la muestra 1: Día: ____ Mes: ____ Año: ____

Fecha toma de la muestra 2: Día: ____ Mes: ____ Año: ____

Síntomas	Evolución 1			Evolución 2			Evolución 3			Observaciones
	Día	Mes	Año	Día	Mes	Año	Día	Mes	Año	
	SI	NO	SD	SI	NO	SD	SI	NO	SD	
GENERALES										
Fiebre										
Mialgias										
Artralgias										
Brote										
Astenia										
Adinamia										
Escalofrío										
Mareo										
Vértigo										
Dolor de espalda (región)										
PIEL										
Brote										
Prurito										
Descamación										
Hiperalgnesia										
CABEZA										
Cefalea										
Dolor retro-ocular										
Conjuntivitis										
RESPIRATORIOS										
Congestión nasal										
Dolor de garganta										
Tos										
Dificultad respiratoria										
GASTROINTESTINAL										
Anorexia										
Vómitos										
Dolor abdominal										
Diarrea										
HEMORRÁGICOS										
Epistaxis										
Hemorragia gingival										
Hematemesis										
Melenas										
Metrorragia										
Hematuria										
Hematospermia										

Examen físico - Signos	Evolución 1			Evolución 2			Evolución 3			Observaciones
	Día	Mes	Año	Día	Mes	Año	Día	Mes	Año	
	SI	NO	SD	SI	NO	SD	SI	NO	SD	
CABEZA Y CUELLO										
Rubor facial										
Edema en cara										
Conjuntiva inyectada										
Secreción conjuntival										
Conjuntiva icterica										
Cianosis perioral										
Eritema en garganta										
Lengua o mucosas secas										
Rigidez de cuello										
Adenopatía cervical (Dolorosa o no dolorosa)										
RESPIRATORIOS										
Dolor intercostal										
Sibilancias										
Crépitos										
Roncus										
Dificultad respiratoria										
Derrame pleural										
PIEL										
Eritema maculo-papular										
Hiperpigmentación										
Descamación										
Lesiones bullosas o vesiculosas										
Ictericia										
GASTROINTESTINAL										
Dolor abdominal a la palpación										
Distensión abdominal										
Ascitis										
Hepatomegalia (> 2cm)										
Esplenomegalia										
EXTREMIDADES										
Edema de extremidades superiores										
Edema en extremidades inferiores										
Anasarca										
Adenopatía axilar (Dolorosa o no dolorosa)										
Adenopatía inguinal (Dolorosa o no dolorosa)										
HEMORRAGIAS										
Equimosis										
Petequias										
Prueba de torniquete positiva										
CHOQUE										
Llenado capilar >4 seg.										

	SI	NO	SD	SI	NO	SD	SI	NO	SD	Observaciones
Piel Sudorosa y fría										
Hipotensión										
Bradicardia										
NEUROLÓGICOS										
Letargia										
Irritabilidad										
Convulsión										
COMPLICACIONES										
Miocarditis / Miocardiopatía										
Encefalitis / Encefalopatía										
Nefritis / Nefropatía										
Hepatitis										
Coma										
Muerte										
Otras complicaciones (Cual)										

Evolución 1 Fecha: _____

Evolución 2 Fecha: _____

Evolución 3 Fecha: _____

Signos	Resultado	Fecha
Temperatura		
Presión sistólica		
Presión diastólica		
Pulso		
Peso		
Talla		

Signos	Resultado	Fecha
Temperatura		
Presión sistólica		
Presión diastólica		
Pulso		

Signos	Resultado	Fecha
Temperatura		
Presión sistólica		
Presión diastólica		
Pulso		

Obesidad 1. __ Si 2. __ No

Resultados de laboratorio:

Evolución 1 Fecha: _____

Evolución 3 Fecha: _____

Examen	Resultado	Fecha	Resultado	Fecha	Resultado	Fecha	Resultado	Fecha
Hematocrito								
Hemoglobina								
Plaquetas								
Leucocitos								
Neutrófilos %								
Linfocitos %								
Eosinófilos %								
Monocitos %								
Basófilos %								
TGO (AST)								
TGP (ALT)								
PCR								
VSG								
Creatinina								
Glicemia								
Otros:								

E. EVALUACIÓN DEL COMPROMISO ARTICULAR, DOLOR Y DISCAPACIDAD

Escala Visual Analógica del Dolor (EVA):

Teniendo en cuenta la siguiente tabla, clasificar y ubicar el número para cada evaluación del paciente. Así:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sin dolor	Dolor leve			Dolor Moderado		Dolor severo		Dolor muy severo		Máximo Dolor

Evaluación del compromiso articular:

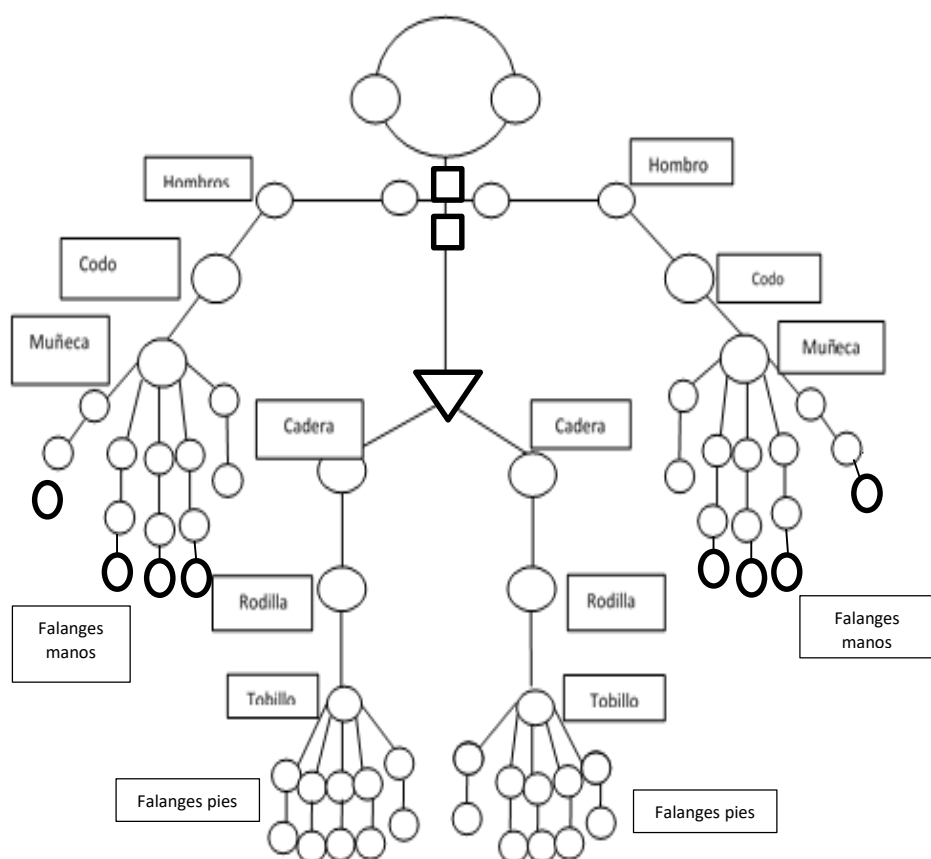
Instrucciones para la clasificación del dolor y la afectación articular

Clasifique la afectación articular. Ubicando 1, 2 o 3 en los círculos que señalan cada articulación según lo siguiente:

- Inflamadas dolorosas: 1
- Inflamadas no dolorosas: 2
- No inflamadas pero dolorosas: 3

Evolución 1 FECHA: _____

Clasificación del dolor (0-10) _____



Clasificación osteomuscular:

☐ Artritis ☐ Artralgia

Clasificación articular:

☐ Monoarticular (1)
☐ Oligoarticular (2-4)
☐ Poliarticular (>4)

Simetría

☐ Simétricas ☐ Asimétricas

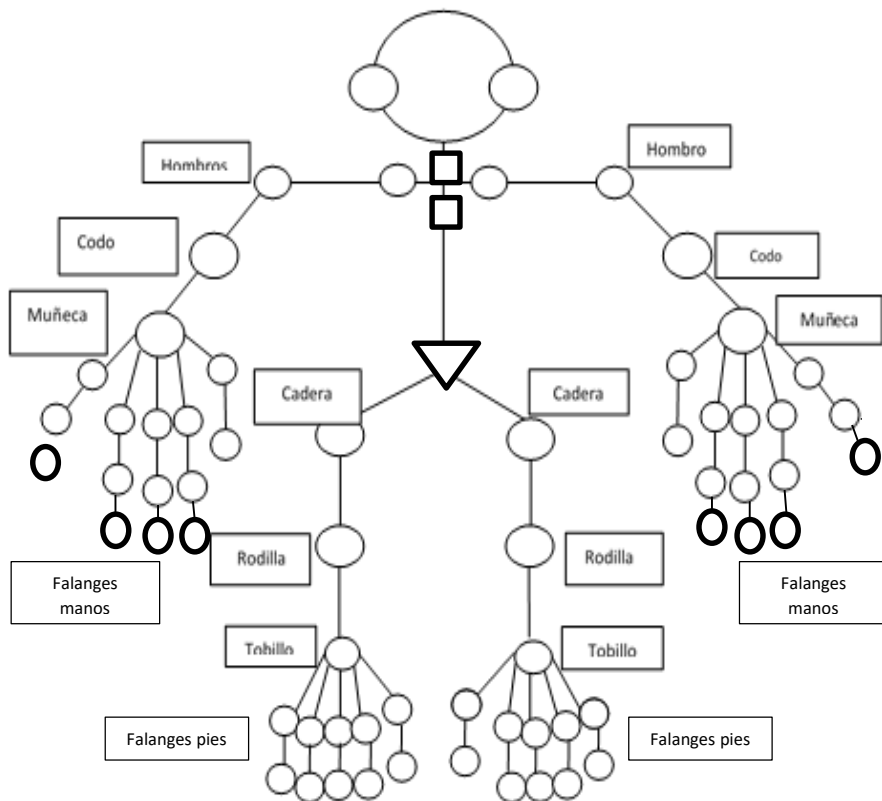
Ocurrencia de los síntomas Tiempo (días)

☐ Recuperación _____
☐ Recaídas _____
☐ Persistencia _____

Clasificación final y observaciones:

Evolución 2 FECHA: _____

Clasificación del dolor (0-10) _____



Clasificación osteomuscular:

☐ Artritis ☐ Artralgia

Clasificación articular:

☐ Monoarticular (1)
☐ Oligoarticular (2-4)
☐ Poliarticular (>4)

Simetría

☐ Simétricas ☐ Asimétricas

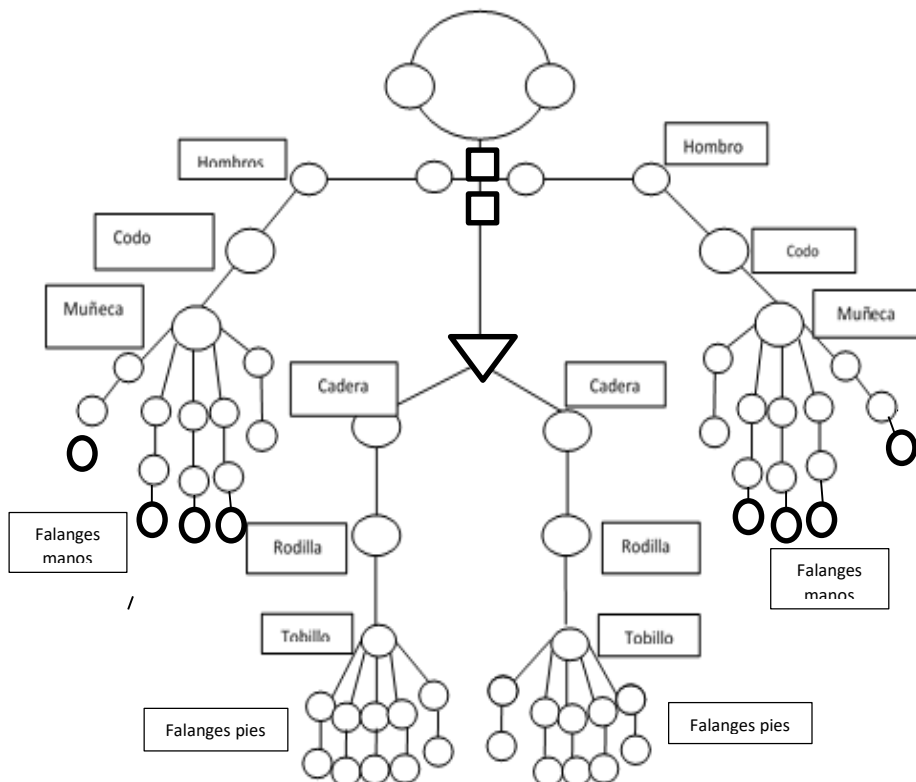
Ocurrencia de los síntomas Tiempo (días)

☐ Recuperación _____
☐ Recaídas _____
☐ Persistencia _____

Clasificación final y observaciones:

Evolución 3 FECHA: _____

Clasificación del dolor (0-10) _____



Clasificación osteomuscular:

☐ Artritis ☐ Artralgia

Clasificación articular:

☐ Monoarticular (1)
☐ Oligoarticular (2-4)
☐ Poliarticular (>4)

Simetría

☐ Simétricas ☐ Asimétricas

Ocurrencia de los síntomas Tiempo (días)

☐ Recuperación _____
☐ Recaídas _____
☐ Persistencia _____

Clasificación final y observaciones:

Evaluación de la discapacidad:

Diligenciar el formulario (HAQ) escala de discapacidad de 20-elementos

1- Marcar con una X la respuesta que mejor describa sus habilidades usuales (comunes), para cada momento de la infección. Así:

Sin ninguna dificultad = 0

Con alguna dificultad= 1

Con mucha dificultad= 2

No puedo hacerlo= 3

Puede Usted:		Fase Aguda				Fase Subaguda				Fase Crónica			
Vestirse y arreglarse	1. Vestirse, incluyendo amarrarse los zapatos y abrocharse (abotonarse)?	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
	2. Lavarse la cabeza?	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Levantarse	3. Levantarse de una silla que no tiene brazos?	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
	4. Acostarse y levantarse de la cama?	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Comer	5. Cortar su comida con cuchillo y tenedor?	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
	6. Levantar hasta su boca una taza o vaso lleno?	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
	7. Abrir un cartón nuevo de leche?	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Caminar	8. Caminar al aire libre en terreno plano?	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
	9. Subir cinco escalones (gradas)?	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Higiene	10. lavarse y secarse el cuerpo?	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
	11. Sentarse y levantarse del inodoro	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
	12. Bañarse?	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Alcanzar	13. Tomar un paquete de Azúcar de 1kg de algún lugar alto?	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
	14. Agacharse y recoger la ropa del suelo?	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Prensión	15. Abrir la puerta de un carro?	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
	16. Abrir tarros cerrados que podía abrir antes?	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
	17. Abrir y cerrar los grifos?	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Otras	18. Hacer los recados y las compras?	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
	19. Subirse o bajarse de un vehículo?	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
	20. Hacer aseo o lavar los platos?	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3

Marque cualquier ayuda o aparato que Usted usa regularmente para estas actividades:

Fase Aguda
<input type="checkbox"/> Bastón, Muletas, Silla de ruedas
<input type="checkbox"/> Asiento o barra especial para el baño
<input type="checkbox"/> Cubiertos de mango ancho
<input type="checkbox"/> Asiento alto para el inodoro
<input type="checkbox"/> Aparato o instrumento para vestirse

Fase Subaguda
<input type="checkbox"/> Bastón, Muletas, Silla de ruedas
<input type="checkbox"/> Asiento o barra especial para el baño
<input type="checkbox"/> Cubiertos de mango ancho
<input type="checkbox"/> Asiento alto para el inodoro
<input type="checkbox"/> Aparato o instrumento para vestirse

Fase Crónica
<input type="checkbox"/> Bastón, Muletas, Silla de ruedas
<input type="checkbox"/> Asiento o barra especial para el baño
<input type="checkbox"/> Cubiertos de mango ancho
<input type="checkbox"/> Asiento alto para el inodoro
<input type="checkbox"/> Aparato o instrumento para vestirse

Marque las categorías para las cuales necesita regularmente ayuda de otra persona:

Fase Aguda	Fase Subaguda	Fase Crónica
<input type="checkbox"/> Vestirse	<input type="checkbox"/> Vestirse	<input type="checkbox"/> Vestirse
<input type="checkbox"/> Levantarse	<input type="checkbox"/> Levantarse	<input type="checkbox"/> Levantarse
<input type="checkbox"/> Comer	<input type="checkbox"/> Comer	<input type="checkbox"/> Comer
<input type="checkbox"/> Abrir y cerrar cosas	<input type="checkbox"/> Abrir y cerrar cosas	<input type="checkbox"/> Abrir y cerrar cosas
<input type="checkbox"/> Caminar	<input type="checkbox"/> Caminar	<input type="checkbox"/> Caminar
<input type="checkbox"/> Higiene personal	<input type="checkbox"/> Higiene personal	<input type="checkbox"/> Higiene personal
<input type="checkbox"/> Alcanzar	<input type="checkbox"/> Alcanzar	<input type="checkbox"/> Alcanzar
<input type="checkbox"/> Tareas de la casa	<input type="checkbox"/> Tareas de la casa	<input type="checkbox"/> Tareas de la casa

Evolución 1 - Fase aguda:

Clasificación: (Puntaje de grado de discapacidad): 0. Sin discapacidad 1. Discapacidad leve 2. Discapacidad moderada 3. Máxima discapacidad

Evolución 2 - Fase sub-aguda:

Clasificación: (Puntaje de grado de discapacidad): 0. Sin discapacidad 1. Discapacidad leve 2. Discapacidad moderada 3. Máxima discapacidad

Evolución 3 - Fase Crónica:

Clasificación: (Puntaje de grado de discapacidad): 0. Sin discapacidad 1. Discapacidad leve 2. Discapacidad moderada 3. Máxima discapacidad

F. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

DIAGNÓSTICO DE DENGUE			
Prueba Rápida NS1 IgM/IgG SD			
Anticuerpos	Resultado		
IgM	1. Positivo <input type="checkbox"/>	2. Negativo <input type="checkbox"/>	3. Sin dato <input type="checkbox"/>
IgG	1. Positivo <input type="checkbox"/>	2. Negativo <input type="checkbox"/>	4. Sin dato <input type="checkbox"/>
Antígeno NS1	1. Positivo <input type="checkbox"/>	2. Negativo <input type="checkbox"/>	3. Sin dato <input type="checkbox"/>
Prueba Elisa de Captura			
Anticuerpos IgM	1. Positivo <input type="checkbox"/>	2. Negativo <input type="checkbox"/>	4. Sin dato <input type="checkbox"/>
Anticuerpos IgG	1. Positivo <input type="checkbox"/>	2. Negativo <input type="checkbox"/>	3. Sin dato <input type="checkbox"/>
RT-PCR:			
Resultado	1. Positivo <input type="checkbox"/>	2. Negativo <input type="checkbox"/>	3. Sin dato <input type="checkbox"/>
Serotipo	1. DENV1 <input type="checkbox"/>	2. DENV2 <input type="checkbox"/>	3. DENV1 <input type="checkbox"/> 4. DENV4 <input type="checkbox"/>

Tipo de infección: 1. Primaria 2. Secundaria

Forma clínica: 1. Dengue sin signos de alarma 2. Dengue con signos de alarma 3. Dengue grave

DIAGNOSTICO DE CHIKUNGUNYA			
Prueba Elisa de Captura			
Anticuerpos	Resultado		
ELISA IgM	1. Positivo <input type="checkbox"/>	2. Negativo <input type="checkbox"/>	3. Sin dato <input type="checkbox"/>
RT-PCR:			
Resultado	1. Positivo <input type="checkbox"/>	2. Negativo <input type="checkbox"/>	3. Sin dato <input type="checkbox"/>

DIAGNOSTICO DE ZIKA	
	Resultado

RT-PCR:	
Resultado	1. Positivo <input type="checkbox"/> 2. Negativo <input type="checkbox"/> 3. Sin dato <input type="checkbox"/>
Otros	

CITOQUINAS

FASE AGUDA				FASE CRÓNICA			
CITOQUINA	VALOR	CITOQUINA	VALOR	CITOQUINA	VALOR	CITOQUINA	VALOR
IFN- α		IL-17		IFN- α		IL-17	
IL-1ra		IL-18		IL-1ra		IL-18	
IL-1 α		MCP-1		IL-1 α		MCP-1	
IL-4		RANTES		IL-4		RANTES	
IL-6		GM-CSF		IL-6		GM-CSF	
IL-7		G-CSF		IL-7		G-CSF	
IL-8		MIP-1		IL-8		MIP-1	
IL-10		IP-10		IL-10		IP-10	
IL-12		COMPLEMENTO		IL-12		COMPLEMENTO	
IL-15		C3a		IL-15		C3a	
IL-16		MBL		IL-16		MBL	

OBSERVACIONES

Persona que diligencia el formulario: _____

ANEXO 2a - CONSENTIMIENTO INFORMADO

Número de Identificación del Paciente: _____
Fecha: Día ____ Mes ____ Año ____
Paciente: _____
Primer Apellido Segundo Apellido Primer Nombre Segundo Nombre
T.I o C.C # _____
Representante _____ legal.

Nombres Apellidos
C.C #: _____

Dinámica inmunológica y viral de la enfermedad chikungunya

Coordinador del proyecto: Dra. Berta Nelly Restrepo, Instituto Colombiano de Medicina Tropical, Universidad CES, Sabaneta, Antioquia

Este documento describe el propósito del estudio, sus posibles riesgos y beneficios y los derechos que usted tiene como participante en él. Por favor, tómese el tiempo necesario para tomar su decisión. La decisión de participar o no en este estudio es solamente suya. Por favor no firme, a menos, que se sienta satisfecho con las respuestas a sus preguntas. Si usted decide participar, por favor asegúrese de firmar y poner la fecha al final de la última página de este formulario.

¿POR QUE HACEMOS ESTE ESTUDIO?

Chikungunya es una enfermedad causada por un virus, el cual es transmitido a las personas por la picadura de un zancudo. Este zancudo se encuentra en las viviendas, sitios de trabajo, escuelas etc., donde se puede criar en recipientes con agua limpia estancada. En Colombia, el Chikungunya se ha convertido en un problema que va en aumento. La mayoría de las infecciones por CHIKV se manifiestan con fiebre, brote y artralgias (dolor en las articulaciones), que pueden llegar a ser muy severas e incapacitantes y persistir por meses y hasta años, ocasionando pérdida de calidad de vida. Cualquier persona está a riesgo de sufrir la enfermedad. Este estudio servirá para conocer la respuesta de las células y otros aspectos de la respuesta del organismo a la infección por este virus, porque, aunque están encargados de la defensa contra estas infecciones, otras veces pueden acelerar y complicar la enfermedad. Con estos resultados posiblemente más personas podrán beneficiarse.

¿QUE PASARÁ DURANTE EL ESTUDIO?

En este estudio se hará búsqueda de casos de Chikungunya. A los participantes mayores de 18 años se les tomará dos muestras de sangre en el momento que se capte por primera vez: una muestra será de 25ml y otra de 7ml. A los menores de edad solo se les tomará una sola muestra de 5 a 7ml. Si el participante tiene infección por chikungunya se le tomará otra muestra de sangre a los 3 meses del inicio de los síntomas de 6 a 7ml tanto a adultos y niños. También se revisará la historia clínica para extraer la información sobre la evolución de la enfermedad. Los resultados de este estudio ayudarán a mejorar el conocimiento de esta nueva enfermedad en Colombia para buscar la forma de mejorar su tratamiento y evitar complicaciones. El estudio y la toma de la muestra de sangre serán realizados por personal idóneo.

¿CUÁLES SON LOS RIESGOS EN EL ESTUDIO?

La toma de la muestra de sangre puede causar:

- Pequeña molestia al momento de introducir la aguja.
- Hematoma en el sitio de la punción que desaparece en pocos días.
- En raras ocasiones mareo o infección en el lugar de la punción.
- La cantidad extraída de sangre no causa anemia.

¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS AL FORMAR PARTE DEL ESTUDIO?

Usted será capacitado acerca de la enfermedad, el modo de transmisión, lugar de los criaderos, como prevenirlo, y orientación sobre el manejo de la enfermedad. Los exámenes serán gratuitos y les serán entregados los resultados de los mismos oportunamente a Usted y a la Institución de Salud para completar su manejo. Además, su participación, beneficiará la investigación, para conocer la presentación clínica y el riesgo de sufrir chikungunya y sus formas severas de artritis.

¿QUIÉN PUEDE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?

Puede participar cualquier persona, que haya presentado fiebre, dolor en las articulaciones y brote, en los últimos 7 días antes del momento en que sea captado para el estudio. La información suministrada a los integrantes del estudio será confidencial. A cada paciente se le asignará un código que permitirá su identificación durante el análisis de los datos. Las muestras de sangre serán almacenadas en el Instituto Colombiano de Medicina Tropical. La participación en el estudio será voluntaria y no tendrá ningún costo, Usted tampoco recibirá compensación económica. Usted podrá retirarse del estudio en el momento en que lo considere necesario, sin que esto traiga consecuencias. Se le hará entrega de una copia de este documento.

Consentimiento del participante, del padre/madre/tutor si es menor de edad o si la persona no está en condiciones mentales o físicas para responder.

Se contestaron todas mis preguntas con satisfacción. Me han explicado que la participación en este estudio es voluntaria y que se puede dejar de participar en cualquier momento, si así se desea. Autorizo la toma de la muestra de sangre para ser usada en la investigación y para que los investigadores puedan usar la información recolectada.

Firma del participante o del representante legal: _____

Fecha: _____

Firma del investigador: _____

Nombre: _____ Fecha: _____

Firma del testigo 1: _____ Dirección: _____

Nombre: _____ Fecha: _____

Firma del testigo 2: _____ Dirección: _____

Nombre: _____ Fecha: _____

ANEXO 2b - CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA MUESTRAS ADICIONALES

Fecha: Día ____ Mes ____ Año ____
Número de Identificación del Paciente: _____
Paciente: _____
Primer Apellido Segundo Apellido Nombre (s)
T.I o C.C # _____
Representante legal _____
Nombres Apellidos
C.C #: _____

Dinámica inmunológica y viral de la enfermedad chikungunya

Muestras adicionales

Las muestras de sangre que le sean tomadas a Usted serán usadas para analizar si tiene o no infección por el virus chikungunya, o por otro agente infeccioso que pueda explicar los síntomas que tiene. La muestra será guardada en el Instituto Colombiano de Medicina Tropical-Universidad CES. Los investigadores planean conservar muestras adicionales de sangre con el fin de estudiar otros aspectos inmunológicos y genéticos aún desconocidos que puedan estar relacionados con la infección por chikungunya. Los resultados obtenidos podrían ser utilizados a largo plazo para la búsqueda de tratamientos o medidas de manejo de los pacientes con chikungunya. Para cualquiera de esos estudios las muestras serán identificadas solo por códigos, de modo tal que su nombre no será identificado.

Si Usted desea que los investigadores conserven muestras adicionales, por favor firme abajo para indicar su deseo de dar permiso a los investigadores de guardarlas para futuros estudios de respuesta inmunológica y genética frente al chikungunya. Cualquier estudio adicional usando sus muestras serán revisadas por los Comités de Ética institucionales de los investigadores, un comité que chequea estudios médicos para proteger los derechos de los voluntarios. Usted puede cambiar de parecer en cualquier momento acerca de permitir que muestras suyas sean usadas en estudios futuros. Si es así contacte a los investigadores y hágales saber de su decisión.

Firma del participante o del representante legal: _____

Fecha: _____

Firma del investigador: _____

Nombre: _____

Fecha: _____

Firma del testigo 1: _____ Dirección: _____

Nombre: _____ Fecha: _____

Firma del testigo 2: _____ Dirección: _____

Nombre: _____ Fecha: _____

Si usted tiene alguna pregunta acerca de la investigación, por favor contacte a la Dra. Berta Nelly Restrepo, teléfono: (034) 3053500 ext.: 2293 o 2280. Instituto Colombiano de Medicina Tropical-Universidad CES

ANEXO 2c - ASENTIMIENTO INFORMADO
Dinámica clínica, inmunológica y viral de la enfermedad por chikungunya

Investigador Principal: Dr. Berta Nelly Restrepo,

Mi nombre es: _____ Fecha ____/____/____

Le estamos preguntando si desea tomar parte de este estudio de investigación, debido a que estamos tratando de saber cómo la enfermedad causada por el virus del chikungunya afecta sus huesos, músculos y las defensas de su organismo, esto con el fin de que más adelante se pueda encontrar un tratamiento para esta enfermedad. El virus del chikungunya, es transmitido por mosquitos.

Si Usted está de acuerdo en participar en este estudio, le hablaremos a Usted y a sus padres acerca de cómo se siente, lo examinaremos y le tomaremos unas muestras de sangre en su brazo con una aguja. Lo molestará un poco cuando tomemos la muestra de su brazo, debido a la aguja, pero ninguna de las otras cosas que haremos le causará molestia alguna.

Por favor hable sobre esto con sus padres antes de decidir si va a participar en el estudio o no. También le vamos a preguntar a sus padres si dan su permiso para que Usted tome parte del estudio. Pero aún si sus padres dicen que “sí”, Usted puede decidir que no tomará parte.

Estar en este estudio es su decisión. Si no desea estar en el estudio, no tiene que hacerlo, nadie se enojará si Usted no desea participar o aún si cambia de opinión más tarde en el estudio y desea no continuar. Usted puede preguntar todas las dudas que tenga acerca del estudio. Si después se le ocurre alguna pregunta que no se le ocurra ahora, puede llamarme al teléfono **3053500 ext. 2293**.

Firmar su nombre al final, significa que Usted está de acuerdo en participar en este estudio. Si Usted decide no participar o cambia de opinión después, sus médicos continuarán cuidándolo como si Usted estuviera en el estudio. Usted y sus padres recibirán una copia de este formato una vez se ha firmado.

Nombre: _____ Fecha: _____

Firma del investigador: _____

Nombre: _____ Fecha: ____/____/____

Firma del testigo #1: _____

Nombre: _____ Fecha: ____/____/____

Firma del testigo # 2: _____

Nombre: _____ Fecha: ____/____/____

Si tiene alguna pregunta acerca de la investigación, por favor contacte a la Dra. Berta Nelly Restrepo, teléfono: 3053500 ext.: 2293 o 2280, Instituto Colombiano de Medicina Tropical.

ANEXO 3 - APROBACIÓN COMITÉ DE BIOÉTICA UNIVERSIDAD CES

Acta N° 82

Proyecto: "Dinámica inmunológica y viral de la enfermedad chikungunya."

Código del proyecto: 445

Primera revisión



UNIVERSIDAD CES

Un Compromiso con la Excelencia

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007

Medellín, 07 de julio de 2015

Doctor (a)

BERTA NELLY RESTREPO JARAMILLO

brestrepo@ces.edu.co

Docente Investigador

Universidad CES

El Comité Institucional de Ética de Investigación en Humanos en su sesión número 82 del 6 de julio de 2015, sometió a consideración el proyecto "*Dinámica inmunológica y viral de la enfermedad chikungunya.*", cuyos investigadores son los doctores Berta Nelly Restrepo Jaramillo, Katherine Marin, Ananías Escalante, Irene Bosch. El proyecto está adscrito al grupo de investigación Medicina Tropical.

El objetivo general del estudio es: Determinar el comportamiento de algunos marcadores inmunológicos y virales en los pacientes con infección por el virus del chikungunya.

En la evaluación del proyecto, participaron los siguientes miembros del Comité: Doctor José María Maya Mejía, Doctor Rubén Darío Manrique Hernández, Doctor Julián Emilio Vélez Ríos, Doctor Jorge Julián Osorio Gómez, Doctor John Wilson Osorio, Doctora Clara María Mesa Restrepo, Doctora Andrea Echavarría Arboleda, Doctora Nadia Semenova Moratto Vásquez.

De acuerdo con los conceptos y opiniones de los miembros del comité, expuestos y sometidos a consideración durante la sesión descrita cuyo contenido explícito aparece en el acta correspondiente se desprenden las siguientes consideraciones principales:

CONSIDERACIONES:

Clasificación del estudio:

- ✓ El proyecto se encuentra adecuadamente clasificado de acuerdo con lo dispuesto en el Artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993. Se trata de un estudio de con un riesgo mínimo debido a que se tomarán muestras de sangre.

Consentimiento informado:

- ✓ Se incluye tanto el consentimiento informado como el asentimiento para los participantes que son menores de edad.
- ✓ Se describe el título y objetivo del estudio.



- ✓ Se especifican los procedimientos a los que serán sometidos los pacientes
- ✓ Se describen los beneficios que se obtendrán con el desarrollo del estudio, así como los riesgos potenciales a los que estos estarían expuestos.
- ✓ Se garantiza la libertad tanto de participar como de retirarse del estudio sin que ello tenga implicaciones de ninguna naturaleza.
- ✓ Se garantiza la confidencialidad de la información.

CONCLUSIÓN:

Una vez revisada la documentación, el comité concluye que el proyecto está ceñido a los principios éticos que regulan la investigación en seres humanos y que el equipo de investigación es idóneo para desarrollar el proyecto de acuerdo con los principios de validez y confiabilidad, por consiguiente el Comité Institucional de Ética aprueba el proyecto por el tiempo que dure su ejecución.

Es responsabilidad del Comité de Ética, garantizar el cumplimiento de los compromisos éticos establecidos en el protocolo del proyecto aprobado. En virtud de lo anterior, el investigador principal se compromete a:

- ✓ Informar por escrito a los investigadores sobre la obligación que tienen de notificar oportunamente al comité: los eventos adversos serios que ocurran, las desviaciones mayores al protocolo, las fallas en la aplicación de las buenas prácticas clínicas, las violaciones a las normas que regulan el ejercicio de la actividad científica, las denuncias que hagan personas, participantes o no en el estudio, sobre fallas en la protección de los derechos o el bienestar de las personas, alertas sobre posibles fraudes o mala conducta científica en el estudio.
- ✓ Entregar a cada participante una copia del documento de consentimiento que haya firmado.
- ✓ Enviar al Comité de Ética en Investigación, con la frecuencia que éste determine, copia de los consentimientos firmados por los participantes.
- ✓ Garantizar que no haya entre ellos y los testigos que firman el consentimiento informado, relaciones de primer grado de afinidad, segundo civil o cuarto de consanguinidad. De ello dejarán constancia en el mismo documento.
- ✓ Entregar al Comité de Ética una copia digital o física de cada uno de los artículos publicados con los resultados del estudio aprobado.
- ✓ El Comité de Ética en Investigación podrá realizar, con el apoyo de sus miembros o de personas con experiencia e idoneidad, visitas de supervisión a los estudios en proceso de realización con el fin de verificar el cumplimiento de los compromisos éticos.
- ✓ El Comité de Ética en Investigación podrá solicitar la suspensión temporal o definitiva del estudio cuando concluya que los investigadores o los patrocinadores han incurrido en una falta grave a los principios y compromisos éticos durante la realización del

Acta N° 82

Proyecto: "Dinámica inmunológica y viral de la enfermedad chikungunya."

Código del proyecto: 445

Primera revisión



UNIVERSIDAD CES

Un Compromiso con la Excelencia

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007

estudio. Cuando sea necesario el comité notificará a la autoridad de salud que le corresponda conocer la situación.

Se adjunta a esta comunicación, la versión final aprobada del consentimiento informado, esta es la versión que deberá utilizarse en el desarrollo de la investigación. Cualquier modificación que se haga deberá ser avalada por el Comité Institucional de Ética de la Universidad CES antes de su aplicación. De no ser así, será considerada una violación ética grave en el desarrollo de la investigación.

Con la firma de recibido de este documento, los investigadores se comprometen a desarrollar el proyecto bajo las condiciones aprobadas en el Comité Institucional de Ética.

JOSE MARÍA MAYA MEJÍA, MD

Presidente

Comité Institucional de Ética de Investigación en Seres Humanos