



Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Facultad de Medicina.

Manifestaciones Artritogénicas y Enfermedad por virus Chikungunya tras dos años de la
epidemia en Esmeraldas.

Hospital Delfina Torres de Concha Esmeraldas - Sur

Disertación previa a la obtención del título de Médico Cirujano

Autor:

María Gabriela Vargas Aguirre

Director de tesis:

Dr. Juan José Romero

Esmeraldas 2018

AGRADECIMIENTOS:

Para mi madre, la Lcda. Mariana Aguirre, la mujer más inspiradora y valiente que ha existido, quien después de Dios ha sido el camino más fuerte y la luz más hermosa para ser feliz, alcanzar mis sueños y ser la mejor versión de mí que puedo ser, a mis hermanos que han mantenido mi cordura con su peculiar manera de amarme, mi familia por su apoyo, a todos los amigos que me han dado su cariño y apoyo desde la infancia hasta la aventura de la universidad, donde encontré el mejor tiempo de mi vida y profesores inspiradores que han alimentado mi amor a la medicina.

Finalmente, un especial agradecimiento a David, por saber amarme con mis defectos más perversos y en mis horas más oscuras.

CONTENIDO

| | |
|---|-----------|
| Agradecimientos:..... | 2 |
| Lista de tablas..... | 5 |
| Lista de figuras | 6 |
| Resumen: | 7 |
| Abstract:..... | 9 |
| Justificación:..... | 11 |
| Revisión Bibliográfica: | 12 |
| Enfermedad por el virus Chikungunya: | 12 |
| Enfermedad infecciosa como desencadenante: | 28 |
| Metodología:..... | 30 |
| Problema: | 30 |
| Objetivo general: | 30 |
| Objetivos específicos:..... | 30 |
| Hipótesis: | 31 |
| Hipótesis Nula: | 31 |
| Tipo de estudio | 31 |
| Operacionalización de variables de estudio..... | 32 |
| Universo: | 34 |
| Procedimiento de recolección de datos: | 35 |

| | |
|---|-------------------------------------|
| Procedimiento de diagnóstico e intervención: | Error! Bookmark not defined. |
| Plan de análisis de datos: | 36 |
| Resultados: | 38 |
| Resultados descriptivos: | 39 |
| Análisis Inferencial: | 42 |
| Discusión: | 42 |
| Conclusiones: | 45 |
| Recomendaciones:..... | 45 |
| Operativas:..... | 45 |
| Médicas: | 46 |
| Recursos Humanos:..... | 46 |
| Bibliografía..... | 48 |

Lista de tablas.

Tabla 1. Tabla modificado para diagnóstico clínico de Chikungunya.

Tabla 2. Tabla de estudios que relacionan la enfermedad por el virus Chikungunya, manifestaciones artríticas y su relación con el hábito del tabaco.

Tabla 3. Tabla de manifestaciones artríticas a evaluarse en este trabajo.

Tabla 4. Tabla modificado de criterios diagnósticos del EULAR y ACR del año 2010 para el diagnóstico de artritis reumatoidea.

Tabla 5. Tabla modificada de criterios diagnósticos ASAS

Tabla 6. Tabla de análisis inferencial entre los grupos “expuesto” y “no expuesto”.

Lista de figuras

Figura 1. Características de los factores sociodemográficos y hábito del tabaco en grupos con el antecedente de enfermedad por el virus Chikungunya o “expuesto” y sin el antecedente de enfermedad por el virus Chikungunya “no expuesto”

Figura 2. Diagnóstico del antecedente de enfermedad por el virus Chikungunya en el grupo expuesto.

Figura 3. Diagnóstico de las manifestaciones artritogénicas crónicas en el grupo expuesto.

Figura 4. Características de los factores sociodemográficos y hábito del tabaco de Artritis Reumatoidea en el grupo expuesto.

Resumen:

La enfermedad por el virus Chikungunya es una enfermedad tropical con 65 años de historia, las epidemias más recientes son las de los años 2004 en la isla Reunión y 2015 en el Continente Americano, afectando al Ecuador mayoritariamente en la provincia de Esmeraldas durante los meses de marzo a junio de 2015.

El virus usa los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* como vector, presenta una clínica de fiebre, malestar general y artralgia intensa bilateral simétrica que puede tornarse debilitante, crónica o autoinmune, presentándose como manifestaciones artríticas crónicas: artritis reumatoidea, espondiloartropatía y poliartralgia indiferenciada, las que podrían verse afectadas por el hábito del tabaco.

Se realizó una cohorte histórica analítica con una sola medición en el tiempo, tomándose como población a los pacientes por consulta externa de Medicina Interna e infecciones tropicales durante el período de julio 2015 a abril 2018, con una muestra de 266 pacientes para conformar un grupo “expuesto” contra un grupo “no expuesto” a la fiebre Chikungunya y observar si hasta la presente fecha ha desarrollado o no manifestaciones artríticas crónicas.

Se conformó y analizó una base de datos en los grupos que se estudió, determinándose un Riesgo Relativo de 6.6 (IC:95% 2.6-16.7; P=0.001) veces para la asociación entre enfermedad por el virus Chikungunya y manifestaciones artríticas crónicas y, como un resultado esperado un RR de 3.14 (IC:95% 1.33-7.38; P=0.001)) para la asociación entre fumadores que presentaron Chikungunya y manifestaciones artríticas crónicas, sin importar grupo etario (RR:0.42; IC:95% 0.11-1.57; P= 0.267), etnia (RR:0.42; IC:95% 0.11-1.57: P=0.835), ni sexo (RR: 0.83 (IC:95% 0,34-1.99) P=0.67).

Es pertinente tomar en cuenta a la enfermedad por Chikungunya como un antecedente importante a la hora de valorar un paciente con poliartralgia de nueva aparición si, ha residido en la Provincia de Esmeraldas desde el año 2015.

Abstract:

Chikungunya disease is a tropical disease with 65 years of history, the most recent epidemics are in the year 2004 at the Reunión Island and in 2015 at the Americas, reaching Ecuador mostly at Esmeraldas province from march to June 2015.

Chikungunya virus is transmitted to humans by an infected mosquito *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* as vector, with a clinical presentation of high fever, general discomfort and intense, symmetrical joint pain that can be debilitating and turned into a chronic or autoimmune pathology, debuting as arthritogenic manifestation such as: rheumatoid arthritis, Spondyloarthropathy or indistinct polyarthralgia with a chance of being affected by tobacco habit.

An analytic historical cohort was made with one measure in timeline, a study population was selected from the data from the Internal medicine and tropical diseases service in not hospitalized patients from July 2015 to April 2018 period, with a 266 patients sample to make the “exposure group” and the “no exposure group” to Chikungunya fever and search for chronic arthritogenic manifestations.

An analysis of both groups, establishing a 6.66 odd ratio (CI:95% 2.6-16.7; P=0.001) for a history of Chikungunya fever to present chronic arthritogenic manifestations, and, as an expected outcome, a 3.14 odd ratio (CI:95% 1.33-7.38; P=0.001) for smokers with history of Chikungunya fever and chronic arthritogenic manifestations, no significant associations for age (OR:0.42; IC:95% 0.11-1.57), ethnicity (OR:0.42; IC:95% 0.11-1.57: P=0.835) or gender (OR: 0.83 (IC:95% 0,34-1.99) P=0.67) were found.

It is important to consider the Chikungunya fever like an important background in new cases of polyarthralgia, joint inflammation or deformity in patients that had lived in Esmeraldas province since 2015.

Justificación:

Las enfermedades tropicales han sido un tópico común en el sistema de salud de Ecuador, afectando principalmente la costa ecuatoriana, para el 30 de Marzo de 2015, en el caso específico de la Enfermedad por Chikungunya se habían reportado en Esmeraldas 518 casos y a nivel nacional 942 (Ecuador M. d., Abril 2, 2015), más del 50% de casos en una sola provincia, para el 21 de Mayo los casos oficiales eran 11.897, existiendo un claro subregistro en la provincia verde.

El virus Chikungunya es un un RNA¹ virus perteneciente a la familia togaviridae, que tiene la particularidad de presentar artralgia intensa bilateral simétrica que puede evolucionar a manifestaciones artríticas crónicas: artritis reumatoidea, espondiloartropatía y poliartralgia indiferenciada, las que podrían verse afectadas por el hábito del tabaco.

El objetivo de este trabajo de investigación se enfoca en la relación epidemiológica de la enfermedad infecciosa y manifestaciones crónicas en una Provincia que sintió de lleno los efectos de una enfermedad vectorial que no pudo ser controlada, en el hospital de referencia provincial Delfina Torres de Concha- Esmeraldas Sur.

No existe una correlación establecida a nivel de país aunque si existen múltiples estudios internacionales demostrando la misma, este trabajo espera demostrar estadísticamente dicha relación, y correlacionarla con factores sociodemográficos como: sexo, edad y etnia y el hábito del tabaco.

¹ Ácido ribonucleico

Revisión Bibliográfica:

Enfermedad por el virus Chikungunya:

Epidemiología:

La enfermedad por el virus Chikungunya tiene 65 años de historia documentada, se la reconoció como una entidad independiente del dengue en el año 1950 (David M. Morens & Anthony S. Fauci, 2014) aislándose por primera vez como entidad patológica en el año 1952 en Tanzania-África donde ya se conocía la enfermedad en especies de mosquitos y primates; siendo el primer brote en seres humanos en el año 1958 en Tailandia. El comportamiento de la enfermedad no se estudió más detalladamente hasta que en el año 2004 un brote epidémico importante tomó zonas de África del este e India, diseminando la enfermedad hasta zonas como Francia e Italia, lo que llamó la atención y su estudio se tomó en cuenta, en el año 2013 se identifica una epidemia creciente en las Islas del Caribe que para el año 2014 presentaba 576,535 casos confirmados de la enfermedad (J. Erin Staples & Marc Fischer, 2014).

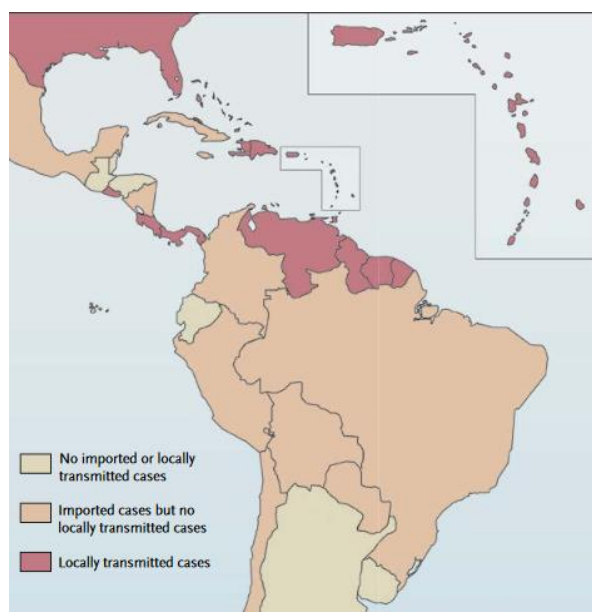


Imagen 1. Países con casos de Infección por el virus Chikungunya hasta 01 Agosto de 2014.

Imagen tomada de: (J. Erin Staples & Marc Fischer, 2014)

El impacto de la enfermedad por Chikungunya a nivel mundial no se hizo esperar, mostrando el potencial de esta infección de expandirse a distintas zonas de una manera alarmante (Bouquillard, y otros, 2017), perpetuando una Pandemia en zonas en las que un caso clínico febril, con presencia

de rash y artralgias pueda representar un verdadero reto para su diagnóstico y manejo, ya que puede debutar además con signos y síntomas inespecíficos.

La epidemia se presentó en Ecuador en el mes de diciembre del 2014 con un caso autóctono en Manabí (MSP, 2014), para finales de febrero del 2015 se confirmaban 222 casos, 104 en la provincia de Esmeraldas, existiendo un obvio subregistro la mayor parte de la epidemia se concentraba en esta provincia (Ecuador M. d., 2015).

La provincia de Esmeraldas tiene una población de 551,165 habitantes cuenta con un clima tropical con una media de temperatura al año de 26,5° C, convive cada estación de lluvias con brotes de enfermedades tropicales, conviviendo en estos la fiebre por dengue y enfermedad por Chikungunya; el gobierno nacional y la prefectura realizan trabajos constantes para la disminución del crecimiento y reproducción del vector artrópodo.

Virus Chikungunya

El virus Chikungunya es un RNA virus perteneciente a la familia togaviridae, una familia cuyos miembros pueden causar desde una enfermedad febril moderada que se resuelve en pocos días hasta poliartrosis severa y encefalitis (Powers & Logue, 2007), del género alfavirus; originalmente se conocían tres genotipos diferentes como: asiático, ECSA² y IOL³; se les atribuyó estas denominaciones dependiendo de la zona geográfica donde se encontraban brotes de la enfermedad por Chikungunya, mas con el pasar de los años y la facilidad de movimiento de los seres humanos estos genotipos se expandieron fuera de las fronteras demográficas establecidas, siendo causantes de epidemias entre otras las ya mencionada en India (Chen, y otros, 2016), y la más reciente en

² East/Central/South African

³³ Indian Ocean Linage

Brasil (Marcio Roberto Teixeira Nunes, 2015) donde se ha identificado la presencia de dos serotipos: ECSA y asiático, con cambios genómicos que los distancian de sus descripciones originales.

La enfermedad por Chikungunya como la Fiebre del dengue comparten vector, hospedador y una presentación similar, lo que dificulta su diferenciación clínica, la bibliografía permite asegurar que los más de 3,6 billones de personas que se encuentran en riesgo de contraer dengue, se encuentran en riesgo de ser infectados por Chikungunya (Nasci, 2014), la co-infección de ambos puede generar serios estragos en seres humanos afectados (Brooks, Ruiz, & Fragoso, 2017); en raras ocasiones no es necesario un vector, puesto que la transmisión vertical y por medio de transfusiones sanguíneas esta descrita (Center for disease control and prevention, 2016).

El ciclo de reproducción asexual del virus se da en un vector artrópodo, el mosquito *Aedes aegypti* o *albopictus* son conocidos por su potencial de transmitir la enfermedad. El mosquito eclosiona de una huevo a una larva dependiendo de los medios externos a esta, la huevo puede permanecer inactiva por 8 meses hasta encontrarse en un continente con agua limpia, se adhiere a su continente por medio de una sustancia pegajosa que le garantiza su estadía, la larva emerge siendo visible, se torna en pulpa al cabo de 5 días aproximadamente y en 2 o 3 días será un mosquito adulto, la hembra precisa de sangre para poner sus huevos, razón por la cual no se moviliza mucho durante su ciclo vital (diseases, 2018), si una mosquito *Aedes* hembra se alimenta de un ser humano durante la fase infecto-contagiosa el virus infecta las células del intestino medio del artrópodo, traspasando la lámina basal y entrando en la circulación sanguínea, para ser secretado en la saliva, luego de alimentarse la hembra regurgita sangre con saliva al torrente del hospedero, el virus circula de manera libre afectando a células susceptibles como las endoteliales y los fagocitos, la endocitosis dependiente del pH es efectiva y ya en la vesícula del endosoma acidificada el virus pierde su

núcleo cápside, permitiendo que los ribosomas se unan al genoma viral, iniciando así el proceso de replicación viral y destrucción del endosoma para liberar los virus al torrente sanguíneo.



Imagen 2.

A. *Aedes aegypti*

B. *Aedes albopictus*

Imagen modificada de Centers for Disease, control and Prevention (Center for disease control and prevention, 2016)

El virus tiene un diámetro de 60-70 nanómetros, con una nucleocápside y capa bilipídica derivada del hospedador, que contiene su genoma (Solignat, Gay, Higgs, Briant, & Devaux, 2009), el mismo que codifica para 4 proteínas no estructurales y proteínas de anclaje, replicación y marcaje celular, de estas las glicoproteínas E1 y E2, han sido las más estudiadas a través del tiempo de la familia togaviridae, por lo cual se acepta que estas proteínas cumplen las funciones de anclaje a células del huésped como lo hacen los otros virus de la familia.

En cuanto al virus Chikungunya se ha comprobado su capacidad para infectar macrófagos (Sourisseau, y otros, 2007), células epiteliales, endoteliales y pulmonares; por medio de endocitosis dependiente de receptores de claritina, los que forman endosomas en la membrana del huésped para poder captar metabolitos extracelulares, el virus usa esta vía para entrar en las células (Solignat, Gay, Higgs, Briant, & Devaux, 2009) las células infectadas deben tener estos receptores en su membrana para que la infección suceda pero no es el único requisito para el acoplamiento del virus, el aporte de colesterol por parte del huésped es otro requerimiento indispensable para el virus. Incluso con un cambio de aminoácido en la proteína E1 en la posición 226 de arginina a

valina que vuelve al virus más efectivo en el vector *Aedes albopictus*, el colesterol es indispensable (Tsetsarkin, Vanlandingham, McGee, & Higgs., 2007).

La replicación intracelular de los alfa-virus tiene lugar en el citoplasma de la célula hospedadora, donde el heterodímero de las glicoproteínas E1 y E2 permiten el inicio de un proceso de replicación de RNA catalizado, vigilado y controlado por las proteínas no estructurales del virus, el proceso subsiguiente de maduración y liberación al torrente sanguíneo del hospedador es poco entendido y difícil de extrapolar de otros miembros de la familia para aplicarlos al virus Chikungunya, pero se intenta dar una explicación en la Imagen 3.

El tiempo entre el contagio y la aparición de síntomas se conoce como período de incubación, en el caso de Chikungunya es de 3 a 7 días, ya que una vez los virus son liberados al torrente sanguíneo se requiere una concentración de 10^9 copias por ml para dar inicio a la sintomatología, la misma que se explica a través de sus vías fisiopatológicas, ya que la respuesta a la viremia es el interferón alfa tipo 1 característico de procesos infecciosos e inflamatorios, elevándose a una velocidad similar a la concentración del virus en la sangre, en el proceso de generación de anticuerpos específicos contra el virus la Ig M se inicia en el día 3 al 8 del inicio de los síntomas y la Ig G inactiva a partir del cuarto día; las mismas que parecen relacionarse con la neutralización de la infección en la parte aguda (Chua, Sam, Chiam, & Chan, 2017), coincidiendo con el inicio de sintomatología febril, malestar y dolor intenso.

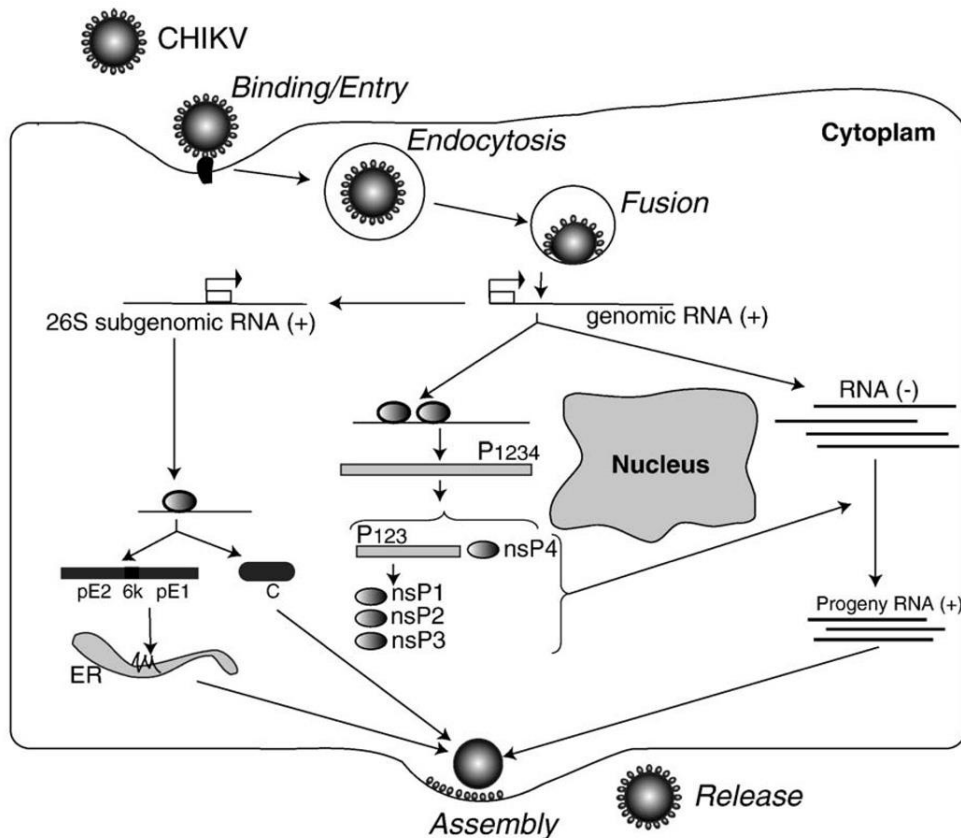


Imagen 3. Proceso de Endocitosis, replicación, maduración y liberación del virus Chikungunya. Imagen tomada de (Solignat, Gay, Higgs, Briant, & Devaux, 2009)

El diagnóstico diferencial de Chikungunya es demandante, ya que la enfermedad en una zona tropical puede tener leves diferencias con el dengue y Zika, se debe iniciar por la parte clínica, un paciente que presenta síntomas como fiebre, rash y dolor articular en una zona endémica o conocida por haber presentado brotes de la enfermedad debe sospecharse siempre de cualquiera de las tres enfermedades.

Para esta diferenciación se necesita saber el tiempo de evolución de la enfermedad ya que hasta el séptimo día de presentación se realiza una PCR , ya que tiene una alta sensibilidad y especificidad (Center for disease control and prevention, 2015), en especial en el quinto día, si se

cuenta con los medios aún en esta etapa se puede realizar un ELISA ⁴o IFA⁵ (Lecuit & Weaver, 2015), a partir del octavo día solo son útiles las dos últimas, un resultado de laboratorio positivo establece el diagnóstico, siempre se deben realizar pruebas para descartar otras posibles enfermedades virales.

En el estudio de Frederik Staikowsky: Frederik; “*Prospective Study of Chikungunya Virus Acute Infection in the Island of La Réunion during the 2005–2006 Outbreak*”, se realiza un estudio prospectivo para analizar a 274 pacientes del Groupe Hospitalier Sud-Réunionse en la Isla Reunión en los meses de marzo a mayo de 2006 que hayan presentado un cuadro febril con artralgia; tras un examen PCR para Chikungunya se los dividió en dos grupos: Grupo A con Chikungunya; con dos subgrupos: A1 con viremia, A2 sin viremia; y B sin Chikungunya (Staikowsky, y otros, 2006).

Se realizó un análisis bivariado de la sintomatología encontrándose diferencia significativa en los siguientes síntomas:

| Síntoma | Sensibilidad % | Valor de P |
|---|----------------|------------|
| Poliartralgia bilateral asimétrica | 96.5 | - |
| Poliartralgia bilateral asimétrica en muñecas | 74 | <0.05 |
| Poliartralgia bilateral asimétrica en pies | 58 | <0.01 |
| Temperatura de 38.4° ± 1.1 | | <0.001 |
| Astenia | 88.6 | <0.05 |
| Rash | 70% | <0.05 |
| Molestias digestivas | 63.3 | <0.05 |

Tabla 1. Tabla modificada de (Staikowsky, y otros, 2006).

⁴ Acrónimo del inglés: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay; ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas

⁵ Acrónimo del inglés: Immunofluorescence assay; ensayos de inmunofluorescencia indirecta para la detección de anticuerpos.

Por esta razón en este estudio en caso de no contar con un diagnóstico serológico se tomará la presencia de temperatura $38.4^{\circ} \pm 1.1$ y artralgia bilateral simétrica en manos y pies como factor para establecer si hubo o no enfermedad.

Chikungunya y Manifestaciones artríticas:

El tema que compete este trabajo es la persistencia en el tiempo superior a tres meses de las manifestaciones artríticas en pacientes expuestos a la enfermedad por el virus chikungunya, ya que la artralgia intensa y penetrante como síntoma se encuentra presente desde el inicio de la enfermedad clásica en la etapa febril, la evolución esperada de la misma lleva a su desaparición durante los siguientes días de convalecencia, pero se dan casos en los que la artralgia puede perdurar meses, incluso años (Bouquillard, y otros, 2017), conociéndose como reumatismo crónico post-Chikungunya (Sharma & Jain, 2018) la expresión de dichas manifestaciones después de tres meses de haber sufrido la enfermedad aguda puede presentarse como: artritis reumatoidea; ya que comparten vías fisiopatológicas (Mine, y otros, 2015);, espondiloartropatía o, no poder encontrarse un diagnóstico definitivo como poliartralgia indiferenciada.

| Reumatismo persistente post-Chikungunya | Definición | Dg |
|--|---|---|
| Artritis Reumatoidea | Enfermedad inflamatoria autoinmune, erosiva y deformante con un fuerte componente genético y un alto impacto económico y social en los pacientes que la sufren. | Criterios diagnósticos del EULAR y ACR. |
| Espondiloartropatía | Grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias crónicas del esqueleto axial que tienen en común dolor en zona lumbar y sacroileítis en pacientes menores de 45 años. | Criterios diagnósticos ASAS. |

| | | |
|------------------------------|---|-------------|
| Poliartralgia Indiferenciada | Presencia de dolor articular que no pueda ser catalogado como artritis reumatoidea o espondiloartropatía. | Excluyente. |
|------------------------------|---|-------------|

Desde que se registraron epidemias en el continente americano se estableció la variabilidad de la artralgia, pero meses después se tornó un tema de estudio la persistencia de artralgia simétrica y presencia de marcadores inflamatorios, debido a ello, se han presentado una serie de estudios al respecto, representados en la tabla 3.

| Título | Año | Conclusiones | Recomendaciones |
|--|------|--|--|
| Post-Chikungunya Chronic | | <i>Una poliartritis crónica</i> | DMARDs ⁶ como |
| Tabla 2. Tabla de manifestaciones artritogénicas a evaluarse en este trabajo. | | | |
| Year Follow Up | | <i>de una infección aguda de chikungunya.</i> | tratamiento de la Artritis crónica Post-Chikungunya. |
| Chikungunya Viral Arthritis in the United States: A Mimic of Seronegative Rheumatoid Arthritis | 2015 | <i>Existen similitudes en la clínica de los pacientes con antecedente de haber sido infectados por el virus chikungunya y los pacientes con artritis reumatoidea y los dos desarrollan fenotipos de células T periféricos similares.</i> | La similitud clínica y de laboratorio debería sugerir a los reumatólogos considerar la infección por chikungunya al momento de evaluar pacientes con un cuadro nuevo de poliartralgia simétrica. |
| Rheumatic manifestations associated with Chikungunya virus infection: A study of 307 patients with 32-month follow-up (RHUMATOCHIK study). | 2017 | <i>La enfermedad por el virus chikungunya es la causa de manifestaciones artritogénicas que puede persistir por meses a años y en algunos casos el caso se parece mucho a la Artritis reumatoidea.</i> | Se precisan más estudios para mejorar el tratamiento terapéutico de los pacientes con secuelas artritogénicas luego de la enfermedad por virus chikungunya. |

⁶ Medicamentos antireumáticos modificantes de la enfermedad

| | | | |
|---|------|--|---|
| Smoking and female sex as key risk factors associated with severe arthralgia in acute and chronic phases of Chikungunya virus infection | 2017 | <i>Los principales factores de riesgo para desarrollar dolor articular severo en fases agudas y crónicas de la enfermedad por chikungunya son: tabaco y sexo femenino.</i> | Se deben realizar más estudios que relacionen el tabaco con la evolución clínica de la chikungunya. |
|---|------|--|---|

Tabla 3. Tabla de estudios que relacionan la enfermedad por el virus Chikungunya, manifestaciones artríticas y su relación con el hábito del tabaco.

Es una enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta a articulaciones sinoviales, prevalente 0,3-1% de la población en Europa y Estados Unidos, es hasta 3 veces más prevalente en mujeres que en hombre y es una causa de deformidad severa sin tratamiento adecuado, su fisiopatología tiene un fuerte componente genético y epigenético; el genotipo⁷ no solo determina la susceptibilidad, también establece la severidad de la enfermedad, si bien se conocen más de 100 polimorfismos del gen para Artritis Reumatoidea (Okada, y otros, 2013) los estudios genéticos señalan al Sistema mayor de histocompatibilidad II como el principal artífice de la cascada autoinmunitaria (Viatte, Plant, & Raychaudhur, 2013).

Dentro de los principales factores de riesgo para desarrollar la enfermedad se encuentra la historia familiar; con una heredabilidad de 43.5% y familiares de primer grado de consanguinidad tienen de 2 a 3 veces más probabilidades de tener artritis reumatoidea que la población general (Kuo, y

Tabla 3. Tabla de estudios que relacionan la enfermedad por el virus Chikungunya, manifestaciones artríticas y su relación con el hábito del tabaco.

El hábito de tabaco es un factor demostrado para desarrollar la enfermedad, pero no tiene relación con la intensidad o cantidad de unidades que se fuman a diario, si no con el tiempo de duración

⁷Código genético que determina las características de un sujeto, código genético que determina el fenotipo.

del hábito (Svendsen, y otros, 2016); en mujeres también determina erosión y probabilidad de cirugía y manifestaciones extraarticulares (Weyand, Schmidt, Wagner, & Goronzy, 2004); pero, recientemente se ha demostrado que la relación de la artritis reumatoidea con el tabaquismo solo existe en personas con el alelo HLA-DRB1*0404 del Sistema mayor de histocompatibilidad II (Klareskog, y otros, 2006).

Fisiopatología de artritis:

La membrana sinovial es capaz en condiciones normales de regular su hemostasia más en las articulaciones que sufren una injuria inflamatoria la inmunidad primitiva puede reconocer a la misma membrana como un antígeno e iniciar un proceso en su contra, en esto toma importancia la cadherina 11, una proteína transmembrana que regula la permeabilidad de membrana, la actividad de los sinoviocitos y la activación de la matriz extracelular, en personas con susceptibilidad genética esta proteína permite que las células presentadoras de antígeno pasen la barrera inmunológica natural que es la sinovia, para generar una matriz hostil, activando metaloproteasas y sinoviocitos auto reactivos que generan hiperplasia e invasión al cartílago circundante, (Kiener, Lee, Agarwal, & Brenner, 2006) (Hatje, Kam-Thong, Hartl, & Duchateau-Nguyen, 2007), aumento de la actividad osteoclástica y disminución de osteoblastos por medio del ligando RANK y FNT, acidificando el PH para que la captasina K degrade el colágeno y active más metaloproteasas (Salminen-Mankonen, Morko, & Vuorio, 2007), las mismas que activan vías inhibitorias de regeneración, perpetuando el daño .

En las articulaciones de personas con artritis Reumatoidea más del 50% del contenido celular del líquido sinovial tienen una marcada elevación de linfocitos T, quienes son los responsables del

aumento en la expresión de antígeno leucocitario humano, CD⁸27, CD4⁺, ligandos CD28 y CD40⁹ (Viatte, Plant, & Raychaudhuri, 2013) resultando en una cascada inflamatoria con mediadores inflamatorios como: el factor estimulante de crecimiento de granulocitos macrófagos (FECGM), interferón (IFN) gama, factor de necrosis tumoral (FNT), interleucinas y la proteína p205 a la que se le involucra en procesos de mimetismo celular por medio de activación y perpetuación de las respuestas inflamatorias (Ghosh, Wallerath, Covarrubias, Hornung, Carpenter, & Fitzgerald, 2017), estas células inflamatorias realizan sus funciones en conjunto y sincronía activando el endotelio y la matriz extracelular, las metaloproteasas y prostaglandinas en la sinovia, disminuyendo la actividad moduladora de Th2 y Tregs¹⁰.

Por otra vía los linfocitos Th17¹¹ y macrófagos promueven a los linfocitos B a generar auto-anticuerpos dirigidos hacia antígenos nativos o modificados contra la membrana sinovial, colágeno II y/o antígenos anticitrulados; la presencia de proteínas citrulinadas en la sinovia se correlaciona con los niveles sistémicos de Anticuerpos Anticitrulina (AAC), razón por la cual en los últimos años se ha usado esta cuantificación para el diagnóstico de la Artritis Reumatoidea (Rycke, y otros, 2005);, entre otros, estos anticuerpos representan importancia clínica ya que el epítipo en la Fc¹² de la Inmunoglobulina G es reconocida por Inmunoglobulinas circulantes que se unen por enlaces covalentes conformando el “factor Reumatoide” que se usa para predecir erosión, funcionalidad y la posibilidad de manifestaciones extra-articulares.

⁸Cluster de diferenciación

⁹Cluster de diferenciación, receptor 5 del Factor de necrosis Tumoral

¹⁰Células T reguladoras

¹¹ Linfocito T ayudante

¹²Fracción conservada

En el caso de la Artritis Reumatoidea la hipometilación es importante ya que se la relaciona con la producción de genes para sinoviocitos auto agresivos, de difícil represión y productores de citocinas inflamatorias, se maneja la hipótesis de que el retro transposón LINE 1 codifica para la determinar la agresividad de los sinoviocitos similares a los fibroblastos que generan la hipertrofia de la membrana sinovial (Hawtree, Muthana, Anthony, & Wilson, 2013), la de acetilación de histonas por su parte es un proceso de reacomodación de DNA, al hacer esto queda un lapso para adquirir nuevos códigos genéticos, los mismos pueden resultar en susceptibilidad de tejidos específicos, en el caso de la Artritis se ha relacionado este proceso con la susceptibilidad pulmonar hacia el tabaco y el inicio de una respuesta contra la sinovia (Hawtree, Muthana, Anthony, & Wilson, 2013).

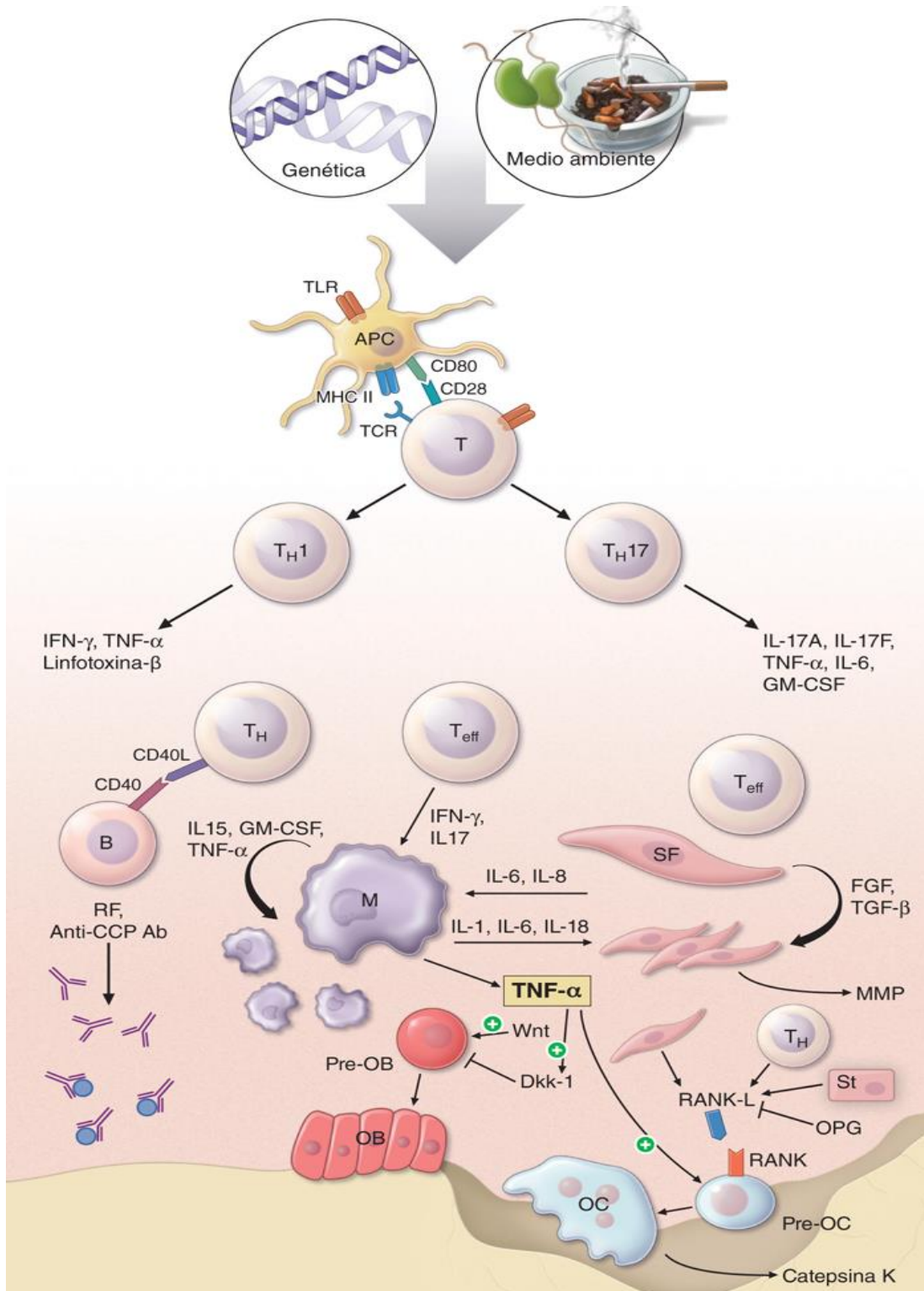


Imagen 4. Fisiopatología de proceso inflamatorio para el ingreso a la sinovia.

Se puede evidenciar la cascada de la inflamación, participación de la inmunidad adquirida y el papel de los ligandos RANK, captatina K y Linfocitos T.

Imagen tomada de (Kasper, y otros, 2015)

En el examen físico con rigidez y disminución en el rango de movimientos son las manos por lo general las más afectadas, en orden, las articulaciones metacarpo-falángicas, y las interfalángicas proximales más imposibilidad o dolor en realizar la pinza; seguidas por los pies en especial con las metatarso falanges, el 30% presenta afección cricotiroides de variada intensidad; la muñeca, la rodilla, el hombro que se ve afectado en el 55% de las personas tras 15 años de enfermedad, la cadera y en último lugar la afectación axial.

El diagnóstico de la Artritis Reumatoidea se basa en la clínica, serología y particularidades de la enfermedad, El EULAR¹³ y ACR¹⁴ emitieron criterios diagnósticos en el año 2010 (Diagnosis, 2010):

| Extremidades afectadas | |
|---|----------|
| 2-10 extremidades medianas o grandes (ej.: rodilla) | 1 punto |
| 1-3 extremidades pequeñas (ej.: metacarpo falángicas) | 2 puntos |
| 4-10 extremidades pequeñas | 3 puntos |
| Más de 10 extremidades incluyendo al menos una pequeña | 5 puntos |
| Anormalidades Serológicas | |
| <i>Factor Reumatoideo y/o Anticuerpo anticitrulina</i> | |
| Al menos un positivo a título bajo | 2 puntos |
| Al menos un positivo a título alto | 3 puntos |
| Duración de la sinovitis | |
| Sintomatología de más de seis semanas | 1 punto |
| Reactantes de fase aguda | |
| Anormalidad para PCR o VSG | 1 punto |

Tabla 4. Tabla modificado de criterios diagnósticos del EULAR y ACR para el diagnóstico de artritis reumatoidea.

¹³European League Against Rheumatism

¹⁴ American College of Rheumatology

Se considera positivo si alcanza un puntaje de seis o más.

Además, se toma en cuenta a pacientes que tengan un resurgimiento de síntomas de un tabla al que previamente ya cumplían con el puntaje necesario o con artritis erosiva típica de la artritis Reumatoidea en Imagen 4.

Espondiloartropatía:

La espondiloartropatía se refiere a un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias crónicas del esqueleto axial que tienen en común dolor en zona lumbar y sacroileítis confirmada por imagen, ya sea rayos X o resonancia magnética, incluye a: espondilitis anquilosante, artritis reactiva, artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal, artritis psoriásica y axial no radiológica. La importancia de la enfermedad radica no solo en el dolor inflamatorio, si no en la osificación que limita los movimientos de la zona lumbar

En el año 2009 el ASAS¹⁵ emitió criterios diagnósticos para este grupo de enfermedades en personas menores de 45 años con dolor lumbar de 3 meses de duración:

| Criterios de clasificación ASAS | |
|--|---|
| Espondiloartritis axiales* | Espondiloartritis periféricas |
| A. Criterios clínicos 1. Lumbalgia inflamatoria 2. Artritis periférica 3. Entesitis 4. Dactilitis 5. Buena respuesta a AINEs | Artritis, entesitis o dactilitis (criterio necesario) y: ≥ 1 de los siguientes criterios: 1. Uretritis/cervicitis o diarrea aguda en el mes previo |

¹⁵The Assessment in SpondyloArthritis internacional Society

| | |
|---|--|
| 6. Antecedentes familiares de espondiloartritis, psoriasis, uveítis, ARE, EII 7. Uveítis anterior 8. Psoriasis 9. Enfermedad inflamatoria intestinal 10. HLA-B27 positivo 1 B. Sacroileítis en imagen 1. Sacroileítis radiológica definitiva según los criterios modificados de New York o inflamación aguda en RM sugestiva de sacroileítis | 2. Sacroileítis (radiológica o por RM) 3. Uveítis 4. Psoriasis 5. Enfermedad inflamatoria intestinal 6. HLA-B27 O, alternativamente, ≥ 2 de los siguientes criterios: 1. Artritis 2. Entesitis 3. Dactilitis 4. Dolor lumbar inflamatorio 5. Antecedentes familiares de espondiloartritis |
|---|--|

Tabla 5. Tabla modificada de criterios diagnósticos ASAS tomada de (Illescas, Menéndez, Rodríguez, & Quintero, 2013).

Enfermedad infecciosa como desencadenante:

Entre las causas infecciosas que es la que acusa este trabajo se encuentran gran variedad de virus artritogénicas que no demandan gran conocimiento para realizar su diferenciación, la mayoría precisan el diagnóstico etiológico y su carácter es temporal, el virus Chikungunya es el único capaz de desencadenar enfermedad artrósica de manera permanente como un efecto secundario.

Se ha comprobado que el virus Chikungunya tiene la capacidad para ingresar a los macrófagos, (Sourisseau, y otros, 2007), células epiteliales, endoteliales y pulmonares, sortear sus barreas inmunológicas por medio de receptores de claritina, sobrevivir y replicarse en las mismas (Solignat, Gay, Higgs, Briant, & Devaux, 2009) si existe colesterol disponible, aún así la membrana sinovial es capaz en condiciones normales regular la entrada de estas células infectadas, es por eso que toma importancia la proteína cadherina 11, ya que si esta permite el paso de células

presentadoras de antígeno y macrófagos infectados al interior de la sinovia, puede generar una matriz hostil, con metaloproteasas activas, formas de sinoviocitos auto reactivos (Kiener, Lee, Agarwal, & Brenner, 2006), autoanticuerpos contra la propia sinovia, o respuestas inflamatorias que se perpetúan con la ayuda del ligando RANK y FNT que aumenta la actividad osteoclástica y disminuye los osteoblastos, el PH se acidifica permitiendo a la capticina K degradar el colágeno y activar más metaloproteasas (Salminen-Mankonen, Morko, & Vuorio, 2007), las mismas que activan vías inhibitorias de regeneración, perpetuando el daño .

Metodología:

Problema:

¿Existe relación causal entre la enfermedad por el Virus Chikungunya y manifestaciones artríticas por reumatismo persistente posterior a la enfermedad en la provincia de Esmeraldas tras dos años de la epidemia?

Objetivo general:

- Establecer la asociación entre la epidemia de enfermedad por el Virus Chikungunya durante 2014-2015 en Esmeraldas y manifestaciones reumatológicas que han surgido hasta la finalización del año 2018.

Objetivos específicos:

- Establecer asociación entre pacientes que sufrieron un episodio de fiebre Chikungunya y desarrollaron manifestaciones artríticas por reumatismo persistente posterior a la enfermedad por Chikungunya.
- Analizar el hábito de tabaco en pacientes con antecedente de enfermedad por el virus Chikungunya que presentaron manifestaciones artríticas por reumatismo persistente posterior a la enfermedad por Chikungunya
- Determinar si los factores sociodemográficos influyen en el desarrollo de manifestaciones artríticas por reumatismo persistente posterior a la enfermedad por Chikungunya en pacientes con antecedente de enfermedad por el virus Chikungunya.

Hipótesis:

Las manifestaciones reumatológicas persistentes son un efecto secundario que se puede encontrar en todos aquellos pacientes que tienen el antecedente de haber sido infectados por el virus Chikungunya.

La enfermedad por el virus Chikungunya es un factor de riesgo para desarrollar Artritis Reumatoidea.

Hipótesis Nula:

No existe relación causal entre la enfermedad por el virus Chikungunya y las manifestaciones artríticas

Tipo de estudio

Se realiza una cohorte retrospectiva observacional analítica para establecer relación causal entre la enfermedad por el virus Chikungunya y manifestaciones artríticas, con una sola medición en el tiempo.

Operacionalización de variables de estudio:

| Variable Independiente | Variable Dependiente | Variable Dependiente | Variable Dependiente | Variable Dependiente | Variable Dependiente |
|---|--|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Cualitativo | Cualitativo | Cualitativo | Cualitativo | Cuantitativo-cualitativa | Cualitativo |
| Enfermedad por el virus Chikungunya | Manifestaciones Artríticas | Tabaco***** | Sexo | Edad | Etnia |
| SI -Examen serológico confirmatorios PCR o ELISA. - Cumple criterios de definición clínica del tabla 1* | SI Artritis reumatoidea** Espondiloartropatía*** Poliartralgia indiferenciada **** | SI | Masculino | Menor a 65 años | Afro descendiente |
| NO | NO | NO | Femenino | Mayor o igual a 65 años | No Afro descendiente |

Tabla 6. Operacionalización de variables.

* En caso de no contar con un examen serológico confirmatorio en el sistema de laboratorio del Hospital Delfina Torres de Concha- Esmeraldas Sur o en físico en la historia clínica se procederá a llamar a los pacientes e indagar si durante el período establecido presentó los siguientes síntomas.

| Síntoma | Sensibilidad % | Valor de P |
|---|----------------|------------|
| Poliartralgia bilateral asimétrica | 96.5 | - |
| Poliartralgia bilateral asimétrica en muñecas | 74 | <0.05 |
| Poliartralgia bilateral asimétrica en pies | 58 | <0.01 |
| Temperatura de 38.4° ± 1.1 | | <0.001 |
| Astenia | 88.6 | <0.05 |
| Rash | 70% | <0.05 |
| Molestias digestivas | 63.3 | <0.05 |

Tabla 1. Tabla modificado de (Staikowsky, y otros, 2006).

En caso de cumplir con todos los síntomas en la tabla se asignará al paciente como parte del grupo expuesto.

***Artritis reumatoidea:** *Pacientes que a partir del mes de enero 2017 presenten dentro de la historia clínica los criterios diagnósticos del EULAR y ACR del 2010 para Artritis Reumatoidea con examen serológico que lo confirme,*

****Espondiloartropatía:** *Pacientes que a partir del mes de enero 2017 presenten dentro de la historia clínica los criterios diagnósticos del ASAS de 2009 para espondiloartropatías.*

*****Poliartralgia indiferenciada:** *Pacientes que presentan poliartralgia crónica después de haber tenido enfermedad por el virus Chikungunya peri que no cumplen criterios diagnósticos para ninguna otra entidad.*

*******Tabaco:** Se buscará en historia clínica si el paciente consume durante los últimos 10 años tabaco, sin importar cantidad al día o tiempo de consumo para que la respuesta sea “sí”, caso contrario será “no”.

Universo:

Siendo el universo todas las personas expuestas a la enfermedad por el virus Chikungunya demasiado extenso, se procederá a estudiar como población a todos los pacientes del Hospital Delfina Torres de Concha- Esmeraldas Sur que durante el período de Julio 2015 al mes de abril de 2018 hayan acudido por consulta externa al servicio de Medicina Interna y Enfermedades tropicales sin importar su diagnóstico.

Muestra:

Se procederá a tomar la muestra mediante la siguiente fórmula:

$$n = Z^2 \frac{p \cdot q}{e^2} \quad n = 1,96^2 \frac{0,5 \cdot 0,5}{0,06^2}$$

$$n = 267$$

Ya que se necesita un grupo control se tomará una muestra de número par

$$n = 266$$

n = Tamaño de la muestra

p= prevalencia =0,5

q= 1-p

e= margen de error = 0,06

Z = Valor Correspondiente a la distribución de Gauss: 1,96 que equivale a 95%

Se realiza un cálculo de muestra de una proporción, ya que se asume que existe una distribución de los valores de las variables en estudio (Sánchez, 2017).

Se tomará los registros de laboratorio disponibles para pacientes con serología positiva para Chikungunya o en su defecto uno negativo de dengue y zika y se les realizará una encuesta telefónica para saber si se realizaron un examen serológico de manera privada o en su defecto aplicar la tabla de sintomatología clínica.

Se dividirán los sujetos del estudio en dos grupos, personas “expuestas” o con el antecedente de Chikungunya y personas “no expuestas” o sin dicho antecedente para realizar este estudio.

Criterios de exclusión:

Personas menores de 15 años.

Fallecidos al momento del estudio.

Imposibilidad de encontrar Historia Clínica Físicamente.

Imposibilidad de contactar a la persona si se amerita.

Personas con diagnóstico de Artritis Reumatoidea previo al inicio del estudio.

Procedimiento de recolección de datos:

En la Base de datos del Hospital Delfina Torres de Concha- Esmeraldas Sur se tomó los datos de los pacientes que durante el período de Julio 2015 a diciembre 2018 acudieron a consulta externa al servicio de Medicina Interna y Enfermedades tropicales sin importar su diagnóstico, para realizar el proceso de selección de muestra, se procedió a pedir las Historias Clínicas de los pacientes seleccionados para dar inicio al estudio.

Se pidió las historias clínicas físicas al servicio de estadística de los pacientes seleccionados, tomándose los datos de estas directamente.

Al no encontrar uno de los datos establecidos, si se tenía un número de contacto, se procedió a realizar una llamada telefónica, presentar el motivo de la llamada e indagar acerca de los datos necesarios, en el caso de la enfermedad por el virus chikungunya se aplicó los criterios diagnósticos del tabla 1.

Plan de análisis de datos:

Se realiza una base de datos en Excel, la misma que se importa para su análisis al programa SPSS 2.0.

Mediante el programa SPSS 2.0 se realiza las frecuencias de las variables sociodemográficas de la muestra, posteriormente se realiza el análisis bivariado para calcular la razón de prevalencia entre la enfermedad por Chikungunya con manifestaciones artríticas y variables sociodemográficas en una tabla de 2x2.

| | Enfermos | | Total |
|-------------|----------|----|-------|
| | Si | No | |
| Expuesto | a | b | ab |
| No expuesto | c | d | cd |
| Total | ac | bd | |

Mediante el programa SPSS 2.0 se realiza una aproximación a la relación de prevalencia que resulta de la división entre la incidencia del grupo expuesto para la incidencia del grupo no expuesto, para poder dar la posibilidad de desarrollar manifestaciones artríticas en los expuestos a Chikungunya en comparación con los no expuestos. Para dar significación estadística se usará el valor P; o test de Fisher si un valor a estudiarse es igual o menor a 5; para al momento

de presentar los resultados se pueda saber que las diferencias que se encuentren o no entre los dos grupos son significativas y no un resultado del azar, por medio de intervalos de confianza de 95%.

$$\textit{Relación de prevalencia} = \frac{\textit{Prevalencia en los expuestos}}{\textit{Prevalencia en los no expuestos}}$$

O

$$\textit{Relación de prevalecia} = \frac{a/b}{c/d}$$

Resultados:

Se tomó como población a los pacientes del Hospital Delfina Torres de Concha- Esmeraldas Sur que durante el período de Julio 2015 al mes de abril de 2018 hayan acudido por consulta externa al servicio de Medicina Interna y Enfermedades tropicales del Hospital Delfina Torres de Concha, excluyendo a personas que hayan fallecido al momento del estudio, tengan menos de 15 años, presenten artritis reumatoidea previa al año 2015 o no se encuentre la historia clínica en físico

Se inició el estudio con 257 historias clínicas ya que 9 de los pacientes habían fallecido al momento del estudio.

Durante el proceso de encuesta no se encontró 17 historias clínicas de manera física en el servicio de estadística y 17 presentaban diagnóstico de artritis reumatoidea antes del 2014.

Resultados descriptivos de la muestra:

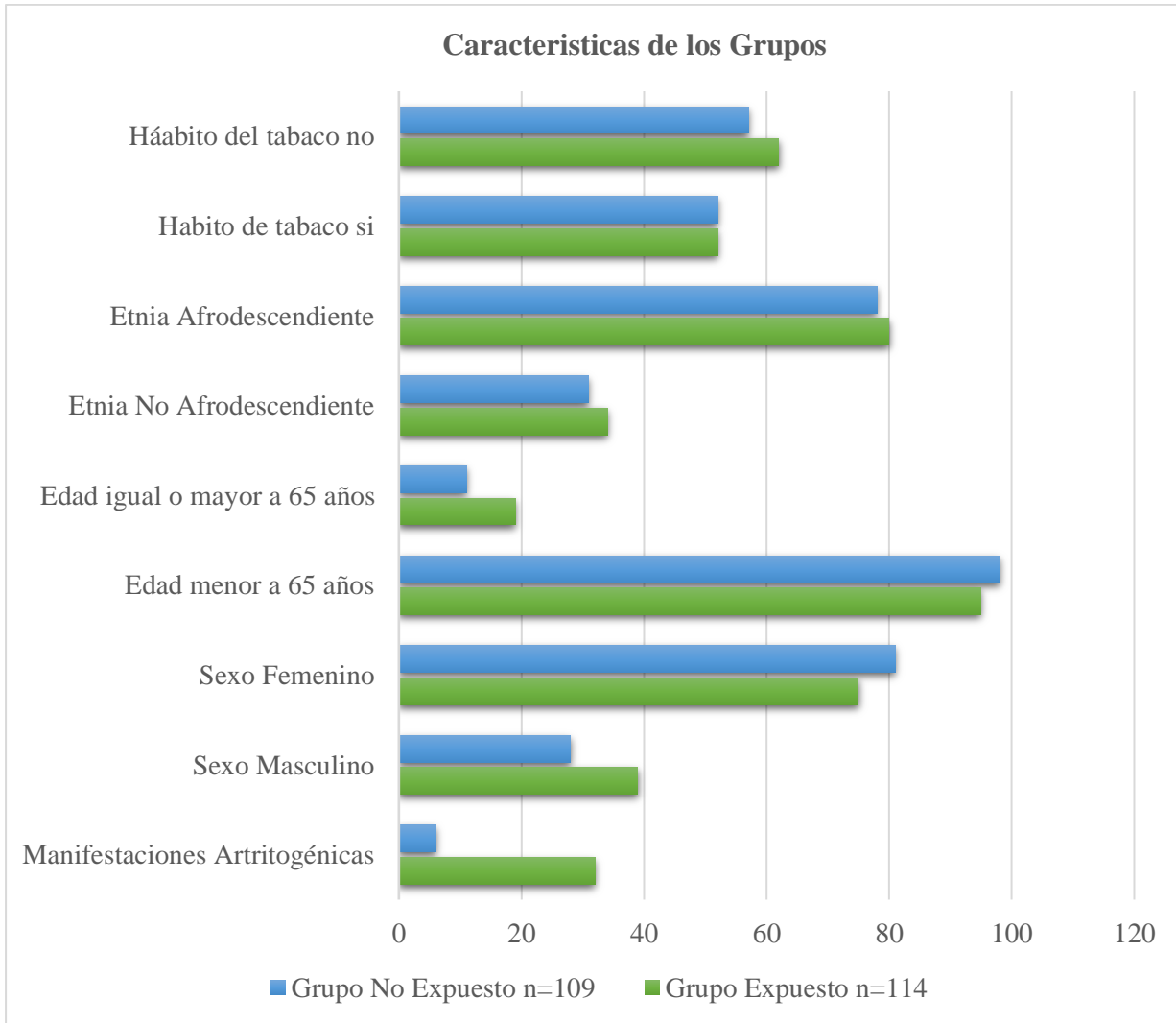
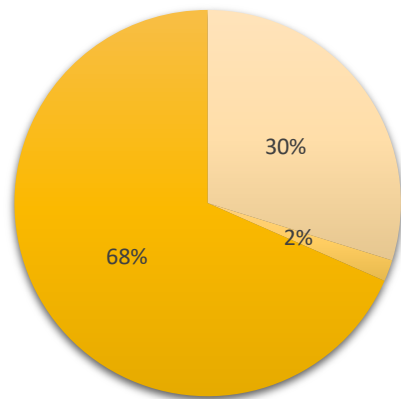


Figura 1. Características de los factores sociodemográficos y hábito del tabaco en grupos con el antecedente de enfermedad por el virus Chikungunya o “expuesto” y sin el antecedente de enfermedad por el virus Chikungunya “no expuesto”

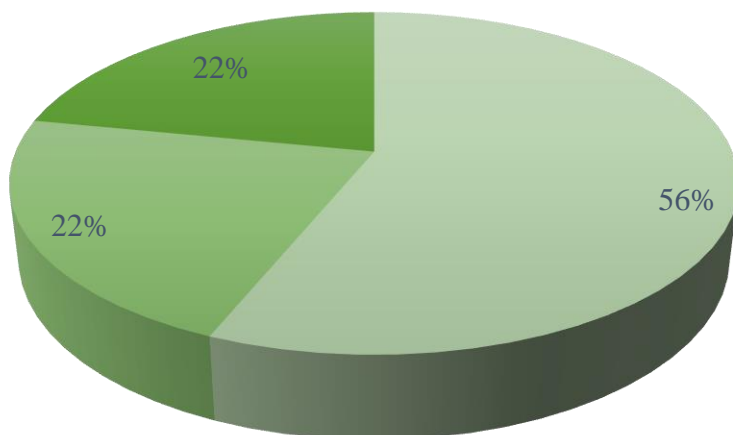
Grupo expuesto al antecedente de enfermedad por el virus Chikungunya



■ PCR n=34 ■ ELISA n=2 ■ Clínico n=78

Figura 2. Diagnóstico del antecedente de enfermedad por el virus Chikungunya en el grupo expuesto.

Manifestaciones Artritogénicas n=32



■ Artritis Reumatoidea n=18
■ Espondiloartropatía n=7
■ Poliartrosis Indiferenciada n=7

Figura 3. Diagnóstico de las manifestaciones artritogénicas crónicas en el grupo expuesto.

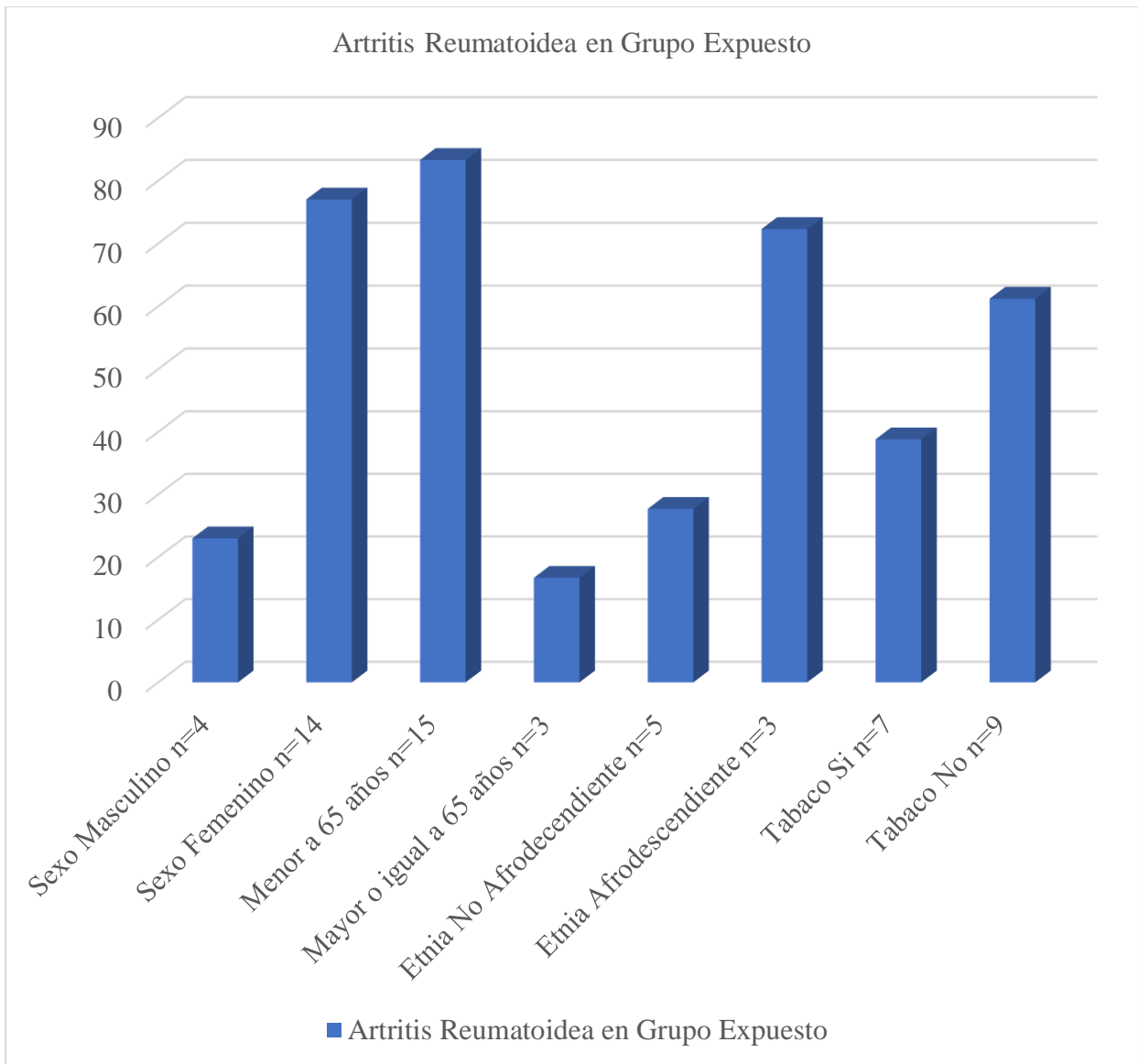


Figura 4. Características de los factores sociodemográficos y hábito del tabaco de Artritis Reumatoidea en el grupo expuesto.

Análisis Inferencial:

| | Grupo Expuesto | RP* | Valor P | Test de Fisher | Grupo no Expuesto | RP | Valor P | Test de Fisher |
|---|----------------|----------------------|---------|----------------|-------------------|----------------------|---------|----------------|
| Variables dependientes | n=114 | IC 95% | | | n=109 | IC 95% | | |
| Manifestaciones artritogénicas crónicas | 84.2 | 6.69 (2,67-16.79) | 0.001* | - | - | - | - | - |
| Sexo masculino | 34.2 | 0.83 (0,34-1.99) | 0.67 | - | 74.3 | 1,48 (0.25-8.59) | 0.65 | - |
| Sexo femenino | 65.8 | | | | 25.7 | | | |
| Menor a 65 años | 83.3 | 0,427 (0.11-1.57) | - | 0.26 | 89.9 | 1,064 (1.01-1.11) | 1 | - |
| Mayor o igual a 65 años | 16.7 | | | | 10.1 | | | |
| No afrodescendiente | 29.9 | 1,09 (0.45-2.66) | 0,835 | - | 28.4 | 2,67 (0.51-14.06) | - | 0,34 |
| Afrodescendiente | 70.1 | | | | 71.6 | | | |
| Tabaco Si | 45.6 | 3,14 (1.33-7.38) | 0,007* | - | 47.7 | 0,88 (0.80-0.97) | - | 0.01 |
| Tabaco No | 54.4 | | | | 52.3 | | | |

Tabla 6. Tabla de análisis inferencial entre los grupos “expuesto” y “no expuesto”.

*Se considera significativo si el valor de p es menor a 0,05

Discusión:

La presente cohorte histórica encuentra que existe relación causal entre el antecedente de enfermedad por el virus chikungunya y manifestaciones artríticas, ya que se evidencia un riesgo relativo de 6.69 veces de presentar manifestaciones artríticas en los pacientes que han sido expuestos a la enfermedad por el virus chikungunya que en aquellos que no se han expuesto, coincidiendo como efecto secundario esperado un estudio de meta análisis realizado el año anterior, donde se indica como efecto secundario más común la persistencia de artritis/artralgia (Aalst, Nelen, Goorhuis, Stijns, & PeterGrobusch, 2017), mientras que el riesgo relativo se encuentra casi cuadruplicado en comparación a una cohorte con muestra más grande y confirmación serológica tras un año de la exposición.1.9 (Soumahoro, y otros, 2009), lo cual puede significar un sesgo por la parte de diagnóstico clínico, y el tamaño de muestra, pero el cohorte se hace tras menos tiempo de haber presentado la enfermedad, por lo cual puede existir un subregistro de manifestaciones posteriores al mismo.

Esta cohorte tiene como fortaleza los registros minuciosos del profesional a cargo de las referencias en la provincia de Esmeraldas de manifestaciones artríticas, se realiza en una zona que reportó una alta prevalencia de la enfermedad durante la epidemia que duró hasta 2016, tiene una variedad étnica diferente a estudios previos, ya que cuenta con una gran parte de etnia afrodescendiente.

Mientras que como debilidad se evidencia la cantidad de historias clínicas que no fueron encontradas en el servicio de estadística, la falta de datos por parte de profesional de enfermería ya que no se encontraba armónicamente registrados los datos del paciente, la falta de conocimiento del personal médico que realiza interconsultas del primer nivel de atención en subcentros y Tipo C al hospital de referencia, ya que en ninguno de estos registros de pacientes con manifestaciones

artritogénicas se contempla el antecedente de enfermedad por virus chikungunya y finalmente no se cuenta con los registros serológicos adecuados para el diagnóstico de la enfermedad.

No se encontró relaciones significativas entre sexo o edad en el grupo expuesto, lo cual, difiere de estudios previos, que indican que el sexo femenino y la edad son un factor influyente en el desarrollo de la enfermedad (Aalst, Nelen, Goorhuis, Stijnis, & PeterGrobusch, 2017); no se encuentran estudios previos para establecer la etnia como factor de riesgo, en este estudio tampoco se encuentra el ser o no afrodescendiente como un factor de riesgo, ya que se amerita un estudio mas amplio y con un enfoque mas específico hacia la etnia.

En cuanto al tabaco, se encuentra una razón de prevalencia de 3,14 que coincide con estudios previos (Delgado-Enciso, y otros, 2017) que arrojan un riesgo de 3.03.

Este es el primer estudio realizado a nivel país acerca de los efectos secundarios reumatológicos de la chikungunya, en una población predominantemente mulata y negra, aportando con una relación que debe ser investigada en los pacientes que presenten dolor, inflamación o deformidad articular de nuevo diagnóstico, sin importar su edad, género ni etnia, así como aporta la probabilidad de seguimiento en pacientes fumadores que hayan sido expuestos.

Conclusiones:

El antecedente de la enfermedad por el virus Chikungunya aumenta el riesgo en 6,6 (IC 95% 2.6-16.7) veces de presentar manifestaciones artríticas crónicas por reumatismo persistente post-chikungunya, este hallazgo afirma la hipótesis del presente trabajo de titulación cumpliendo con el objetivo general del mismo; dado que el valor $p=0.001$ es posible negar la hipótesis nula; dentro de la población de la provincia esta información es relevante ya que es la provincia con más concentración de casos de Chikungunya en el país.

Las manifestaciones artríticas son un efecto secundario esperado en el 28.07% de pacientes con antecedente de la enfermedad por el virus Chikungunya en el presente estudio, asociándose el consumo de tabaco significativamente con el antecedente de haber tenido enfermedad por el virus Chikungunya y el desarrollo de manifestaciones artríticas crónicas por reumatismo persistente post-chikungunya.

Las manifestaciones artríticas son un efecto secundario esperado en pacientes con antecedente de haber tenido enfermedad por el virus Chikungunya, en el presente estudio no se encontró asociación con etnia, sexo o edad.

Recomendaciones:

Operativas:

Llenar los datos de la historia clínica completos, de manera legible y pulcra.

Mejorar el cuidado de las historias clínicas y proceso de archivado.

Optimizar el proceso burocrático por parte del Hospital Delfina Torres de Concha- Esmeraldas Sur para autorización y desarrollo de trabajos de Investigación, con mira a realizar estudios en el futuro.

Médicas:

Considerar el antecedente de enfermedad por el virus Chikungunya dentro de la valoración de un paciente que ha residido en la Provincia de Esmeraldas con poliartralgia, espondilortropatía o anomalías serológicas inflamatorias o reumatológicas en pacientes que se han descartado diagnósticos alternativos sin importar sexo, edad o etnia.

Implementar las herramientas serológicas para el diagnóstico diferencial de enfermedades tropicales.

Educar a la población acerca del efecto reumatológico secundario de la enfermedad por el virus Chikungunya y los riesgos del tabaco en general.

Mejorar el conocimiento del personal médico acerca de las enfermedades tropicales, clínica, diagnóstico y manejo.

Realizar más estudios en el país acerca de la fase crónica de la enfermedad por el virus chikungunya y su implicación con el reumatismo persistente de la misma.

Impulsar la investigación en el país de más factores sociodemográficos, hábitos y antecedentes patológicos familiares y personales que puedan influenciar la fase crónica de la enfermedad por el virus chikungunya.

Recursos Humanos:

Promover las campañas de fumigación y destrucción de hábitats del mosquito Aedes para la mejor prevención de enfermedades tropicales transmitidas por el dicho vector.

Implementar medicación necesaria para el tratamiento sintomático y definitivo del efecto secundario reumatológico de la enfermedad por el virus Chikungunya.

Incentivar la investigación por parte del personal médico residente y tratante dentro de el Hospital Delfina Torres de Concha– Esmeraldas Sur.

Bibliografía

- Bouquillard, A., Fianu, M., B., Charlette, N., A., R., y otros. (2017). *Rheumatic manifestations associated with Chikungunya virus infection: A study of 307 patients with 32-month follow-up (RHUMATOCHIK study)*. ELSEVIER.
- Brooks, Ruiz, & Fragoso, a. (2017). Acute illness with neurological findings caused by coinfection of dengue and Chikungunya viruses in a Brazilian patient. *J Infect Public Health*.
- Center for disease control and prevention. (Octubre de 2015). Obtenido de Center for disease control and prevention: https://www.cdc.gov/Chikungunya/pdfs/poster_chikv_denv_comparison_healthcare_providers.pdf
- Center for disease control and prevention. (13 de Agosto de 2016). Obtenido de <https://www.cdc.gov/Chikungunya/transmission/index.html>
- Chen, Puri, Fedorova, D, L., KL, H., Jain, y otros. (2016). Comprehensive Genome Scale Phylogenetic Study Provides New Insights on the Global Expansion of Chikungunya Virus. *Journal of virology*.
- Chua, C.-L., Sam, I.-C., Chiam, C.-W., & Chan, a. Y.-F. (2017). The neutralizing role of IgM during early Chikungunya virus infection. . *PLoS ONE 12(2): e0171989*. doi:10.1371/journal.pone.0171989.
- David M. Morens, M., & Anthony S. Fauci, M. (2014). Chikungunya at the Door — Déjà Vu All Over Again? *The New England Journal of Medicine*.
- Delgado-Enciso, I., Paz-Michel, B., Melnikov, V., Guzman-Esquivel, J., Espinoza-Gomez, F., Soriano-Hernandez, A. D., y otros. (2017). Smoking and female sex as key risk factors associated with severe arthralgia in acute and chronic phases of Chikungunya virus infection. *Experimental and therapeutich medicine*.
- Diagnosis, c. (2010). *American College or Reumathologist*. Obtenido de American College or Reumathologist: <https://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Criteria>
- diseases, N. C.-B. (2018). *Centers for Disease Control and Prevention*. Obtenido de Mosquito life cycle: <https://www.cdc.gov/dengue/resources/factSheets/MosquitoLifecycleFINAL.pdf>
- Ecuador, M. d. (2015). *Ministra de Salud informa situación de Chikungunya en Esmeraldas*. Esmeraldas.
- Ecuador, M. d. (Abril 2, 2015). *Ministerio de Salud trabaja arduamente para contener el avance de la fiebre Chikungunya en Esmeraldas*.
- Esmeraldas, P. d. (2015). *Gobierno Autónom descentralizado de la Provincia de Esmeraldas*. Obtenido de Plan de desarrollo y ordenamiento territorial de la provincia de Esmeraldas: <http://app.sni.gob.ec/sni->

link/sni/PORTAL_SNI/data_sigad_plus/sigadplusdocumentofinal/0860000160001_PDO
T%20ACTUALIZACI%C3%93N%202015_18-08-2015_12-32-18.pdf

- Ghosh, S., Wallerath, C., Covarrubias, S., Hornung, V., Carpenter, S., & Fitzgerald, a. K. (2017). The PYHIN Protein p205 Regulates the Inflammasome by Controlling Asc Expression. *The journal of Immunology*.
- Harrison, T. R., Resnik, W. R., Wintrobe, M. W., Thorn, G. W., Adams, R. D., Beeson, P. B., y otros. (2015). *Principles of internal Medicine 19th edition*.
- Hatje, Kam-Thong, Hartl, D., & Duchateau-Nguyen, a. (2007). P041 Tissue gene profiling uncovers cadherin 11 related signatures in rheumatoid arthritis patients. *Annals of the reumatic disease*.
- Hawtree, S., Muthana, M., Anthony, & Wilson, a. (2013). The role of histone deacetylases in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *BIOCHEMICAL SOCIETY ANNUAL SYMPOSIUM NO. 80*.
- Illescas, B., Menéndez, L., Rodríguez, R., & Quintero, a. F. (2013). Nuevos criterios ASAS para el diagnóstico de espondiloartritis. Diagnóstico de sacroileítis por resonancia magnética. *ELSEVIER*.
- J. Erin Staples, M. P., & & Marc Fischer, M. M. (2014). Chikungunya Virus in the Americas — What a Vectorborne. *The New England Journal of Medicina*, 887-889.
- Kiener, Lee, Agarwal, & Brenner, a. (2006). Cadherin-11 Induces Rheumatoid Arthritis Fibroblast-Like Synoviocytes to Form Lining Layers in Vitro. *The american journal of pathology*.
- Klareskog, Stolt, Lundberg, Bengtsson, K., Grunewald, Rönnelid, y otros. (01 de 2006). A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Pubmed*.
- Kuo, C.-F., Grainge, M., Valdes, A., See, L.-C., Yu, K.-H., Shaw, S., y otros. (2017). Familial aggregation of rheumatoid arthritis and co-aggregation of autoimmune diseases in affected families: a nationwide population-based study. *British Society for reumatology*.
- Lecuit, & Weaver, a. (2015). Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *The New Wngland Journal of medicine*.
- Marcio Roberto Teixeira Nunes, N. R. (2015). Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. *BIO MED Central The open acces publisher*.
- Maxime Solignat, B. G. (2009). Replication cycle of Chikungunya: A re-emerging arbovirus. *HHS Public access*.
- Mine, Aw-Yeang, Fox, Taffner, Malkova, Kim, y otros. (2015). Chikungunya viral arthritis in the United States: a mimic of seronegative rheumatoid arthritis. *HHS Public access*.
- MSP. (2014). *Se confirma primer caso autóctono de Chikungunya en Ecuador*. Quito: MSP.

- Nasci, R. S. (2014). *Movement of Chikungunya Virus into the Western Hemisphere*. Obtenido de <https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/20/8/pdfs/14-0333.pdf>
- Okada, Y., Wu, D., Trynka, G., Raj, T., Terao, C., Ikari, K., y otros. (Diciembre de 2013). *US National Librry of Medicine*. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3944098/>
- OMS. (s.f.). *Chronic rheumatic conditions*. WHO.
- Powers, A. M., & Logue, a. C. (2007). Changing patterns of Chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus. *Journal of General Virology*.
- Rycke, D., Nicholas, Cantaert, Kruithof, Echols, Vandekerckhove, y otros. (08 de 2005). Synovial intracellular citrullinated proteins colocalizing with peptidyl arginine deiminase as pathophysiologically relevant antigenic determinants of rheumatoid arthritis-specific humoral autoimmunity. *Pubmed*.
- Salminen-Mankonen, Morko, & Vuorio, a. (2007). Role of cathepsin K in normal joints and in the development of arthritis. *Department of Medical Biochemistry and Molecular Biology, University of Turku*.
- Sánchez, D. M. (2017). Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Investigación en la educación médica*.
- Sharma, S. K., & Jain, & S. (2018). Chikungunya: A rheumatologist's perspective. *International Journal of Rheumatic diseases*.
- Snir O, W. M. (01 de 2010). *Pubmed*. Obtenido de Arthritis Rheum: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=20039432>
- Solignat, Gay, Higgs, Briant, & Devaux, a. (2009). Replication cycle of Chikungunya: A re-emerging arbovirus. *HHS Author manuscript*.
- Sourisseau, M., Schilte, C., Casartelli, N., Trouillet, C., Guivel-Benhassine, F., Rudnicka, D., y otros. (2007). Characterization of Reemerging Chikungunya Virus. *PLOS Pathogens*.
- Staikowsky, F., Talarmin, F., Grivard, P., Souab, A., Schuffenecker, I., Roux, K. L., y otros. (2006). Prospective Study of Chikungunya Virus Acute Infection in the Island of La Réunion during the 2005–2006 Outbreak. *Plos One*.
- Svensden, Junker, Houen, Kyvik, Nielsen, Skytthe, y otros. (2016). Incidence of Chronic Persistent Rheumatoid Arthritis and the Impact of Smoking: A Historical Twin Cohort Study. *Arthritis Care and research*.
- Tsetsarkin, K. A., Vanlandingham, D. L., McGee, C. E., & Higgs., a. S. (2007). A Single Mutation in Chikungunya Virus Affects Vector Specificity and Epidemic Potential. *PLOS Pathogens*.
- Viatte, Plant, D., & Raychaudhur, a. (2013). Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis. *National Institute of Health Public acces*.

Weyand, Schmidt, Wagner, & Goronzy, a. (2004). The influence of sex on the phenotype of rheumatoid arthritis. *Arthritis and reumatology*.