

**CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA ENFERMEDAD DEL CHIKUNGUNYA Y
BIOMARCADORES INMUNOLOGICOS DE LA FASE CRONICA ASOCIADOS CON
LAS MANIFESTACIONES CLINICAS DE CRONICIDAD, MAHATES (BOLIVAR) 2014**

INVESTIGADOR

María Fernanda Mendoza Gómez

ASESOR

Marcela María Mercado Reyes MSc.

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADOS
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA**

**BOGOTÁ
2018**

**CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA ENFERMEDAD DEL CHIKUNGUNYA Y
BIOMARCADORES INMUNOLOGICOS DE LA FASE CRONICA ASOCIADOS CON
LAS MANIFESTACIONES CLINICAS DE CRONICIDAD, MAHATES (BOLIVAR) 2014**

INVESTIGADOR

María Fernanda Mendoza Gómez

ASESOR

Marcela María Mercado Reyes MSc.

Maestría en epidemiología

Convenio Universidad del Rosario- Universidad CES

Trabajo de investigación para optar al título de Magister en Epidemiología

**BOGOTÁ
2018**

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo, solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la Justicia”

CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN	10
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	12
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
1.2 JUSTIFICACIÓN	13
1.3 PREGUNTA INVESTIGACIÓN	14
2. MARCO TEÓRICO	15
2.1 AGENTE ETIOLÓGICO CHIKUNGUNYA	15
2.1.1 Epidemiología	15
2.1.2 Manifestaciones clínicas	17
2.1.3 Diagnóstico	18
2.2 BIOMARCADORES	19
3. HIPÓTESIS	21
4. OBJETIVOS	22
4.1 OBJETIVO GENERAL	22
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
5. METODOLOGÍA	23
5.1 TIPO DE ESTUDIO Y DIAGRAMA	23
5.2 POBLACIÓN	23
5.2.1 Criterios inclusión	24
5.2.2 Criterios exclusión	24
5.3 DISEÑO MUESTRAL	24
5.4 DESCRIPCION DE LAS VARIABLES	25
5.4.1 Diagrama de variables	25
5.4.2 Tabla de variables	25
5.5 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN	34
5.6 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS	35
5.7 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	36
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	38

7. RESULTADOS	39
7.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	39
7.1 DESCRIPCIÓN CARACTERÍSTICAS CLINICAS	41
7.1.1 Fase aguda	41
7.1.2 Fase subaguda.....	46
7.1.3 Fase Crónica	47
7.2 BIOMARCADORES DE ORIGEN INMUNOLOGICO	48
7.1 ASOCIACIÓN DE LOS BIOMARCADORES Y SINTOMATOLOGIA	51
8. DISCUSION	57
9. CONCLUSIONES	64
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
ANEXOS	70

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Tabla de variables.....	26
Tabla 2. Estrategias para control de sesgos.....	36
Tabla 3. Plan de análisis	37
Tabla 4. Características sociodemográficas de la población con enfermedad del VCHIK, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014	40
Tabla 5. Signos y síntomas de la población con enfermedad del VCHIK, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014	42
Tabla 6. Días de duración de fiebre en fase aguda del VCHIK, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014	43
Tabla 7. Diseminación de las artralgias desde la articulación en fase aguda de la enfermedad VCHIK, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014	44
Tabla 8. Medicamentos consumidos por la población con enfermedad del VCHIK, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014.....	45
Tabla 9. Días de incapacidad en fase aguda del VCHIK, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014..	46
Tabla 10. Medidas de dispersión en marcadores inmunológicos en pacientes en fase crónica de la enfermedad VCHIK, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014.....	49
Tabla 11. Características sociodemográficas de la población con presencia de biomarcadores en la fase crónica de la enfermedad del VCHIK, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014.....	52

Tabla 12. Signos y síntomas de la población con presencia de biomarcadores en la fase crónica de la enfermedad del VCHIK, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014.....	53
Tabla 13. Numero de articulaciones afectadas de la población en fase aguda correspondiente a los casos crónicos con biomarcadores de la enfermedad del VCHIK, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014	53
Tabla 14. variables sociodemográficas asociadas con la presencia de biomarcadores inmunológicos de la enfermedad del VCHIK, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014	55
Tabla 15. variables clínicas asociadas con la presencia de biomarcadores inmunológicos de la enfermedad del VCHIK, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014.....	56

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Esquema explicativo del tipo de estudio.....	23
Figura 2. Diagrama de variables.....	25
Figura 3. Distribución porcentual sitio de inicio de rash en fase aguda del VCHIK, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014.....	43
Figura 4. Distribución porcentual motivo por el cual no consulto el centro de salud en fase aguda de la enfermedad VCHIK, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014.....	45
Figura 5. Distribución porcentual motivo por el cual no consulto el centro de salud en fase crónica de la enfermedad VCHIK, 1ª visita, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014.....	47
Figura 6. Distribución porcentual motivo por el cual no consulto el centro de salud en fase crónica de la enfermedad VCHIK, 2ª visita, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014.....	48
Figura 7. Histogramas marcadores inmunológicos presentes en pacientes en fase crónica de la enfermedad VCHIK, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014.....	50

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
ANEXO A: Autorización uso de información del INS	70
ANEXO B: Autorización comité de etica universidad del CES	72

RESUMEN

Introducción: El virus del chikungunya (VCHIK), en los últimos años, ha afectado a más de 40 países del continente americano, siendo Colombia uno de los países con mayor número de casos. Durante la epidemia, se habían notificado hasta diciembre de 2015 466.491 casos y 54 muertes. Por lo cual el objetivo es estimar la posible asociación entre la presencia de biomarcadores y las manifestaciones crónicas de la enfermedad del VCHIK.

Metodología: Se realizó un estudio de corte transversal a partir de una cohorte de seguimiento de pacientes del corregimiento de San Joaquín (Mahates – Bolívar). Se describieron las características sociodemográficas, clínicas para cada fase de la enfermedad y los biomarcadores inmunológicos para la fase crónica. Se utilizaron medidas descriptivas, de tendencia central y de dispersión para el resumen de la información según su distribución, así mismo se realizó un análisis bivariado.

Resultados: De los 557 pacientes encuestados el 50,1% (279/557) fueron mujeres, la edad media de los pacientes participantes fue de 32 años, teniendo como edad mínima 1 año y edad máxima 89 años. La fase aguda se caracterizó por la presencia de fiebre, rash, cefalea con 96,4%, 80,4% y 78,5% respetivamente. El 48.1% (268/557) de los pacientes pasaron de fase aguda de la enfermedad del VCHIK a fase subaguda, con síntomas como dolor de extremidades inferiores 78% y dolor de extremidades superiores 70.5%. En la fase crónica 22.2% (124/557) de los pacientes reportaron continuar con síntomas como dolor de extremidades 100% y poliartralgias 95.2%.

Conclusiones: El 22.2% de la población con enfermedad del VCHIK evoluciono a fase crónica de la enfermedad. En la mayoría de pacientes con enfermedad del VCHIK en fase crónica de la enfermedad se encontró niveles elevados de biomarcadores como la IL-6, TNF α y TGF α . No se encontró asociación entre los marcadores inmunológicos y las manifestaciones clínicas de la fase crónica.

Palabras claves: virus chikungunya, biomarcadores, sistema inmunológico, enfermedad crónica.

ABSTRACT

Introduction: The chikungunya virus (VCHIK), in recent years, has affected more than 40 countries in the Americas, Colombia being one of the countries with the highest number of cases. During the epidemic, 466,491 cases and 54 deaths had been reported as of December 2015. Therefore, the objective is to estimate the possible association between the presence of biomarkers and the chronic manifestations of VCHIK disease.

Method: A cross-sectional study was carried out from a follow-up cohort of patients from the San Joaquín (Mahates - Bolívar). The sociodemographic and clinical characteristics for each phase of the disease and the immunological biomarkers for the chronic phase were described. Descriptive, central tendency and dispersion measures were used to summarize the information according to its distribution, as well as a bivariate analysis.

Results: Of the 557 patients surveyed, 50.1% (279/557) were women, the average age of the participating patients was 32 years, with a minimum age of 1 year and a maximum age of 89 years. The acute phase was characterized by the presence of fever, rash, headache with 96.4%, 80.4% and 78.5% respectively. 48.1% (268/557) of patients went from acute phase of VCHIK disease to subacute phase, with symptoms such as lower extremity pain 78% and upper extremity pain 70.5%. In the chronic phase 22.2% (124/557) of the patients reported continuing with symptoms such as 100% limb pain and 95.2% polyarthralgia.

Conclusions: 22.2% of the population with VCHIK disease evolved to a chronic phase of the disease. In most patients with VCHIK disease in the chronic phase of the disease, high levels of biomarkers such as IL-6, TNF α and TGF α were found. No association was found between the immunological markers and the clinical manifestations of the chronic phase.

Key words: Chikungunya virus, Biomarkers, Immune System, Chronic Disease

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El nombre de Chikungunya deriva del lenguaje Kimakonde y significa “caminar encorvado”(1) haciendo alusión a como se ven las personas con artralgias que es una de las manifestaciones típicas de esta enfermedad.(2) La fiebre del chikungunya es una enfermedad febril emergente, transmitida por la picadura del mosquito hembra *Aedes aegypti* o *Aedes albopictus*, (1) los mismos vectores transmisores del dengue, los cuales tiene hábitos de alimentación diurna, con mayor intensidad en las primeras horas de la mañana y las últimas de la tarde, ubicándose específicamente en zonas o países tropicales y subtropicales.(2)

Según la organización mundial de la salud (OMS) en el año 2016 se reportaron 152.012 casos de chikungunya y 172 muertes confirmadas por este virus en el continente americano, (3) siendo este brote uno de los más importantes debido a su gran expansión, afectando en la actualidad a más de 40 países de este continente. Colombia por su parte ha sido uno de los países más afectados de américa del sur, teniendo un pico en el año 2015 con 359.281 casos y 54 muertes, (3) y un descenso significativo para el año 2016 con 19.566 casos y 12 muertes, a pesar del drástico descenso para el 2016 estos datos reflejan el problema de salud pública que esta enfermedad representa para nuestro país. Los departamentos de Colombia que se han visto más afectados son Valle del cauca (4.194 casos), Santander (2.305 casos) y Tolima (1.645 casos). (4)

Chow et al. en el 2011 (5) describió en 4 pacientes un aumento de los niveles de la IL-6 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos aumentados en los pacientes con fase crónica por el VCHIK, estudio que no permitió realizar inferencia respecto a la presencia de biomarcadores debido al tamaño de la muestra. Sin embargo, permitió demostrar la importancia de estos en la identificación y diagnóstico de las diferentes fases de la enfermedad. Estudios más recientes hallaron biomarcadores como IL-6, MCP-1 y MIG en pacientes con fase crónica de la enfermedad,

adicionalmente este estudio sugiere que estas citoquinas pueden contribuir a la perpetuación de los síntomas. (6) Otros estudios encontraron niveles elevados de ferritina y neopterina en pacientes con fase crónica del VCHIK. (7)

La presente investigación busca plantear nuevos retos enfocados en el conocimiento de la historia natural de esta enfermedad y de sus diferentes fases, así como la presencia de algunos biomarcadores que puedan asociarse a las manifestaciones clínicas de cronicidad. Datos que contribuyen a diagnósticos oportunos, mejores desenlaces de la enfermedad y disminución de las tasas de mortalidad.

1.2 JUSTIFICACIÓN

El virus del Chikungunya en la actualidad es considerado un problema de salud pública en el continente americano, (3) dada la gran expansión que ha tenido en los últimos años trayendo consigo miles de personas infectadas por este virus. Colombia es uno de los países más afectados dado que en el 80% del territorio se encuentra el vector transmisor de este, (2) lo cual hace que tengamos una de las tasas de morbilidad más altas del continente. Pero sin lugar a duda los mayores problemas de este brote están relacionados a la incapacidad física que produce en grupos de pacientes que han llegado a la fase crónica y las muertes asociadas principalmente a la comorbilidad. (3)

La enfermedad por el virus del chikungunya (VCHIK) se caracteriza por presentar típicamente un cuadro clínico de fiebre, poliartralgias, cefalea y rash, con una duración de 5 a 10 días. Siendo estos síntomas similares a los observados en la enfermedad del dengue, (8) situación que dificulta el diagnóstico diferencial de esta enfermedad; sin embargo, algunas características de vital importancia como la presencia de una fase crónica en las infecciones por VCHIK y no en dengue ayudan a la diferenciación y diagnóstico de la enfermedad. (9-11) También pueden presentarse infecciones asintomáticas representadas entre el 3 y el 25% de los casos. Esta enfermedad puede

presentarse en varias fases como la subaguda la cual se presenta en un 70% con persistencia de artralgias, astenia y depresión. El cuadro crónico, que es la persistencia por más de 3 meses de los síntomas de artralgias, depresión y fatiga, ha sido reportado entre un 12 hasta un 75% de los pacientes. (12) La forma crónica de la enfermedad se ha asociado además a un mayor porcentaje de incapacidad por la presencia de artralgias, siendo este el factor principal de incapacidad. (13) Existen algunos factores de riesgo que predisponen a la forma crónica de la enfermedad como el embarazo, infección del virus en pacientes mayores de 60 años y menores de 1 años, así mismo en pacientes que presenten comorbilidad con enfermedades reumatoideas.

Algunos autores reportan cuadros graves y atípicos, acompañados de un aumento en la mortalidad (14, 15) por VCHIK, situación que alarmó a la comunidad científica, ya que no se creía que esta fuera una enfermedad de gran importancia; motivo que llevó a la búsqueda de biomarcadores inmunológicos en pacientes con infección por VCHIK. (16)

De acuerdo con todo lo anterior el propósito de esta investigación es describir las características clínicas y sociodemográficas de la cohorte de pacientes en la que se determinó por primera vez la circulación del VCHIK en el territorio colombiano y así mismo determinar la posible asociación entre la presencia de biomarcadores de origen inmunológico y la progresión a la fase crónica de la enfermedad del VCHIK.

1.3 PREGUNTA INVESTIGACIÓN

¿Las manifestaciones clínicas de la fase crónica de la enfermedad por VCHIK están asociadas a la presencia de biomarcadores de origen inmunológico?

2. MARCO TEÓRICO

2.1 AGENTE ETIOLÓGICO CHIKUNGUNYA

El chikungunya es un virus envuelto perteneciente al género *Alfavirus*, familia *Togaviridae*, existe en la actualidad 29 tipos de *Alfavirus* que causan enfermedades tanto en animales como en humanos, dentro del cual se encuentra el VCHIK el cual está constituido por RNA de polaridad positiva (1) con un diámetro aproximado de 60-70 nm y un genoma con una longitud de 11,5kb el cual codifica 2 poliproteínas, la primera compuesta por 5 proteínas estructurales y la segunda por 4 proteínas no estructurales que son las implicadas en la replicación viral. (1)

2.1.1 Epidemiología

Este virus ha sido responsable de varios brotes desde su aparición en 1952 en Tanzania lugar en el cual fue nombrado por primera vez, posteriormente se han evidenciado numerosos brotes en diferentes partes del mundo como en República Democrática del Congo (1990 y 2000), Océano indico, India (2006) y Europa (2007), dando como resultado más de 1.9 millones de casos para Europa, África y Asia. (14, 17, 18) En el continente americano el primer caso autóctono reportado se dio en la isla caribeña St. Martin.(2, 18)

Desde su aparición en Tanzania el VCHIK ha sido reportado ampliamente alrededor del mundo, considerándose en muchos países como una enfermedad endémica de rápida extensión; sin lugar a duda el virus ha dado mucho de qué hablar y ha sido protagonista en varias oportunidades en países como Sudán, Uganda, República Democrática del Congo, la República Centroafricana, Kenia y Sur África, también pasando por Asia en países como Tailandia, India, Pakistán, Sri Lanka, Indonesia, Filipinas, Hong Kong y Malasia, todo esto en la epidemia que se dio en los años cincuenta, seguida de algunos brotes en el sudeste Asiático e india. (18)

En los años ochenta se evidencia una baja actividad de la enfermedad, silencio que culminó en el año 2004 con un brote originado en Kenia el cual se diseminó por el Océano Índico, India y el sudeste asiático, llegando rápidamente a Europa (Italia), en donde se reporta el primer caso autóctono en 2007 el cual ocasionó 197 casos. (14, 17)

El primer caso autóctono reportado en el continente americano se dio en diciembre del 2013 en la isla St. Martin, a partir de la fecha y hasta el último reporte dado por la organización mundial de la salud en el 2016, han sido reportados aproximadamente 504.103 casos en más de 43 países y territorios de este continente, los cuales han traído consigo cerca de 172 muertes por esta enfermedad; (3) así mismo se han reportado casos importados en Canadá, México, Estados Unidos y Algunas islas caribeñas.

La expansión del virus en el continente americano ha sido rápida y extensa, por tal motivo la OMS y OPS han sido los responsables de motivar a los entes regionales de cada país en la implementación de estrategias para el control del vector y la prevención de la enfermedad, (19) dado que gran parte del territorio americano cuenta con las condiciones ideales para la reproducción del vector y posterior transmisión del virus al humano. (3) Las regiones y zonas del continente más afectadas son américa del sur con 464.767 casos, seguido de américa central con 35.709 casos, la zona norte del continente por el contrario presenta menor número de casos (760) dado que las condiciones no siempre son las ideales para el vector. (3) Los países más afectados son Colombia, Honduras, Nicaragua, El Salvador, Ecuador, Guatemala, Brasil, Venezuela y México.

El primer caso autóctono en Colombia fue reportado el 11 de septiembre del 2014 en el corregimiento de San Joaquín, municipio de Mahates departamento de Bolívar, a partir de la fecha se han reportado numerosos casos en todo el territorio Colombiano, teniendo como resultado 106.763 casos en el 2014 y 359.281 casos y 54 muertes confirmadas para el 2015, (4) datos que alarmaron a las autoridades ya que para finales del 2015 Colombia era el país más afectado del continente americano. El ministerio de salud y el INS han puesto todos sus esfuerzos en la

prevención, atención oportuna y reporte de la enfermedad, de igual forma se ha enfatizado acerca del diagnóstico diferencial con el dengue que es otra patología de interés.

Las regiones más afectadas por este virus son: pacífica (127.256 casos), central (117.629 casos) y Orinoquía (42.355), siendo Tolima, Cundinamarca, Valle, Meta y Casanare (4) los departamentos con mayor proporción de incidencia. La población que se vio más afectada fueron las mujeres (63%) entre los 25 y 29 años.

2.1.2 Manifestaciones clínicas

Tras la picadura del mosquito y después de 3 a 7 días de incubación el VCHIK causa una enfermedad febril que cursa generalmente con síntomas como artralgias, rash, cefalea, mialgias, náuseas, vómitos y conjuntivitis; sin embargo, entre un 10 al 30% de los pacientes con la infección no presentan síntomas.

Se ha observado que la enfermedad puede cursar por diferentes fases las cuales pueden comprometer la salud de las personas, estas fases son:

Fase aguda: Es la primera etapa de la enfermedad posterior a la picadura e incubación del virus (3 a 7 días), la mayoría de pacientes desarrollan síntomas como fiebre, poliartralgias, mialgias, conjuntivitis y rash, con un compromiso importante a nivel articular, afectando generalmente extremidades como manos y pies. (8, 19) Los hallazgos de laboratorio pueden incluir linfopenia, trombocitopenia, elevación de transaminasas y elevación de creatinina.

Fase Subaguda: Presencia de los síntomas después de los primeros 10 días de la enfermedad hasta los 3 meses, se presenta exacerbación de los síntomas de la fase aguda con compromiso articular con poliartritis distal y tenosinovitis hipertrófica subaguda en muñecas y tobillos. Se caracteriza por la presencia de trastornos vasculares, depresión, astenia y debilidad. (20) La enfermedad subaguda se reporta entre el 43% y el 70% de los pacientes.

Fase crónica: Se define como la persistencia de los síntomas por más de 3 meses, una de las manifestaciones clínicas más marcadas es el dolor articular severo y poliartralgias afectando principalmente pequeñas articulaciones como falanges de manos, pies, y tobillos, haciendo que muchas veces la enfermedad sea incapacitante; otros síntomas que se pueden presentar son cefalea, astenia, mialgia, trastornos digestivos, depresión, fatiga y edema facial, rara vez se presentan síntomas neurológicos. (12, 19)

Uno de los hallazgos más importantes de la enfermedad del VCHIK y que tiene consigo grandes repercusiones en los niños es la infección por el virus en madres gestantes y que afecta al bebé con manifestaciones como la microcefalia. (21)

2.1.3 Diagnóstico

En cuanto al diagnóstico de la enfermedad, en general y según lo reportado por la OMS y el INS se realiza un diagnóstico en primera instancia basado en las manifestaciones clínicas presentes, clasificando a los pacientes como casos sospechosos. Definición de caso “paciente con fiebre $>38,5^{\circ}\text{C}$ ($101,3^{\circ}\text{F}$) y artralgia severa o artritis de comienzo agudo, que no se explican por otras condiciones médicas, y que reside o ha visitado áreas epidémicas o endémicas durante las dos semanas anteriores al inicio de los síntomas.”(19)

Para el diagnóstico por laboratorio de la enfermedad por virus del Chikungunya, se utilizan diferentes pruebas de acuerdo al momento de la enfermedad. Para la fase aguda y específicamente en los primeros 5 días de la enfermedad, se recomienda el aislamiento viral o la identificación del ADN por TR-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa). Para muestras tomadas después de la fase inicial se utilizan pruebas que confirmen una respuesta inmune (tipo IgM o IgG). (28).

La prueba de ELISA y de inmunofluorescencia indirecta son técnicas rápidas y sensibles para la detección de la respuesta inmunes contra el virus del Chikungunya (28). La IgM se puede detectar

desde el segundo día de la enfermedad, y se mantiene positiva entre 3 a 4 meses. La IgG se puede detectar después de cinco días y persiste por años.

Otras pruebas realizadas especialmente en investigación son pruebas serológicas que permiten evidenciar los biomarcadores presentes en cada etapa de la enfermedad en la cual se han encontrado citoquinas inflamatorias como el interferón y un conjunto de interleuquinas en cada una de las fases de la enfermedad. (22)

2.2 BIOMARCADORES

Los biomarcadores en los últimos años han sido muy utilizados para el diagnóstico de un gran número de enfermedades ya que a través de ellos se puede medir la interacción entre un sistema y un agente biológico, físico o químico, evaluando la respuesta fisiológica, la cual será medida en el cuerpo humano mediante citocinas y quimiocinas, que desempeñan un papel importante en patologías virales. (23) Se cree que las citocinas y quimiocinas que se encuentran involucradas en infecciones por VCHIK son IL-2, IL-10 e IFN- γ , sin embargo son pocos los estudios que lo reafirman.

Un estudio en Italia reveló niveles altos de citoquinas CXCL9/MIG, CCL2/MCP-1, IL-6 y CXCL10/IP-10 y bajos niveles de interleuquinas IL-1 β , TNF- α , IL-12, IL-10, IFN- γ e IL-5 en la fase aguda de la enfermedad. (24) En Tailandia se encontró una asociación entre los niveles de IL-6 y la cronicidad de la enfermedad, (25) los autores han considerado que la inactivación de IL-6 puede servir como una estrategia terapéutica para mejorar el pronóstico de los pacientes con formas graves de infección por el VCHK. Por otra parte, en un estudio que evaluó los perfiles inmunológicos de pacientes con infección por el VCHIK se documentó que un aumento en los niveles de IL-1b e IL-6, y una disminución en RANTES fueron asociados con la gravedad de la enfermedad. (23) Adicionalmente los resultados de un meta-análisis realizado para determinar el perfil inmune de pacientes con enfermedad aguda por VCHIK concluyen que la IL-6, la proteína

quimiotrayente de monocitos 1 (MCP-1), IFN α e IFN- γ se encuentran elevados durante la fase aguda de la infección por VCHIK y específicamente IL-6 y MCP-1 en casos con carga viral alta, la IL-6 e IL-1b han sido reportadas como marcadores de severidad en infección por VCHIK, mientras que la IL-6 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos han sido asociados a artralgias persistentes. (22)

3. HIPÓTESIS

Hipótesis nula: La presencia de biomarcadores inmunológicos no está asociada a las manifestaciones crónicas de la enfermedad del VCHIK en pacientes de la cohorte de seguimiento del corregimiento de San Joaquín (Mahates) departamento de Bolívar.

Hipótesis alterna: La presencia de biomarcadores inmunológicos está asociada a las manifestaciones crónicas de la enfermedad del VCHIK en pacientes de la cohorte de seguimiento del corregimiento de San Joaquín (Mahates) departamento de Bolívar.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Estimar la posible asociación entre la presencia de biomarcadores inmunológicos y las manifestaciones clínicas de progresión a la fase crónica de la enfermedad del VCHIK en pacientes de la cohorte de seguimiento del corregimiento de San Joaquín (Mahates) departamento de Bolívar.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las características sociales, demográficas y clínicas de los pacientes infectados por el VCHIK con manifestaciones clínicas de la fase aguda, sub-aguda y crónica de la enfermedad.
2. Determinar la presencia de biomarcadores inmunológicos, de acuerdo con el tipo de citoquinas expresadas, en pacientes infectados por VCHIK con manifestaciones clínicas de la fase crónica de la enfermedad.
3. Estimar la asociación entre los factores sociodemográficos y clínicos presentes en la fase crónica de la enfermedad del VCHIK con la presencia de biomarcadores inmunológicos.

5. METODOLOGÍA

5.1 TIPO DE ESTUDIO Y DIAGRAMA

Se realizó un estudio de corte transversal (Cross- sectional) a partir de una cohorte prospectiva de una base de datos suministrada por el INS en la que se obtuvo información de pacientes con enfermedad por VCHIK del corregimiento de San Joaquín (Mahates) departamento de Bolívar. La base se obtuvo a partir de un seguimiento riguroso de la cohorte inicial de pacientes con enfermedad de VCHIK en cuatro momentos (fase aguda, fase subaguda, fase crónica primera visita y fase crónica segunda visita), con el fin de obtener información de la historia natural de la enfermedad en el corregimiento de san Joaquín, adicionalmente se determinó en la fase crónica la presencia de biomarcadores inmunológicos que pudieran estar presentes en esta fase de la enfermedad. (Figura 1).

Figura 1. Esquema explicativo del tipo de estudio.



5.2 POBLACIÓN

Población universo: Habitantes del corregimiento de San Joaquín (Mahates) departamento de Bolívar

Población diana: Pacientes del corregimiento de San Joaquín (Mahates) departamento de Bolívar que presentaron sintomatología de la enfermedad por el VCHIK.

Población accesible: Pacientes del corregimiento de San Joaquín (Mahates) departamento de Bolívar que presentaron sintomatología de la enfermedad por el VCHIK y que hacen parte de la cohorte de seguimiento realizada por el INS en este lugar donde fue detectada por primera vez la transmisión autóctona del VCHIK en el país.

5.2.1 Criterios inclusión

1. Residentes del corregimiento de San Joaquín (Mahates) departamento de Bolívar que presentaron inicio de sintomatología aguda de la enfermedad por el VCHIK entre el 1 y el 27 de septiembre de 2014 y cumplen con la definición de caso ajustada por el INS.
2. Casos notificados al Sistema de Vigilancia en Salud Pública SIVIGILA entre el 1 y el 27 de septiembre de 2014

5.2.2 Criterios exclusión

1. Personas que cursen con una patología de base como artritis reumatoide.

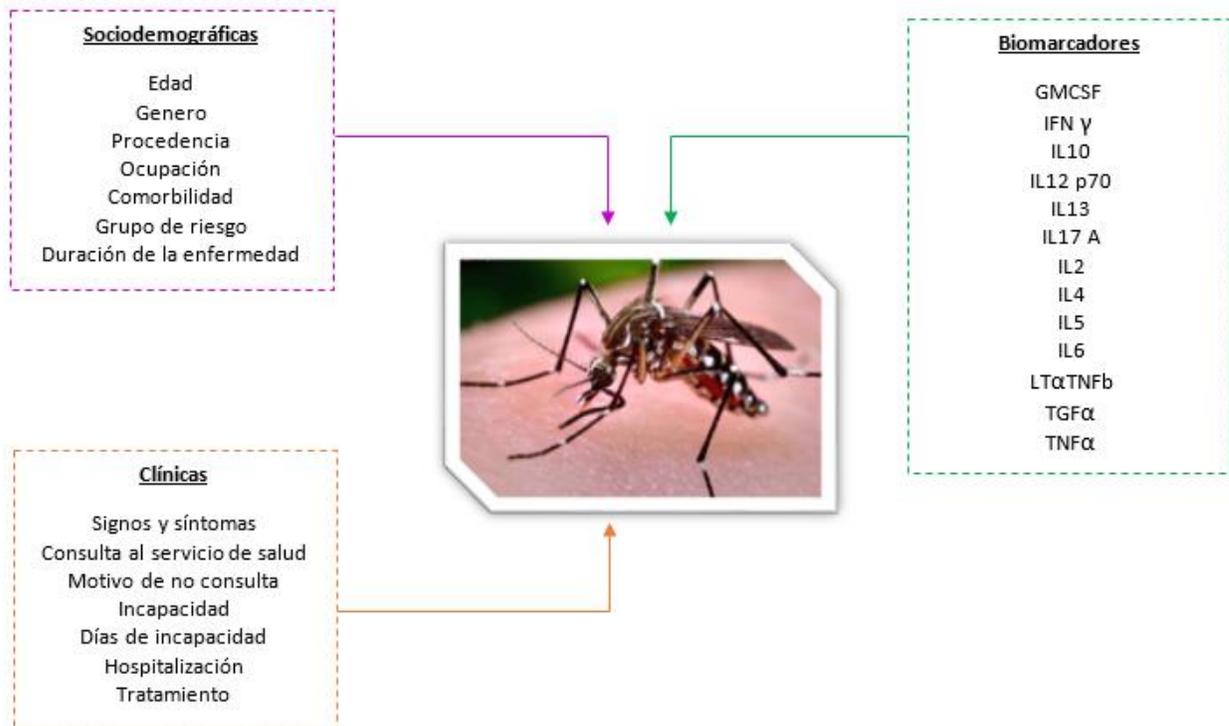
5.3 DISEÑO MUESTRAL

El presente estudio se realizó con fuente de información secundaria, por tal motivo no se calculó un tamaño muestral ni se empleó algún tipo de muestreo, por el contrario, se trabajó con la totalidad de pacientes incluidos en la base de datos y que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión.

5.4 DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

5.4.1 Diagrama de variables

Figura 2. Diagrama de variables.



5.4.2 Tabla de variables

Tabla 1. Tabla de variables.

N	Variable	Nombre	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías	Unidad de medida	Relación	Definición
1	Variables sociodemográficas	Edad	Cuantitativa	Razón	NA	Edad medida en años	Independiente	Edad medida en años
2	Variables sociodemográficas	Genero	Cualitativo	Nominal	Femenino/ Masculino	NA	Independiente	Genero al que pertenece el paciente
3	Variables sociodemográficas	Procedencia	Cualitativo	Nominal	Rural/Urbana	NA	Independiente	Lugar donde vive
4	Variables sociodemográficas	Ocupación	Cualitativo	Nominal	Población no productiva, desempleado, estudiante, docente, ama de casa, oficios varios, campesino, independiente, profesional salud Sin comorbilidad, asma, hta, alergias, diabetes, artrosis, convulsiones, hernia, dislipidemia, parálisis y anemia	NA	Independiente	Tipo de trabajo que desempeña
5	Variables sociodemográficas	Comorbilidad	Cualitativo	Nominal		NA	Independiente	Ocurrencia de más de una patología en el mismo paciente.

N	Variable	Nombre	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías	Unidad de medida	Relación	Definición
6	Variables sociodemográficas	Grupos de riesgo	Cualitativo	Nominal	Sin riesgo, Mujer en embarazo, y personas mayores de 60 años	NA	Independiente	Población con mayor susceptibilidad
7	Variables sociodemográficas	Duración de la enfermedad	Cuantitativa	Razón	NA	Días de duración de enfermedad	Independiente	Días de duración de enfermedad
8	Variables Clínicas	Cronicidad	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Dependiente	persistencia de los síntomas por más de 3 meses
9	Variables Clínicas	Sintomático	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Presencia de síntomas
10	Variables Clínicas	Fiebre	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Aumento de temperatura del cuerpo
11	Variables Clínicas	Duración fiebre	Cuantitativa	Razón	NA	Días de duración de la fiebre	Independiente	Días de duración de la fiebre
12	Variables Clínicas	Malestar general	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Sensación generalizada de molestia
13	Variables Clínicas	Escalofríos	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Sensación de fría extrema

N	Variable	Nombre	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías	Unidad de medida	Relación	Definición
14	Variables Clínicas	Mialgia	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Dolor muscular
15	Variables Clínicas	Cefalea	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Dolor de cabeza
16	Variables Clínicas	Diarrea	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Deposiciones blandas
17	Variables Clínicas	Nauseas	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Sensación de malestar estomacal
18	Variables Clínicas	Vomito	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Expulsión violenta
19	Variables Clínicas	Adinamia	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Ausencia de fuerza física
20	Variables Clínicas	Dificultad para agarra	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Dificultad para agarra
21	Variables Clínicas	Conjuntivitis	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Inflamación de la conjuntiva

N	Variable	Nombre	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías	Unidad de medida	Relación	Definición
22	Variables Clínicas	Rash	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Brote
23	Variables Clínicas	Sitio de inicio rash	Cualitativo	Nominal	Abdomen, brazos, cara, cuello, espalda, piernas, tórax, generalizado	NA	Independiente	Lugar del cuerpo donde se dio inicio el brote
24	Variables Clínicas	Adenopatía	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Aumento del tamaño de ganglios
25	Variables Clínicas	Artralgia	Cualitativo	Nominal	Sin Artralgia, mono y poliartralgia	NA	Independiente	Dolor articular
26	Variables Clínicas	Sitio de inicio artralgia	Cualitativo	Nominal	Cadera, mano, pie, talón, cuello, codo, columna, dedo mano, dedo pie, hombro, muñeca, rodilla, tobillo	NA	Independiente	Lugar del cuerpo donde se dio inicio la artralgia
27	Variables Clínicas	Articulaciones comprometidas	Cuantitativa	Razón	NA	Numero articulaciones comprometidas	Independiente	Numero articulaciones comprometidas
28	Variables Clínicas	Edema	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Exceso de líquido en articulación u órgano

N	Variable	Nombre	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías	Unidad de medida	Relación	Definición
29	Variables Clínicas	Dolor extremidades inferiores	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Dolor extremidades inferiores
30	Variables Clínicas	Dolor extremidades superiores	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Dolor extremidades superiores
31	Variables Clínicas	Irritabilidad en niños	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Irritabilidad en niños
32	Variables Clínicas	Inapetencia	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Falta de apetito
33	Variables Clínicas	Afta	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Úlceras
34	Variables Clínicas	Gingivitis	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Inflamación de las encías
35	Variables Clínicas	Dolor de pecho	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Dolor de pecho
36	Variables Clínicas	Sabor amargo	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Sabor amargo
37	Variables Clínicas	Depresión	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Trastorno mental

N	Variable	Nombre	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías	Unidad de medida	Relación	Definición
38	Variables Clínicas	Debilidad	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Debilidad
39	Variables Clínicas	Disgeusia	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Alteración del gusto
40	Variables Clínicas	Insomnio	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Falta anormal de sueño
41	Variables Clínicas	Prurito	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Sensación de picor en la piel
42	Variables Clínicas	Deformidad de mano	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Deformidad de mano
43	Variables Clínicas	Deformidad de pie	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Deformidad de pie
44	Variables Clínicas	Adormecimiento de la mano	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Adormecimiento de la mano
45	Variables Clínicas	Adormecimiento del pie	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Adormecimiento del pie
46	Variables Clínicas	Consulta al servicio de salud	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Consulta al servicio de salud

N	Variable	Nombre	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías	Unidad de medida	Relación	Definición
47	Variables Clínicas	Motivos de no consulta	Cualitativo	Nominal	Automedico, no hay médico, distancia, no le gusta ir al médico, no tiene carnet, no es grave	NA	Independiente	Motivos de no consulta
48	Variables Clínicas	Incapacidad	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Incapacidad
49	Variables Clínicas	Días Incapacidad	Cuantitativa	Razón	NA	Días de incapacidad	Independiente	Número de días de incapacidad
50	Variables Clínicas	Hospitalizado	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Hospitalizado
51	Variables Clínicas	Tratamiento (Acetaminofén, Diclofenaco, Ibuprofeno, Naproxen, Meloxicam, Nimesulide, Aines, Dexametaxona, Betametasona, Loratadina, Tiamina, Vitaminas, Dipirona, Antibiotico,	Cualitativo	Nominal	Ausencia/ presencia	NA	Independiente	Tratamiento

N	Variable	Nombre	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías	Unidad de medida	Relación	Definición
52	Variables inmunológicas	Biomarcadores (GMCSF, IFN γ , IL10, IL12 p70, IL13, IL17 A, IL2, IL4, IL5, IL6, LT α TNFb, TGF α , TNF α)	Cuantitativa	Razón	NA	NA	Independiente	Presencia de marcadores inmunológicos

5.5 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN

La base de datos de la cohorte de seguimiento que se utilizó en el presente estudio fue alimentada en las visitas realizadas por un grupo de la dirección de vigilancia del riesgo en salud pública del INS, desde la detección de la circulación autóctona del VCHIK en septiembre del 2014 hasta la evolución de los casos a fase crónica de la enfermedad. La recolección inicial de los datos se realizó en septiembre determinando el grupo de casos agudos, la segunda visita se realizó en noviembre del 2014 determinando los casos que pasaron a fase subaguda de la enfermedad y entre febrero y mayo del 2015 se realizaron 2 visitas con el fin de identificar casos en fase crónica.

La información se recolectó mediante visitas casa a casa a la totalidad de las viviendas reportadas por la alcaldía del municipio, por personal previamente capacitado, con el fin de censar la población y conocer la evolución de la enfermedad en una población que aseguraba seguimiento. Para tal fin se elaboró un único formato para las tres fases de la enfermedad, el formato incluía variables de identificación, variables sociodemográficas y variables clínicas. En cada una de las visitas se recogió información de las variables clínicas para de esta forma evidenciar la evolución de la enfermedad.

La información para determinar la presencia de biomarcadores fue obtenida a partir del procesamiento de una muestra de sangre tomada en la segunda visita de la fase crónica. El procesamiento se realizó con el kit LXSAHM (Human Premixed Multi-Analyte Kit) este kit detecta hasta 50 biomarcadores humanos, este está diseñado para su uso con el Luminex® MAGPIX CCD Imager. El principio de esta técnica se basa en que cada conjunto de microesferas se reviste con un anticuerpo específico para una citoquina, quimioquina o biomarcador que permite la captura y detección de analitos específicos de una muestra. Dentro del analizador Luminex compacto, los láseres excitan los colorantes internos que identifican cada partícula de microesferas. El análisis se llevó a cabo de acuerdo a las instrucciones de fabricante, para la medición de los resultados se

generaron curvas estándar para cada biomarcador, la intensidad media de la fluorescencia de cada pocillo se convirtió en una concentración.

La base de datos fue suministrada por el INS en una USB, la cual contenía la información de las tres visitas realizadas al corregimiento de san Joaquín, se garantizó la confidencialidad de los pacientes, esta se realizó mediante la identificación por medio de numeración seriada.

5.6 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

Los sesgos fueron controlados desde el inicio de la recolección de la información por parte del INS, tomando como estrategia la capacitación, entrenamiento y supervisión del personal, sin embargo, al ser un estudio con fuente de información secundaria se pueden presentar algunos sesgos de selección que no pudo ser controlado en la presente investigación, el sesgo de confusión se controló sacando del estudio los pacientes que según visita con reumatología cursaban con patologías reumatológicas de base. En la tabla 2 se presentan las estrategias que se usaron para el control de los sesgos por parte del INS.

Para el control de errores en esta investigación, se realizó recategorización de variables y ajuste de las mismas, así como una revisión total de la base de datos enfocada en las variables a utilizar para este estudio, que pretendió encontrar errores de digitación e información faltante.

Tabla 2. Estrategias para control de sesgos.

Tipo de sesgo	Presencia del sesgo	Control del sesgo
Selección	En la selección de los casos principalmente en la fase aguda de la enfermedad.	Cumpliendo estrictamente la definición de caso, dada por OPS y ajustada por el INS. La selección de los pacientes se hizo mediante revisión y cumplimiento de definición de caso por presencia de sintomatología en visita médica al momento de inicio de la enfermedad en fase aguda,
Mala Clasificación	Los sujetos de estudio pueden haberse clasificado erróneamente como agudos ya que la enfermedad se presentó de manera generalizada en todo el corregimiento de San Joaquín	Evaluando la presencia de variables clínicas que definieran cada una de las fases de la enfermedad. Se realizaron vistas casa a casa por médicos capacitados para tal fin.
Confusión	Presencia de comorbilidad especialmente de origen reumatológico puede llevar a elevar proporción de casos crónicos	Excluyendo pacientes que presenten algún tipo de Comorbilidad como enfermedades reumatoideas. Se realizo consulta con reumatólogo para evaluar posibles enfermedades reumatológicas de base.

5.7 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

La base de datos de la cohorte de seguimiento que se utilizó en el presente estudio fue proporcionada y elaborada por la Dirección de vigilancia y análisis del riesgo en salud pública del INS, a partir de esta información se identificaron los pacientes en cada una de las fases (aguda, subaguda y crónica) de la enfermedad, según la definición de caso dada por la OPS y la definición de caso ajustada por el INS. (OPS “Paciente con fiebre $>38^{\circ}\text{C}$, artralgia grave o artritis de comienzo agudo y rash, que no se explican por otras condiciones médicas, y que resida en un municipio en donde se haya declarado situación de brote”)(19) (INS “Paciente que resida en un municipio donde habite el mosquito transmisor, que presente fiebre mayor a 38°C , artralgia grave o artritis de

comienzo agudo, eritema multiforme o síntomas que no se explican por otras condiciones médicas”)(26)

Las variables sociodemográficas, clínicas e inmunológicas fueron obtenidas en su totalidad de la base de datos proporcionada por el INS. El análisis estadístico de los datos se realizó en el programa IMB SPSS versión 21, con licencia institucional de la Universidad del Rosario. Para cumplir con los objetivos del proyecto se llevó a cabo el plan de análisis que se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Plan de análisis

Objetivo	Análisis estadístico	Presentación resultados
Objetivo 1	Variables cualitativas: Frecuencias y porcentajes	variables cualitativas: tablas y gráficos
Objetivo 2	Variables cuantitativas: se realizó una prueba de Kolmogorov-Smirnov para valorar si presentan una distribución normal. Para variables normales se usó medias y desviación estándar, para variables no normales se usó medianas y rango intercuartílico. Análisis bivariado se incluyó como variables independientes cada uno de los biomarcadores y como variable dependiente las manifestaciones clínicas en la fase crónica de la enfermedad, se realizó tablas de contingencia con su OR para estimar asociación.	variables cuantitativas: Histograma de frecuencia, tabla de resumen
Objetivo 3	Para analizar cuál de las manifestaciones clínicas tiene un mayor efecto en la presencia de biomarcadores, se aplicará un modelo de regresión logística binaria con todas las variables que en el análisis bivariado reporten asociación estadísticamente significativa.	Tabla de resumen

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El desarrollo de esta investigación se ajustó a los principios médicos y éticos (respeto por las personas, justicia y beneficencia), protegiendo siempre la privacidad de los sujetos involucrados en este estudio. Esta investigación es considerada como una investigación sin riesgos, según la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud y la declaración Internacional de Helsinki, ya que los datos serán obtenidos de una fuente secundaria como lo fue la base de datos realizada por la dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública del INS.

Por todo lo anterior se obtuvo el permiso del INS para usar la base de datos del proyecto biomarcadores de respuesta inmune en casos crónicos y no crónicos de infección por virus del Chikungunya, bajo los parámetros que esta institución refiere. Así mismo, se solicitó la revisión y aprobación expedita del comité de ética de la Universidad del CES (ver anexos A y B).

Adicionalmente se hace manifiesto el manejo responsable de la información en la obtención de los resultados estadísticos, y la confidencialidad de la información contenida en las bases de datos empleada.

7. RESULTADOS

San Joaquín es un corregimiento del municipio de Mahates, departamento del Bolívar, con una población de 726 personas aproximadamente; el 11 de septiembre del 2014 se notificó al sistema nacional de vigilancia SIVIGILA una enfermedad febril de etiología desconocida, tras la investigación de campo, el INS, pudo establecer el primer caso autóctono de enfermedad por VCHIK en Colombia confirmado por laboratorio; a partir de la fecha se determinó que dado el desconocimiento del comportamiento de esta enfermedad en nuestro país se haría seguimiento al total de pacientes reportados en fase aguda en ese corregimiento, de esta manera se clasificaron inicialmente 557 personas sintomáticas en fase aguda de la enfermedad a las cuales se les realizó seguimiento clínico, luego en noviembre del mismo año el 48,1% (268/557) de los casos habían progresado a fase subaguda de la enfermedad y en febrero del 2015, el 22,2% (124/557) de los casos a fase crónica.

7.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

Con la base de datos suministrada por el INS producto del seguimiento de la cohorte de San Joaquín, se evaluaron algunas variables sociodemográficas de importancia para esta población y tipo de estudio; variables como edad, sexo, procedencia, ocupación, comorbilidad y grupo de riesgo fueron indispensables para el entendimiento de la población a estudiar. De los 557 pacientes encuestados el 50,1% (279/557) fueron mujeres, la edad media de los pacientes participantes fue de 32 años teniendo como edad mínima 1 año y edad máxima 89 años. El municipio de Mahates tiene el 60% de su población ubicada en la zona rural (Alcaldía de Mahates), el corregimiento de San Joaquín se encuentra ubicado en la zona rural de este municipio, por tal motivo el 100% de la población de la cohorte vive en esta zona, las ocupaciones más referidas en esta población fueron: estudiantes, amas de casa y campesinos 23%.

La enfermedad por VCHIK afecta a toda la población en general, pero existen algunos factores de riesgo que predisponen a la severidad de la enfermedad como 1) la edad (menores de 1 año y mayores de 60 años), 2) el embarazo y 3) presencia de comorbilidades. Para la población en estudio el 11% eran mayores de 60 años y 0.2% estaban en embarazo, con respecto a las-comorbilidades se reportaron: hipertensión y convulsiones. Todos estos resultados de las características sociodemográficas de acuerdo con la fase de la enfermedad se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Características sociodemográficas de la población con enfermedad del VCHIK, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014

Características	Fase aguda n= 557 (100%)	Fase sub-aguda n= 268 (48,1%)	Fase crónica 1ª visita n= 124 (22.2%)	Fase crónica 2ª visita* n=107 (19.2%)
Edad				
0 - 4	16 (2.9%)	1 (0.4%)	0 (0%)	0 (0%)
5 - 11	91 (16.3%)	15 (5.6%)	0 (0%)	0 (0%)
12 - 25	132 (23.7%)	30 (11.2%)	10 (8.1%)	7 (6.5%)
26 - 40	115 (20.6%)	69 (25.7%)	33 (26.6%)	27 (25.2%)
41 - 64	161 (28.9%)	122 (45.5%)	60 (48.4%)	54 (50.5%)
65 o mas	42 (7.5%)	31 (11.6%)	21 (16.9%)	19 (17.8%)
Genero				
Femenino	279 (50.1%)	153 (57.1%)	72 (58.1%)	63 (58.9%)
Masculino	278 (49.9%)	115 (42.9%)	52 (41.9%)	44 (41.1%)
Procedencia				
Rural	557 (100%)	268 (100%)	124 (100%)	107 (100%)
Ocupación				
Estudiante	176 (31.6%)	30 (11.2%)	4 (3.2%)	2 (1.9%)
Ama de casa	152 (27.3%)	117 (43.7)	60 (48.4%)	54 (50.5%)
Campesino	128 (23%)	78 (29.1)	37 (29.8%)	31 (29%)
Oficios varios	46 (8.3%)	22 (8.2%)	13 (10.5%)	11 (11.2%)
Independiente	15 (2.7%)	9 (3.4%)	4 (3.2%)	4 (3.7%)
Desempleado	15 (2.7%)	2 (0.7%)	0 (0%)	0 (0%)
No productiva	14 (2.5%)	3 (1.1%)	2 (1.6%)	1 (0.9%)
Docente	9 (1.6%)	5 (1.9%)	3 (2.4%)	2 (1.9%)
Profesional salud	2 (0.4%)	2 (0.7)	1 (0.8%)	1 (0.9%)
Grupo de riesgo				
Sin riesgo	495 (88.9%)	221 (82.5%)	96 (77.4%)	81 (75.7%)
Mayor de 60 años	61 (11%)	46 (17.2%)	28 (22.6%)	26 (24.3%)
Embarazo	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0 (0%)	0 (0%)
Comorbilidad				

Sin comorbilidad	479 (86%)	219 (81.7%)	93 (75%)	80 (74.8%)
Hipertensión	40 (7.2%)	28 (10.4.4%)	19 (15.3%)	15 (14%)
Convulsiones	8 (1.4%)	4 (1.5%)	2 (1.6%)	2 (1.9%)
Alergias	6 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0%)	0 (0%)
HTA y diabetes	6 (1.1%)	3 (1.1%)	3 (2.4%)	3 (2.8%)
Asma	4 (0.7%)	1 (0.4%)	0 (0%)	0 (0%)
Dislipidemia	4 (0.7%)	4 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.9%)
Diabetes	3 (0.5%)	3 (1.1%)	3 (2.8%)	3 (2.8%)
Artrosis	2 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.8%)	1 (0.9%)
Hernia	2 (0.4%)	4 (1.5%)	0 (0%)	0 (0%)
Anemia	2 (0.4%)	2 (0.7%)	2 (1.6%)	2 (1.9%)
Parálisis	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0 (0%)	0 (0%)

*La segunda visita de la fase crónica se realizó con un intervalo de 3 meses con el fin de confirmar la sintomatología y la persistencia de los síntomas en esta fase.

7.1 DESCRIPCIÓN CARACTERÍSTICAS CLINICAS

7.1.1 Fase aguda

Los síntomas de la enfermedad varían dependiendo de la fase en la que se encontraban los pacientes, la fase aguda se caracterizó por la presencia de fiebre, rash y cefalea, siendo estos los síntomas descritos por la OPS para la definición de caso, adicionalmente para los casos que presentaron fiebre se determinó el tiempo de duración (días) y para rash el sitio de inicio. Tabla 6 y Figura 3. Otros síntomas presentes en esta fase pero que son inespecíficos fueron dolor de extremidades, dificultad para el agarre, adinamia, escalofrío, adenopatías, inapetencia, monoartralgia y poliartralgias. Tabla 5.

Tabla 5. Signos y síntomas de la población con enfermedad del VCHIK, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014

Síntomas	Fase aguda n= 557 (100%)	Fase sub-aguda n= 268 (48,1%)	Fase crónica 1ª visita n= 124 (22.2%)	Fase crónica 2ª visita* n=107 (19.2%)
Fiebre	537 (96.4%)	-----	-----	-----
Rash	448 (80.4%)	8 (3%)	0 (0%)	2 (1.9%)
Cefalea	437 (78.5%)	-----	12 (9.7%)	-----
Dolor extremidades				
Inferiores	387 (69.5%)	209 (78%)	124 (100%)	76 (71%)
Superiores	387 (69.5%)	189 (70.5%)	124 (100%)	64 (59.8%)
Dificultad para agarrar	382 (68.6%)	-----	-----	-----
Adinamia	347 (62.3%)	94 (35.1%)	33 (26.6%)	57 (53.3%)
Escalofrió	331 (59.4%)	-----	-----	-----
Adenopatía	299 (53.7%)	-----	-----	-----
Inapetencia	291 (52.2%)	-----	-----	-----
Malestar general	287 (51.1%)	-----	-----	-----
Tipo artralgia				
Monoartralgia	267 (47.9%)	94 (35.1%)	6 (4.8%)	7 (6.2%)
Poliartralgia	276 (49.6%)	174 (64.9%)	118 (95.2%)	98 (91.6%)
Mialgia	266 (47.8%)	-----	-----	-----
Edema	203 (36.4%)	88 (32.8)	25 (20.2%)	18 (16.8%)
Conjuntivitis	167 (30%)	-----	-----	-----
Vomito	119 (21.4%)	-----	20 (16.1%)	-----
Nauseas	118 (21.2%)	-----	-----	-----
Diarrea	31 (5.6%)	-----	-----	-----
Afta	27 (4.8%)	-----	-----	-----
Gingivitis	20 (3.6%)	-----	-----	-----
Sabor amargo	9 (1.6%)	-----	-----	-----
Dolor pecho	6 (1.1%)	-----	-----	-----
Irritabilidad en niños	2 (0.5%)	-----	-----	-----
Depresión	1 (0.2%)	63 (23.5%)	1 (0.8%)	24 (22.4%)
Debilidad	-----	90 (33.6%)	28 (22.6%)	-----
Disgeusia	-----	15 (5.6%)	4 (3.2%)	7 (6.5%)
Insomnio	-----	80 (29.9%)	21 (16.9%)	34 (31.8%)
Prurito	-----	19 (7.1)	8 (6.5%)	5 (4.7%)
Deformidad				
Mano	-----	11 (4.1%)	1 (0.8%)	5 (4.7%)
Pie	-----	4 (1.5%)	0 (0%)	1 (0.9%)
Adormecimiento				
Mano	-----	107 (39.9%)	28 (22.6%)	51 (47.7%)
Pie	-----	39 (14.6%)	11 (8.9%)	31 (29%)

Figura 3. Distribución porcentual sitio de inicio de rash en fase aguda del VCHIK, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014

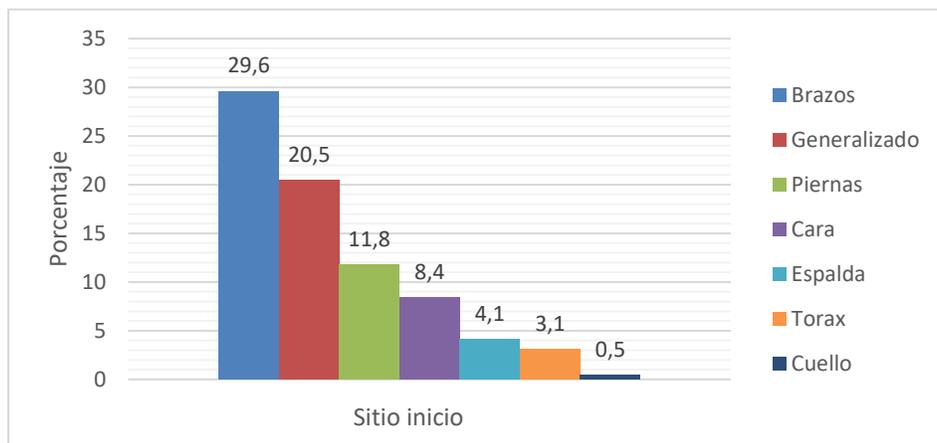


Tabla 6. Días de duración de fiebre en fase aguda del VCHIK, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014

Características	Fase aguda	
	Casos	%
Fiebre	537	96.4%
Duración fiebre		
1 día	90	16.2%
2 días	199	35.7%
3 días	145	26%
4 días	62	11.1%
Mas de 5 días	38	6.8%
	Mediana	RIC
Duración fiebre	2	1

Los sitios más frecuentes de inicio de artralgias fueron los dedos de la mano y las rodillas. La articulación más frecuente en que se dio la diseminación desde la articulación de inicio fue de los codos hacia las rodillas, de las rodillas hacia los tobillos y de los dedos de los pies hacia la mano.

Tabla 7.

El 97.3% de los pacientes tomo algún tipo de medicamento para la disminución de los síntomas, el medicamento que fue más usado fue el acetaminofén, otros medicamentos como antihistamínicos, loratadina, AINES y diclofenaco fueron usados por esta población. Tabla 8. Cabe resaltar que el 72.4% de la población con enfermedad aguda por VCHIK consulto a algún servicio médico, el 27.6% no consultaron al servicio médico y de estos el 19.4% se automedicaron, otras razones por las cuales los pacientes no asistieron al servicio de salud fueron: que no había médico, no le gusta ir al médico, la distancia para llegar al centro de salud y que creían que no era grave. Figura 4.

Tabla 7. Diseminación de las artralgias desde la articulación de inicio en fase aguda de la enfermedad VCHIK, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014

Fase aguda			
Sitio de inicio	%	Diseminación	%
Dedo mano	38.2%	Pie	24,4%
		Muñeca	23.5%
		Rodilla	19.2%
Rodilla	17.1%	Tobillo	41.1%
		Mano	14.7%
		Pie	13.7%
Muñeca	12.6%	Tobillo	22.9%
		Rodilla	22.9%
		Dedo mano	21.4%
Tobillo	12.2%	Rodilla	32.4%
		Mano	17.6%
		Muñeca	16.2%
Dedo pie	11.3%	Mano	34.9%
		Rodilla	28.6%
		Tobillo	25.4%
Codo	3.6%	Rodilla	50%
		Mano	20%
		Muñeca	10%
Hombro	2%	Muñeca	27.3%
		Mano	27.3%
		Rodilla	18.2%

Figura 4. Distribución porcentual, motivo por el cual no consulto el centro de salud en fase aguda de la enfermedad VCHIK, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014

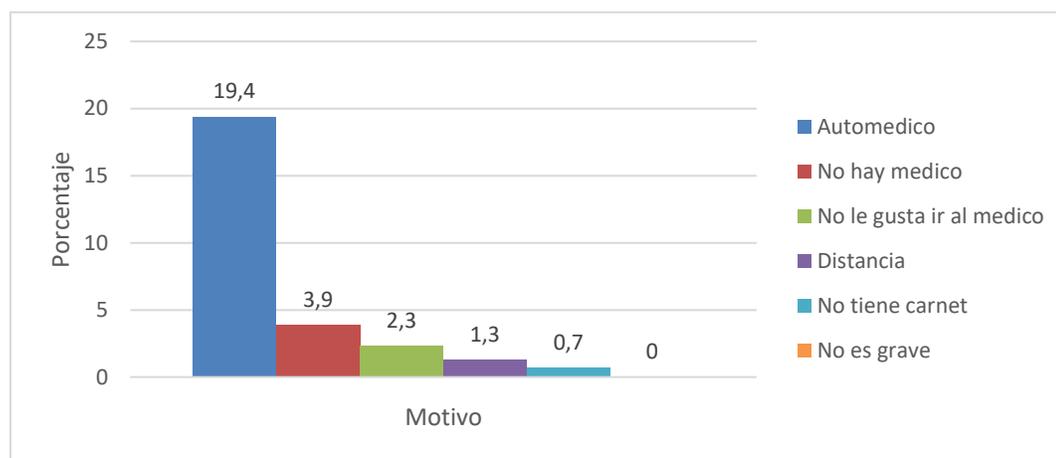


Tabla 8. Medicamentos consumidos por la población con enfermedad del VCHIK, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014

Características	Fase aguda n= 557	Fase sub-aguda n= 268	Fase crónica 1ª visita n= 124	Fase crónica 2ª visita n=107
Tratamiento				
Acetaminofén	511 (91.7%)	119 (44.4%)	72 (58.1%)	42 (39.3%)
Antihistamínicos	162 (29.1)	-----	-----	-----
Loratadina	158 (28.4%)	5 (1.9%)	-----	-----
AINES	149 (26.8%)	-----	-----	3 (2.8%)
Diclofenaco	84 (15.1%)	16 (6%)	4 (3.2%)	1 (0.9%)
Naproxeno	40 (7.2)	13 (4.9%)	15 (12.1%)	8 (7.5%)
Vitaminas	39 (7%)	-----	-----	2 (1.9%)
Antibióticos	25 (4.5%)	-----	-----	-----
Ibuprofeno	23 (4.1%)	7 (2.6%)	5 (4%)	4 (3.7%)
Nimesulide	16 (2.9%)	15 (5.6%)	-----	-----
Dexametasona	20 (3.6%)	7 (2.6%)	-----	-----
Betametasona	19 (3.4%)	-----	-----	-----
Tiamina	12 (2.2%)	3 (1.1%)	1 (0.8%)	3 (2.8%)
Hidroxicina	5 (0.9%)	0 (0%)	-----	-----
Meloxicam	2 (0.4%)	0 (0%)	-----	-----
Dipirona	1 (0.2%)	0 (0%)	-----	-----
Homeopático/ naturista	-----	-----	3 (2.4%)	-----

Del 72.4% que consultaron al médico el 1.4% requirieron hospitalización, el 91.6% fueron incapacitados en algún momento de la fase aguda de la enfermedad, el 43.3% fueron incapacitados de 1 a 3 días, el 38% de 4 a 8 días, siendo estos los más frecuentes. Tabla 9.

Tabla 9. Días de incapacidad en fase aguda del VCHIK, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014

Características	Fase aguda	
	Casos	%
Incapacidad	510	91.6
Días incapacidad		
1 -3 días	241	43.3
4 – 8 días	210	38
9 – 15 días	52	9.3
Mas de 15 días	7	1.2
	Mediana	RIC
Días incapacidad	2	1

7.1.2 Fase subaguda

El 48.1% de los pacientes pasaron de fase aguda de la enfermedad del VCHIK a fase subaguda, los síntomas referidos más frecuentemente en esta fase fueron: dolor de extremidades inferiores, dolor de extremidades superiores, poliartralgia, adormecimiento de manos y monoartralgia. La presencia de rash en esta fase fue poco frecuente, presentándose principalmente en piernas, tórax, cara y espalda. Tabla 5.

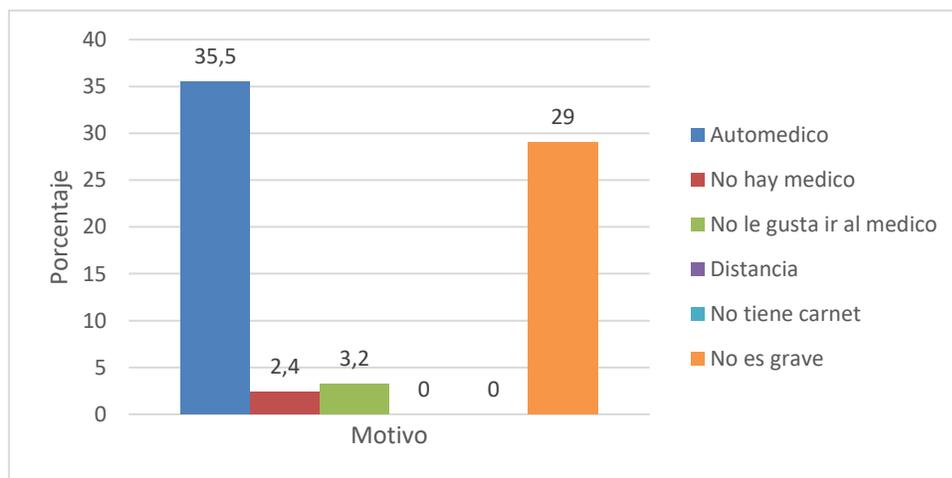
En esta fase el 55.6% de las personas tomaron algún tipo de medicamento, siendo los más usados el acetaminofén, diclofenaco, nimesulide y naproxeno. Tabla 8. Tan solo el 10.4% de la población asistió a los centros de salud, el 89.6% no asistió, dando como resultado un 22.3% de personas que se automedicaron.

7.1.3 Fase Crónica

En la fase crónica como se mencionó en la metodología se realizaron dos visitas con un espacio de tres meses entre ellas. En la primera visita el 22.2% de los pacientes reportaron continuar con síntomas como: dolor de extremidades, poliartralgias, adinamia, adormecimiento mano y debilidad. Tabla 5.

En algún momento de la fase crónica el 67.7% tomaron medicamentos para el alivio de los síntomas como acetaminofén y naproxeno. Tabla 8. El 21.8% de la población con enfermedad crónica por VCHIK consulto a algún servicio médico, el 78.2% no consultaron al servicio médico de los cuales el 35.5% se automedicaron, otras razones por las cuales no asisten al servicio de salud fueron pensaron que no era grave. Figura 5.

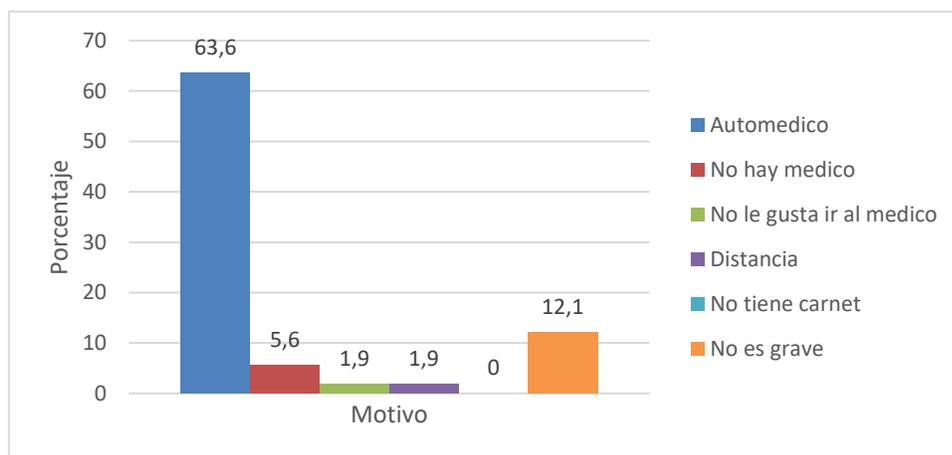
Figura 5. Distribución porcentual motivo por el cual no consulto el centro de salud en fase crónica de la enfermedad VCHIK, 1ª visita, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014



La segunda visita realizada en la fase crónica el 19.2% de los pacientes continuaron con síntomas como poliartralgia, dolor de extremidades inferiores, superiores, adinamia, insomnio, adormecimiento de mano y pie. Tabla 5.

El 52.3% de los pacientes tomaron medicamentos durante esta fase siendo el acetaminofén y los antihistamínicos los más consumidos. Tabla 8. Tan solo el 15% consulto algún centro de salud lo que nos deja un 85% de la población que no consulto y un 63.3% que se automedico, otras razones por las cuales no asistieron al médico pensaron que no era grave y no hay médico en el centro de salud resultados expuestos en la figura 6.

Figura 6. Distribución porcentual motivo por el cual no consulto el centro de salud en fase crónica de la enfermedad VCHIK, 2ª visita, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014



7.2 BIOMARCADORES DE ORIGEN INMUNOLOGICO

Se evaluaron 13 marcadores inmunológicos en 54 pacientes que se encontraban en fase crónica de la enfermedad por VCHIK, los marcadores evaluados fueron GMCSF, IFN γ , il2, IL10, IL12 p70, IL13, IL17 A, IL4, IL5, IL6, TGF α , LT α TNFb y TNF α .

Para describir el perfil inmunológico en pacientes infectados por VCHIK del corregimiento de San Joaquín, se realizó la prueba de normalidad de Kolmogorov- Smirnov dando como resultado que los biomarcadores IFN γ , IL10, IL12 p70, IL13, IL17 A, IL4, IL5, IL6, TGF α y TNF α no tienen

una distribución normal, por tal motivo se hallaron las medianas, RIC, mínimo y máximos como se muestra en la tabla 10.

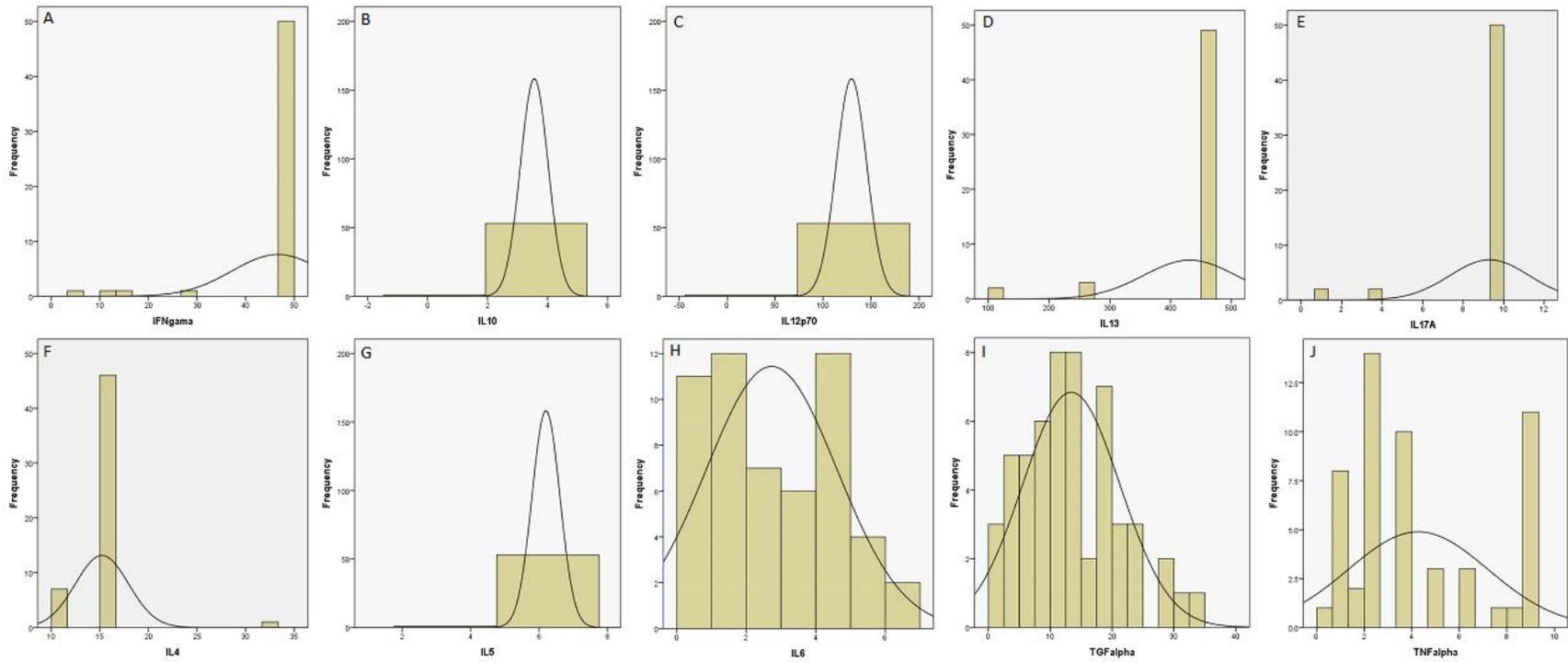
Tabla 10. Medidas de dispersión en marcadores inmunológicos en pacientes en fase crónica de la enfermedad VCHIK, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014.

Biomarcadores	Mediana	Mínimo	Máximo	RIC
IFN γ	49.1	5	49	0
IL10	3.6	0	4	0
IL12 p70	131.8	15	132	0
IL13	454.8	122	455	0
IL17 A	9.8	1	10	0
IL4	15.4	11	32	0
IL5	6,2	3	6	0
IL6	2.3	0	7	3
TGF α	12.5	0	33	11
TNF α	3.8	0	9	4

Los niveles de 10 marcadores (GMCSF, IFN γ , IL2, IL10, IL12 p70, IL13, IL17 A, IL4, IL5 y LT α TNFb) estuvieron por debajo del límite de detección en la mayoría de los pacientes, mientras que IL6, TGF α y TNF α se encontraron con unos niveles elevados (niveles de fluorescencia por encima del punto de corte) en los pacientes del estudio. Figura 7.

Figura 7. Histogramas marcadores inmunológicos presentes en pacientes en fase crónica de la enfermedad VCHIK, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014. (A) IFN γ (B) IL10 (C) IL12 p70 (D) IL13 (E) IL17 A (F) IL4 (G) IL5 (H) IL6 (I) TGF α (J)

TNF α .



7.1 ASOCIACIÓN DE LOS BIOMARCADORES Y SINTOMATOLOGIA

Para poder determinar la posible asociación entre la presencia de biomarcadores y las manifestaciones clínicas de progresión a la fase crónica de la enfermedad del VCHIK, primero se determinó la presencia de variables clínicas con mayor proporción en fase crónica y posteriormente se realizó un análisis bivariado entre la presencia de los biomarcadores IL6, TGF α y TNF α que se encontraron con niveles elevados en los pacientes de la fase crónica.

En cuanto a las variables sociodemográficas de los 54 pacientes que pasaron a fase crónica y que tienen presencia de biomarcadores, el 66.7% fueron mujeres y el rango de edad en el que situó la mayor cantidad de encuestados fue de 41 a 64 años. Las ocupaciones más referidas en esta población son: amas de casa y campesinos. Todos estos resultados de las características sociodemográficas se muestran en la tabla 11.

Los síntomas que más se caracterizaron en este grupo poblacional fueron poliartralgias, adinamia y debilidad. Tabla 12. El número de articulaciones afectadas con mayor proporción fue de 3 y má. Tabla 13.

Tabla 11. Características sociodemográficas de la población con presencia de biomarcadores en la fase crónica de la enfermedad del VCHIK, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014

Características	Fase crónica n= 54 (9.7%)
Edad	
0 - 4	0 (0%)
5 - 11	0 (0%)
12 - 25	3 (6.6%)
26 - 40	11 (20.4%)
41 - 64	26 (48.1%)
65 o mas	14 (25.9%)
Genero	
Femenino	36 (66.7%)
Masculino	18 (3.3%)
Ocupación	
Ama de casa	30 (55.6%)
Campesino	15 (27.8%)
Independiente	3 (5.6%)
Desempleado	2 (3.7%)
Oficios varios	2 (3.7%)
Profesional salud	1 (1.9%)
Grupo de riesgo	
Sin riesgo	36 (66.7%)
Mayor de 60 años	18 (33.3%)
Embarazo	0 (0%)
Comorbilidad	
Sin comorbilidad	38 (70.4%)
Hipertensión	10 (18.5%)
HTA y diabetes	2 (3.7%)
Diabetes	1 (1.9%)
Artrosis	1 (1.9%)
Anemia	1 (1.9%)
Convulsiones	1 (1.9%)

Tabla 12. Signos y síntomas de la población con presencia de biomarcadores en la fase crónica de la enfermedad del VCHIK, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014

Síntomas	Pacientes crónicos n= 54 (9.7%)
Poliartralgias	51 (94.4%)
Adinamia	18 (33.3%)
Debilidad	17 (31.5%)
Adormecimiento de mano	15 (27.8%)
Edema	13 (24.1%)
Vomito	13 (24.1%)
Insomnio	10 (18.5%)
Adormecimiento de pie	7 (13%)
Cefalea	5 (9.3%)
Disgeusia	4 (7.4%)
Prurito	4 (7.4%)
Monoartralgia	3 (5.6%)
Depresión	1 (1.9%)
Deformidad Mano	1 (1.9%)

Tabla 13. Numero de articulaciones afectadas de la población en fase aguda correspondiente a los casos crónicos con biomarcadores de la enfermedad del VCHIK, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014

No. de articulaciones comprometidas	Fase aguda n= 54 (9.7%)
1 - 2	16 (29.7%)
3 o mas	38 (70,3%)

Para poder determinar la posible asociación entre la presencia de biomarcadores inmunológicos y las variables sociodemográficas y clínicas asociadas, se utilizaron aquellas que se presentaron con mayor frecuencia en la fase crónica (relacionadas con un estado de mayor cronicidad).

Se realizó un análisis bivariado con las variables sociodemográficas como la edad, género, ocupación, grupo de riesgo, comorbilidad, días de duración de incapacidad y días de duración de la enfermedad, para tal efecto se realizaron tablas de contingencia con cada una de estas variables y los biomarcadores inmunológicos de interés, posteriormente se halló el OR y IC del 95%. Se encontró que las variables evaluadas no tienen asociación con la presencia de biomarcadores a excepción del grupo de riesgo y el TFN α con un OR de 0,19 (IC 95% 0,04-0,80), resultado que nos indica una posible asociación entre ser mayor de 60 años con la presencia de este biomarcador. Tabla 14

En cuanto a las variables clínicas evaluadas como lo fueron número de articulaciones comprometidas, tipo de artralgia, adinamia, debilidad, adormecimiento de mano, edema e insomnio solo se encontró asociación entre el número de articulaciones comprometidas y TFN α con un OR de 4,49 (IC 95% 1,14-21,6) indicando que hay una posible asociación entre tener tres o más articulaciones comprometidas con la aparición de niveles altos TFN α . Tabla 15

Tabla 14. variables sociodemográficas asociadas con la presencia de biomarcadores inmunológicos de la enfermedad del VCHIK, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014

		Niveles de IL6		OR IC 95%	Niveles de TGF α		OR IC 95%	Niveles de TFN α		OR IC 95%
		Presentes	Ausentes		Presente	Ausentes		Presente	Ausentes	
Edad	12 a 40	13	1	3,25 (0,36-28,6)	13	1	1,87 (0,19-17,4)	13	1	4,33 (0,50-37,4)
	41 a mas	32	8		35	5		30	10	
Genero	Masculino	15	3	1,00 (0,21-4,56)	17	1	2,74 (0,29-25,4)	15	3	1,42 (0,32-6,19)
	Femenino	30	6		31	5		28	8	
Ocupación	Ama de casa	23	7	0,23 (0,02-2,11)	27	3	1,38 (0,20-9,32)	25	5	1,81 (0,40-8,09)
	Campesino	14	1		13	2		11	4	
Grupo de riesgo	Mayor 60 años	15	3	1,00 (0,21-4,56)	15	3	0,45 (0,08-2,52)	11	7	0,19 (0,04-0,80)
	Sin riesgo	30	6		33	3		32	4	
Comorbilidad	HTA	7	3	0,43 (0,08-2,18)	9	1	1,36 (0,14-13,2)	7	3	0,43 (0,08-2,18)
	Sin comorbilidad	32	6		33	5		32	6	
Días duración incapacidad	1 a 8 días	34	8	Indeterminado	36	6	Indeterminado	33	9	2,44 (0,35-16,9)
	9 a más días	5	0		5	0		3	2	
Días duración enfermedad	149 a 174 días	27	5	1,20 (0,28-5,08)	29	3	1,52 (0,27-8,36)	25	7	0,79 (0,20-3,12)
	175 a más días	18	4		19	3		18	4	

Tabla 15. variables clínicas asociadas con la presencia de biomarcadores inmunológicos de la enfermedad del VCHIK, San Joaquín, Mahates, Bolívar, 2014

		Niveles de IL6		OR IC 95%	Niveles de TGF α		OR IC 95%	Niveles de TFN α		OR IC 95%
		Presentes	Ausentes		Presentes	Ausentes		Presentes	Ausentes	
Número de articulaciones comprometidas en la fase aguda	Tres o mas	28	3	3,29 (0,73-14,9)	29	2	3,05 (0,50-18,3)	28	3	4,49 (1,14-21,6)
	Dos o menos	17	6		19	4		15	8	
Tipo de Artralgia	Poliartralgia	43	8	2,68 (0,21-33,2)	45	6	Indeterminado	41	10	2,05 (0,16-24,9)
	Monoartralgia	2	1		3	0		2	1	
Adinamia	Si	16	2	2,1 (0,39-11,6)	17	1	2,74 (0,29-25,4)	14	4	0,84 (0,21-3,3)
	No	26	7		31	5		29	7	
Debilidad	Si	14	3	0,90 (0,19-4,14)	16	1	2,5 (0,26-23,2)	15	2	2,4 (0,46-12,6)
	No	31	6		32	5		28	9	
Adormecimiento de maño	Si	12	2	1,41 (0,26-7,77)	15	0	Indeterminado	13	2	1,95 (0,36-10,30)
	No	32	7		33	6		30	9	
Edema	Si	10	3	0,57 (0,12-2,70)	11	2	0,59 (0,09-3,69)	11	2	1,54 (0,28-8,28)
	No	35	6		37	4		32	9	
Insomnio	Si	8	2	0,75 (0,13-4,34)	9	1	1,15 (0,11-11,1)	7	3	0,51 (0,10-2,45)
	No	37	7		39	5		36	8	

8. DISCUSION

Colombia es uno de los países con más número de casos reportados por enfermedad del VCHIK ya que más del 80% del territorio cuenta con las condiciones óptimas para la reproducción del vector causante de la transmisión de este virus al humano, el corregimiento de San Joaquín ubicado en el departamento de Bolívar fue la entidad territorial en confirmar la presencia del primer caso autóctono en Colombia, por tal motivo esta cohorte ha sido de vital importancia para el estudio del comportamiento de la enfermedad. La presentación de la sintomatología de la enfermedad es clave para que cada territorio haga las modificaciones necesarias para la “definición de caso”, con el fin de dar mayor precisión al momento de la clasificación clínica y notificación al sistema de vigilancia dada las similitudes de esta enfermedad con otros síndromes febriles como el dengue.

A diferencia de otras arbovirosis, la enfermedad por VCHIK se presenta en tres fases (aguda, subaguda y crónica) establecidas principalmente por el tiempo de evolución y la presentación de síntomas, pero que no se presentan en la totalidad de los individuos infectados.

La población de la fase aguda estuvo entre los 12 y 64 años, siendo las mujeres el grupo con mayor proporción de enfermedad en todas las fases, las ocupaciones más afectadas en el inicio de la enfermedad fueron estudiantes y amas de casa, datos que se correlaciona posiblemente al ser las mujeres quienes permanecen más tiempo en el hogar, lugar donde habita el vector transmisor de la enfermedad. Quan menciona que el grupo de edad donde se presentó con mayor prevalencia la enfermedad en el sureste y centro de Vietnam fue de 40 a 69 años. (27) En Colombia- Ocaña Márquez y Escalante reportan que las mujeres y los grupos de edad de 16 a 25 años son los más afectados por esta enfermedad. (28) Los datos hallados en el presente estudios son concordantes con otros sin embargo cabe resaltar que los grupos de edad afectados en cada población pueden variar dependiendo de las condiciones socioeconómicas, de vulnerabilidad, culturales y demográficas.

Zuluaga & Vanegas 2015, describen que comorbilidades como la hipertensión, diabetes, insuficiencia renal, enfermedades cardiovasculares y tuberculosis son factores de riesgo que contribuyen a la severidad de la enfermedad, adicionalmente mencionan que los niños menores de 1 año, adultos mayores y embarazadas son el grupo poblacional más vulnerable y con mayor factor de riesgo (29), así mismo Chang et al. 2017 en un estudio realizado en Colombia menciona la hipertensión y la diabetes como las comorbilidades más frecuentes (30). El presente estudio guiado por la literatura y por lo descrito por la OPS considero que los factores de riesgo presentes en esta población fueron ser mayor de 60 años y la hipertensión, mientras que factores de riesgo reportados por otros autores como diabetes y enfermedad renal no se encontraron en nuestra población.

Diversos estudios realizados en diferentes partes del mundo han descritos síntomas en la fase aguda de la enfermedad por VCHIK, siendo la fiebre, artralgia y rash los síntomas clásicos, otros síntomas que la literatura refiere pero que son inespecíficos son dolor de cabeza, fatiga, náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, escalofrío, conjuntivitis, faringitis y mialgia. (32) Estudios realizados en Europa (Barcelona) por Bocanegra et al. 2016, en casos importados refiere síntomas en la fase aguda como fiebre con un 97,6% seguido de artralgia (83,3%), fatiga (78,6%), rash (64,3%), cefalea (54,8%), artritis (28,6%) y diarrea (19%).(33) En el continente americano se han presentado síntomas como, cefalea, fiebre, rash, artralgia, mialgia y diarrea. (32, 34) En Colombia Chang et al. 2017 reporta síntomas como dolor muscular, debilidad, rash, fiebre cefalea, náuseas y vomito. (30) Los datos hallados en san Joaquín se asemeja con los hallazgos por otros autores ya que los síntomas más frecuentes en esta fase fueron fiebre, rash, cefalea y artralgia, también se evidenciaron otros síntomas que en la literatura no se encuentran frecuentemente en esta fase como dolor de extremidades, dificultad para el agarre, adinamia, escalofrío, adenopatías e inapetencia.

Uno de los síntomas característicos de la fase aguda de la enfermedad y que ha sido descrito por la OPS como uno de los más relevantes para la definición de caso, es la fiebre la cual se encontró en una alta frecuencia en nuestra población y que se presentó con una duración de dos y tres días en la mayoría de la población. Kutsuna et al. 2018 menciona en un estudio realizado en 16 pacientes en Japón con casos importados del VCHIK una mediana de 3 días de fiebre, con un rango

intercuartil de 2 – 4 días. (35) Jean-baptiste et al. 2016 menciona que la fiebre en la mayoría de los pacientes de su estudio fue resuelta antes de los 5 días. (31) Yaseen et al. 2014 describe en su población una duración de dos días de fiebre. (36) Se ha encontrado que en población pediátrica los días de duración de la fiebre es más prologada, un estudio realizado por Elenga et al. en el 2017 en pacientes pediátricos reporta que los días de duración promedio de fiebre en los pacientes fue <7 días. (37) Otro de los síntomas característicos es el rash el cual ha sido descrito por autores como Anderson et al. el cual describes como sitio de inicio de este, el abdomen, brazos, piernas y palmas de manos, (38) Kutsuna et al. menciona la cara, el torso y las extremidades como los lugares típicos y con mayor frecuencia de aparición. (35) Los brazos, las piernas y la localización generalizada fueron los sitios de mayor frecuencia de inicio de rash para este estudio y con menor frecuencia la cara lugar de presentación que es frecuente mencionada por otros autores.

Las artralgias en el presente estudio se presentaron con una frecuencia del 97.5% resultado que denota la importancia de este síntoma en la fase aguda de la enfermedad, las regiones afectadas fueron dedos de la mano, rodilla, muñeca, tobillo, dedos del pie, codo y hombro. La articulación más frecuente en que se dio la diseminación desde la articulación de inicio fue de los codos a las rodillas, de rodillas hacia tobillo y dedos del pie hacia dedos de mano. Goupil et al. Menciona presencia de artralgia en regiones como codo, cadera y hombro, (39) kutsuma por su parte describe artralgias en un 93,7% con regiones de inicio en tobillo, rodilla, hombro, columna y codo. (35), Staikowsky en su estudio señala que el 95.9% de la población presento artralgias con mayor frecuencia en dedos, cadera, codo, hombro, rodillas y columna. (40)

En cuanto al uso de medicamentos para el control de los síntomas de la fase aguda se ha descrito poco en la literatura para la enfermedad del VCHIK. En general el objetivo principal del uso de medicamentos en esta fase es disminuir el dolor articular y la fiebre, algunos de los artículos encontrados describen el uso principalmente de acetaminofén y corticoides, (30, 40-42) En este estudio se encontró igualmente el uso de acetaminofén siendo este el más común seguido por antihistaminicos y AINES, el uso de corticoides fue menos común posiblemente por el difícil acceso y el costo de estos medicamentos en esta zona rural. Según recomendaciones de la OMS

los AINES y corticoides están contraindicados para el tratamiento de esta enfermedad debido a que su mecanismo de acción podría precipitar el síndrome de Reye. (41)

Las artralgias son las mayores causantes de incapacidad en la población según lo descrito por Hua et al 2017. (43) Rahim et al. 2016 menciona en su estudio realizado en India que el 16.2% de los infectados presento incapacidad. (44) Datos que difieren ya que en San Joaquín en la fase aguda de la enfermedad se encontró que el 91.6% de la población presento incapacidad y el 43.3% presento incapacidad entre 1 y 3 días. Resultado elevado que puede estar relacionado con el 97.5% de artralgias presentadas, y con el tipo de oficio realizado por la mayoría de la población afectada-

La fase subaguda de la enfermedad se caracterizó por la presencia de dolor de extremidades inferiores, dolor de extremidades superiores, poliartralgia, adormecimiento de manos y monoartralgia, síntomas más centralizados en dolor articular y de extremidades, dejando de lado síntomas más generales como la cefalea, rash, fiebre, vomito y diarrea. En la literatura poco se habla de la fase subaguda de la enfermedad y en cuanto a la sintomatología no se encuentran estudios que mencionen los síntomas frecuentes de esta fase.

Para el manejo de síntomas que persisten en la fase subaguda de la enfermedad en este estudio, se encontró el uso del acetaminofén, siendo este el medicamento más usado y en una menor proporción los AINES y corticoides. La literatura refiere el uso de acetaminofén si persisten los síntomas con dosis por encima de 20 mg/día. (43) Se sigue usando los corticoides y AINES a pesar de las contraindicaciones de su uso, esto posiblemente debido a la automedicación.

En la fase crónica los síntomas persisten por más de 3 meses, siendo la astenia, adinamia y artralgia las más frecuentes en esta etapa. (32) Estudio realizado por Zigman et al. 2017 en República Dominicana en un total de 1236 pacientes concluyo que los síntomas presentes en esta fase son artralgia (48%), edema (8,3%), mialgia (6,5%), cefalea (2,9%), dolor abdominal (1,8%), dolor retroocular (1,1%), fiebre (0,98%), rash (0,98%), náusea (0,5%) y vomito (0,16%). (34) Delgado et al. refiere que los síntomas encontrados en 140 pacientes en fase crónica fueron Cefalea (97,8%), Dolor retroocular (60%), Artritis (44,2%), Náuseas (36,8%), Prurito (28,4%), fotofobia (15,7%),

dolor abdominal (15,7%), disgeusia (10,5%), vomito (10,5%), Conjuntivitis (7,3%), Dolor muscular (7,3%), Diarrea (7,3%) y Congestión nasal (5,2). (32) Elsinga et al. 2017 refiere síntomas como Dolor ext sup (48,6%), Dolor ext inf (45,7%), Debilidad (39%), Mialgia (41,9%), Fatiga (27,6%), Insomnio (25,7%), Nauseas (9,5%) y Dolor abdominal (8,6%). (45)

En el presente estudio es concordante con otros estudios por la presencia de síntomas como dolor de extremidades, poliartralgias, adinamia y debilidad, pero así mismo difiere en la presencia de adormecimiento de manos, adinamia, edema y trastornos del gusto que es este estudio si fueron encontradas pero la literatura no los menciona con tanta frecuencia. En general las manifestaciones clínicas más comunes que se encontraron en este estudio tanto en la fase aguda como crónica son similares a las reportadas en la literatura.

El uso de cloroquina, hidrocloroquina, metrotexate y sulfasalazina son reportados en la literatura para el tratamiento de la enfermedad del VCHIK en fase crónica, (40-42) así mismo se ha descrito el uso de medicina natural como el cannabis. (40) En esta etapa de la enfermedad no se describe el uso de acetaminofén, sin embargo, en el presente estudio sigue siendo el acetaminofén el más usado y no se reporta el uso de ningún medicamento descrito en la literatura, los medicamentos naturales y homeopáticos son usados en esta etapa en una baja proporción. Estos resultados pueden deberse al bajo porcentaje de la población que consulto al médico en esta etapa, dando como resultado una alta frecuencia de automedicación, datos que hacen un llamado de atención para que las autoridades departamentales concienticen a la población acerca de la automedicación y los riesgos que esta puede, así mismo brinda las condiciones adecuadas para que los pacientes puedan acceder al servicio de salud.

Se ha descrito que marcadores inmunológicos están presentes durante la enfermedad del VCHIK, dependiendo de la fase de la enfermedad se pueden encontrar distintos marcadores, para el desarrollo de la presente investigación se evaluaron 13 marcadores como lo fueron GM-CSF, IFN γ , IL-2, IL--10, IL12 p70, IL-13, IL-17 A, IL-4, IL-5, IL-6, TGF α , LT α TNFb y TNF α , de los cuales tres estuvieron presentes en la fase crónica de la enfermedad. La IL6, TGF α y TNF α fueron

los biomarcadores presentes. La IL6 y TNF α se conoce como un marcador proinflamatorio, siendo esta una de las citoquinas más encontradas en la sangre en procesos infecciosos bacterianos y virales, estas dos son muy importantes en enfermedades reumatológicas como la artritis. (46) El TGF α es una citoquina multifuncional perteneciente a la familia del factor de crecimiento epidérmico, esta es importante en procesos tumorales. (47)

Estos biomarcadores se encuentran asociados a la enfermedad de chikungunya, asociación que ha sido demostrada en diversos estudios realizados como el de Chaaitanya et al. en el cual halló niveles elevados de citoquinas como IL-6, MPC-1, IL-8 y MIP-1 α , (48) Chow et al. encontró niveles elevados de IL-7, IL-6 y GM-CSF, (5) Hoarau et al. menciona citoquinas presentes en fase crónica como TNF α , IL-8, IL-6, IFN- γ , INF α , IL-12, IL-4 y IL-13, (49) Dupuis et al. halló MCP-1, IL-8, IL-6 y IFN α , (50) Teng et al. encontró IL-1, MCP-1 y INF α , (22)

Nuestros hallazgos concuerdan con los hallados por diferentes autores en la presencia de IL-6 y TNF α en la fase crónica de la enfermedad, siendo estos los más mencionada debido a que estas son citoquina proinflamatoria, que induce la aparición de artralgias, sintomatología característica en la fase crónica de nuestra población, sin embargo, difieren en la presencia de biomarcadores como GM-CSF, IFN- γ , IL-12, IL-13 y IL-4 los cuales son mencionados por otros autores pero que para la presente investigación no se encontraron o se encontraron en proporciones muy bajas. Otro resultado hallado en este estudio y que difiere con lo reportado en la literatura es la presencia de TGF α el cual no es muy mencionado en la fase crónica.

Los biomarcadores juegan un papel importante en el desarrollo de síntomas como artralgias especialmente poliartralgias, (48) resultado que para nuestro estudio fue similar ya que al realizar el análisis bivariado de los biomarcadores con las manifestaciones clínicas de interés en la fase crónica, la variable que dio asociación fue el número de articulaciones comprometidas con TNF α lo cual tiene sentido ya que como lo mencionamos anteriormente esta es una citoquina proinflamatoria, llama la atención que para esta misma variable pero para la IL-6 no se haya encontrado asociación. Para el resto de variables evaluadas no se encontró asociación con los

biomarcadores de la fase crónica, resultados que sugieren que no existe asociación entre la presencia de biomarcadores inmunológicos y las manifestaciones clínicas de progresión a la fase crónica de la enfermedad.

Con el desarrollo del presente trabajo se logró identificar características sociodemográficas y clínicas de la enfermedad, con ello se generó conocimiento sobre el comportamiento de la enfermedad en el corregimiento de San Joaquín lugar donde se identificó el primer caso autóctono del chikungunya, así mismo se determinó la presencia de biomarcadores inmunológicos en la fase crónica de la enfermedad con lo cual se espera generar curiosidad de otros investigadores para realizar investigaciones sobre estos marcadores en Colombia. Las limitaciones de este trabajo radican en el uso de información de fuente secundaria (SIVIGILA) y al ser este un estudio realizado solamente en los habitantes de un corregimiento es probable que la presencia de biomarcadores y algunas características clínicas no se puedan extrapolar en otra población. Se recomienda realizar más estudios en diferentes municipios de nuestro país, así mismo realizar estudios que hallen asociación entre biomarcadores en fase crónica y manifestaciones clínicas ya que el presente estudio no encontró asociación.

9. CONCLUSIONES

El 22.2% de la población con enfermedad del VCHIK evoluciono a fase crónica de la enfermedad, siendo las mujeres y el grupo entre 41 y 64 años los más afectados.

En el estudio realizado, las características clínicas de los pacientes en las fases aguda y crónica de la enfermedad se asemejan a lo reportado en la literatura, pese a las diferencias demográficas, culturales, sociales y económicas de cada uno de los estudios realizados sobre chikungunya a nivel mundial y nacional. Síntomas como fiebre, rash y cefalea constituyen los principales síntomas de la fase aguda, en cuanto a la fase crónica síntomas característicos como dolor de extremidades, poliartralgias, adinamia y debilidad fueron importantes en esta fase.

En la mayoría de pacientes con enfermedad del VCHIK en fase crónica de la enfermedad se encontró niveles elevados de biomarcadores como la IL-6, TNF α y TGF α , resultados semejantes a lo reportado a en la literatura, sin embargo, en este estudio no se encontraron otros biomarcadores que la literatura refiere son de importancia.

No se encontró asociación entre lo marcadores inmunológicos y las manifestaciones clínicas de la fase crónica, como numero de articulaciones comprometidas, tipo de artralgia, adinamia, debilidad, adormecimiento de mano, edema e insomnio, solo se encontró asociación entre el número de articulaciones comprometidas y TNF α .

La enfermedad del VCHIK es una patología de interés para nuestro país dada las condiciones demográficas que permiten la reproducción del vector transmisor del virus, es por esto de vital importancia que se cuenten con estrategias que permitan tener un abordaje y manejo de la enfermedad, para ello es necesario llevar a cabo más estudios que aporten conocimientos sobre la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morens DM, Fauci AS. Chikungunya at the door--deja vu all over again? *N Engl J Med.* 2014;371(10):885-7.
2. JARAMILLO BNR. Infección por el virus del Chikungunya. *Revista CES MEDICINA Volumen.* 2014;28(2).
3. OPS/OMS. Número de casos reportados de fiebre chikungunya en las Américas - Casos acumulados 2016 [updated 19 Febrero 2017; cited 2017 10 Julio]. Available from: http://www.paho.org/hq./index.php?option=com_topics&&view=readall&&cid=5932&&Itemid=40931&&lang=es.
4. INS. Boletín epidemiológico 2016 [updated 2 Enero 2017; cited 2017 10 Julio]. Available from: <http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiologico/2016%20Bolet%20C3%ADn%20epidemiol%C3%B3gic o%20semana%2052%20-.pdf>.
5. Chow A, Her Z, Ong EK, Chen JM, Dimatatac F, Kwek DJ, et al. Persistent arthralgia induced by Chikungunya virus infection is associated with interleukin-6 and granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *J Infect Dis.* 2011;203(2):149-57.
6. 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. *J Med Virol.* 2014;86(8):1393-401.
7. Anfasa F, Provacía L, GeurtsvanKessel C, Wever R, Gerstenbluth I, Osterhaus AD, et al. Hyperferritinemia is a potential marker of chronic chikungunya: A retrospective study on the Island of Curacao during the 2014-2015 outbreak. *J Clin Virol.* 2017;86:31-8.
8. Organización Panamericana de la Salud. Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus chikungunya en las Américas. Washington, D.C.: OPS, ©; 2011.
9. Couturier E, Guillemin F, Mura M, Leon L, Virion JM, Letort MJ, et al. Impaired quality of life after chikungunya virus infection: a 2-year follow-up study. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(7):1315-22.
10. Soumahoro MK, Gerardin P, Boelle PY, Perrau J, Fianu A, Pouchot J, et al. Impact of Chikungunya virus infection on health status and quality of life: a retrospective cohort study. *PLoS One.* 2009;4(11):e7800.
11. Wearing HJ, Robert MA, Christofferson RC. Dengue and chikungunya: modelling the expansion of mosquito-borne viruses into naive populations. *Parasitology.* 2016:1-14.

12. Gerardin P, Fianu A, Malvy D, Mussard C, Boussaid K, Rollot O, et al. Perceived morbidity and community burden after a Chikungunya outbreak: the TELECHIK survey, a population-based cohort study. *BMC Med.* 2011;9:5.
13. Soumahoro MK, Boelle PY, Gauzere BA, Atsou K, Pelat C, Lambert B, et al. The Chikungunya epidemic on La Reunion Island in 2005-2006: a cost-of-illness study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(6):e1197.
14. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, et al. Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Reunion. *Epidemiol Infect.* 2009;137(4):534-41.
15. Mavalankar D, Shastri P, Raman P. Chikungunya epidemic in India: a major public-health disaster. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(5):306-7.
16. Moya J, Pimentel R, Puello J. [Chikungunya: a challenge for the Dominican Republic's health services]. *Rev Panam Salud Publica.* 2014;36(5):331-5.
17. Das T, Jaffar-Bandjee MC, Hoarau JJ, Krejbich Trotot P, Denizot M, Lee-Pat-Yuen G, et al. Chikungunya fever: CNS infection and pathologies of a re-emerging arbovirus. *Prog Neurobiol.* 2010;91(2):121-9.
18. OMS. Chikungunya 2015 [updated Mayo 2015; cited 2016 11 Abril]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs327/es/>.
19. CDC O. Preparación y respuesta antela eventual introducción del virus chikungunya en las Américas 2011 [updated Febrero 2011; cited 2016 11 Abril]. Available from: http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/CHIKV_Spanish.pdf.
20. Queyriaux B, Simon F, Grandadam M, Michel R, Tolou H, Boutin JP. Clinical burden of chikungunya virus infection. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(1):2-3.
21. Villamil-Gomez W, Alba-Silvera L, Menco-Ramos A, Gonzalez-Vergara A, Molinares-Palacios T, Barrios-Corrales M, et al. Congenital Chikungunya Virus Infection in Sincelejo, Colombia: A Case Series. *J Trop Pediatr.* 2015;61(5):386-92.
22. Teng TS, Kam YW, Lee B, Hapuarachchi HC, Wimal A, Ng LC, et al. A Systematic Meta-analysis of Immune Signatures in Patients With Acute Chikungunya Virus Infection. *J Infect Dis.* 2015;211(12):1925-35.
23. Ng LF, Chow A, Sun YJ, Kwek DJ, Lim PL, Dimatatac F, et al. IL-1beta, IL-6, and RANTES as biomarkers of Chikungunya severity. *PLoS One.* 2009;4(1):e4261.

24. 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. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(8):e1279.
25. 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*. 2012;56(2):134-8.
26. INS. Protocolo en vigilancia en salud pública 2017 [Available from: <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/ZIKA%20Lineamientos/Chikungu%C3%B1a%20PROTOCOLO.pdf#search=definicion%20de%20caso%20chikungunya>].
27. Quan TM, Phuong HT, Vy NHT, Thanh NTL, Lien NTN, Hong TTK, et al. Evidence of previous but not current transmission of chikungunya virus in southern and central Vietnam: Results from a systematic review and a seroprevalence study in four locations. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(2):e0006246.
28. Gómez MAM, Angarita LAE. Evaluación del diagnóstico y notificación de Chikungunya en Ocaña, Colombia 2016 2 Abril 2018; 13(26):[45-51 pp.]. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/nova/v14n26/v14n26a05.pdf>.
29. ZULUAGA GOMEZ M. El virus Chikungunya en Colombia: aspectos clínicos y epidemiológicos y revisión de la literatura. 2016; 29:[65-74 pp.].
30. 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*. 2017.
31. Jean-Baptiste E, von Oettingen J, Larco P, Raphaël F, Larco NC, Cauvin MM, et al. Chikungunya Virus Infection and Diabetes Mellitus: A Double Negative Impact. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;95(6):1345-50.
32. Delgado-Enciso I, Paz-Michel B, Melnikov V, Guzman-Esquivel J, Espinoza-Gomez F, Soriano-Hernandez AD, et al. Smoking and female sex as key risk factors associated with severe arthralgia in acute and chronic phases of Chikungunya virus infection. *Exp Ther Med*. 2018;15(3):2634-42.
33. Bocanegra C, Antón A, Sulleiro E, Pou D, Salvador F, Roure S, et al. Imported cases of Chikungunya in Barcelona in relation to the current American outbreak. *J Travel Med*. 2016;23(3).

34. Zingman MA, Paulino AT, Payano MP. Clinical manifestations of chikungunya among university professors and staff in Santo Domingo, the Dominican Republic. *Rev Panam Salud Publica*. 2017;41:e64.
35. Kutsuna S, Kato Y, Katanami Y, Yamamoto K, Takeshita N, Hayakawa K, et al. A Retrospective Single-center Analysis of 16 Cases of Imported Chikungunya Fever in Japan. *Intern Med*. 2018;57(3):325-8.
36. Yaseen HM, Simon F, Deparis X, Marimoutou C. Identification of initial severity determinants to predict arthritis after chikungunya infection in a cohort of French gendarmes. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:249.
37. Elenga N, Folin M, Vandamme YM, Cuadro-Alvarez E, Long L, Njuieyon F, et al. Chikungunya Infection in Hospitalized Febrile Infants Younger Than 3 Months of Age. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(8):736-40.
38. Anderson KB, Pureza V, Walker PF. Chikungunya: acute fever, rash and debilitating arthralgias in a returning traveler from Haiti. *J Travel Med*. 2014;21(6):418-20.
39. Goupil BA, Mores CN. A Review of Chikungunya Virus-induced Arthralgia: Clinical Manifestations, Therapeutics, and Pathogenesis. *Open Rheumatol J*. 2016;10:129-40.
40. 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*. 2008;136(2):196-206.
41. Martinez RA. Tratamiento del dengue durante su etapa aguda: revisión sistemática de la literatura 2008 [277-89]. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v12n4/v12n4a06.pdf>.
42. Leao JC, Marques C, Duarte A, de Almeida OP, Porter S, Gueiros LA. Chikungunya fever: General and oral healthcare implications. *Oral Dis*. 2018;24(1-2):233-7.
43. Hua C, Combe B. Chikungunya Virus-Associated Disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(11):69.
44. Rahim AA, Thekkekara RJ, Bina T, Paul BJ. Disability with Persistent Pain Following an Epidemic of Chikungunya in Rural South India. *J Rheumatol*. 2016;43(2):440-4.
45. Elsinga J, Gerstenbluth I, van der Ploeg S, Halabi Y, Lourents NT, Burgerhof JG, et al. Long-term Chikungunya Sequelae in Curaçao: Burden, Determinants, and a Novel Classification Tool. *J Infect Dis*. 2017;216(5):573-81.

46. Ramírez PGS, Duque GMV, Naranjo LAG. Interleucina-6: ¿amiga o enemiga? Bases para comprender su utilidad como objetivo terapéutico 2011 2 Abril 2018; 24(2):[157-66 pp.]. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v24n2/v24n2a05.pdf>.
47. Uhrlaub JL, Pulko V, DeFilippis VR, Broeckel R, Streblow DN, Coleman GD, et al. Dysregulated TGF- β Production Underlies the Age-Related Vulnerability to Chikungunya Virus. *PLoS Pathog.* 2016;12(10):e1005891.
48. Chaaitanya 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.* 2011;24(4):265-71.
49. Hoarau JJ, Jaffar Bandjee MC, Krejbich Trotot P, Das T, Li-Pat-Yuen G, Dassa B, et al. Persistent chronic inflammation and infection by Chikungunya arthritogenic alphavirus in spite of a robust host immune response. *J Immunol.* 2010;184(10):5914-27.
50. 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. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(3):e1446.

ANEXOS

ANEXO A: AUTORIZACIÓN USO DE INFORMACIÓN DEL INS



2-1200-2017-002961

Bogotá D.C., 05 de Junio de 2017

Señores

Universidad del Rosario

Facultad de Medicina

Universidad del Rosario

Sede Quinta Mutis

Bogotá DC

Asunto: Autorización de uso de información

Respetados Señores,

AUTORIZACION DE USO DE INFORMACION

El Instituto Nacional de Salud (INS) en su calidad de titular de la base de datos del proyecto "**Características clínicas y biomarcadores de respuesta inmune en casos crónicos y no crónicos de infección por virus del Chikungunya**", concede autorización para el uso de la base de datos recolectada en virtud del mismo, a **María Fernanda Mendoza Gomez**, identificada con cedula de ciudadanía número **1.032.434.811** de Bogotá con el propósito de ser utilizada para el desarrollo de los objetivos del proyecto denominado "**Biomarcadores inmunológicos y asociación con la cronicidad en enfermedad del chikungunya en el departamento de Bolívar**"; esta información solo podrá ser utilizada con fines académicos, y única y exclusivamente para el cumplimiento del objetivo propuesto.

La autorizada se compromete con el INS a:

1. Utilizar la información de la base de datos exclusivamente para los fines del proyecto denominado "**Biomarcadores inmunológicos y asociación con la cronicidad en enfermedad del chikungunya en el departamento de Bolívar**"; aprobado por la Maestría en Epidemiología de la Universidad del Rosario.
2. Velar por el buen uso de dicha base de datos, garantizando la custodia y tratamiento adecuado de la información.
3. Mantener la confidencialidad de la información.
4. No atentar contra la dignidad de los pacientes.
5. Respetar los derechos de autor de los investigadores.
6. Anonimizar los datos sensibles que se llegaren a conocer, en caso de ser utilizados en el resultado del proyecto.
7. Someter a consideración los resultados obtenidos ante el investigador principal del proyecto del INS y realizar los ajustes de ser pertinente, en salvaguarda y protección de los intereses de la Entidad.
8. No usar la información con fines comerciales.
9. Si necesitara utilizar la información suministrada para un fin diferente al presente proyecto, debe contar con el permiso y aval del INS.

Para constancia, se firma en la ciudad de Bogotá el día 01 de junio del 2017.

Avenida calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia
Commutador: (1) 220 77 00 fax 220 7700 Ext. 1200 – 1291
Apartados 80080 y 80334
www.ins.gov.co
e-mail ins@ins.gov.co
Línea Gratuita: 018000113400





LUIS ERNESTO FLOREZ SIMANCA

Jefe de Oficina

Elaboró: MARCELA MARIA MERCADO REYES

El presente documento se emitió en formato electrónico y ha sido firmado digitalmente para garantizar su plena validez jurídica y probatoria. Su impresión será tenida en cuenta como copia del original emitida en medios electrónicos. Consulte el documento firmado digitalmente en TMS.



ANEXO B: AUTORIZACIÓN COMITÉ DE ETICA UNIVERSIDAD DEL CES



Medellín, 21 de junio de 2017

Estudiante
MARÍA FERNANDA MENDOZA
Maestría en Epidemiología
Bogotá

mafe9033@hotmail.com

Asunto: Comunicación del Comité Operativo de Investigaciones. **Código: Acta170Proy020**

Proyecto: Presencia de biomarcadores inmunológicos en fase aguda y crónica de la enfermedad del chikungunya y su asociación con la cronicidad

Respetada Estudiante:

En el Comité Operativo de Investigaciones de la Facultad de Medicina de nuestra Universidad se aprobó, como consta en el Acta No. 170 del 12 de junio de 2017, su proyecto "PRESENCIA DE BIOMARCADORES INMUNOLÓGICOS EN FASE AGUDA Y CRÓNICA DE LA ENFERMEDAD DEL CHIKUNGUNYA Y SU ASOCIACIÓN CON LA CRONICIDAD".

De igual manera, el Comité revisó y aprobó desde el punto de vista ético dicho proyecto y este aval expedido se registrará en la sesión número 107 del Comité Institucional de Ética para Investigación en Humanos (CIEI).

Cordial saludo,



MÓNICA M. MASSARO C, MD. MSc.
Jefe División Investigación e Innovación
Facultad de Medicina

Copia:

Dr. Carlos Enrique Trillos (carlos.trillos@urosario.edu.co) y Dra. Yolanda Torres (ytorres@ces.edu.co), Coord. Posgrados Epidemiología Convenio CES – Univ. Rosario
Dr. Hernán García. Jefe División de Salud Pública (hgarcia@ces.edu.co)