

Revisión

Artralgias persistentes luego de infección por virus Chikungunya

Persistent arthralgia after Chikungunya virus infection

Nicolás Martín Lloves Schenone

RESUMEN

Médico Reumatólogo, Hospital
Churruca Visca, Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: artralgias; artritis;
virus Chikungunya; artritis posviral.

Introducción: el virus Chikungunya (CHIKV) es un virus ARN que se transmite a través de mosquitos; se asocia a manifestaciones articulares, tanto en fases agudas, como también a síntomas persistentes articulares pasada la infección.

Objetivos: describir la prevalencia informada de artritis reumatoidea (AR) en la infección por CHIKV en sus diferentes fases (aguda, subaguda crónica) y la persistencia de artralgias en la fase crónica.

Materiales y métodos: revisión bibliográfica, no sistemática, de artículos científicos publicados desde 2001 hasta 2022, en inglés y español, en las siguientes bases de datos: Medline, Cochrane, Lilacs y Scielo. No se hicieron restricciones en base al tipo de estudio. Se revisaron los resúmenes y, en caso de ser necesario, se evaluaron los artículos completos teniendo en cuenta para su selección los trabajos que describían la asociación de CHIKV AR en la infección por CHIKV en sus diferentes fases (aguda, subaguda y crónica) y la persistencia de artralgias en la fase crónica. Para la búsqueda de artículos en los diferentes motores de búsqueda se emplearon las siguientes ecuaciones de búsqueda: "Chikungunya virus" y "arthritis"; "Chikungunya virus" y "persistent arthralgias". Como criterio de inclusión, se aplicaron los artículos que mencionaban la infección en adultos y describieran la presencia de AR en la infección por CHIKV en sus diferentes fases (aguda, subaguda y crónica) y la persistencia de artralgias en la fase crónica.

Luego de la búsqueda inicial, se seleccionaron 26 artículos que se consideraron relevantes para esta revisión. De los 26 artículos seleccionados, siete fueron revisiones bibliográficas no sistémicas, seis estudios preclínicos (tres en ratones, dos de secuenciación viral y uno de inmunidad celular), cuatro estudios corte transversal descriptivos, cuatro longitudinales prospectivos, dos estudios retrospectivos, una revisión sistémica con metaanálisis, una guía de práctica clínica y una serie de casos clínicos.

Resultados: la prevalencia informada de pacientes con AR por CHIKV que progresan a una etapa crónica varía de 4,1 a 78,6%. Las rodillas, tobillos, codos, muñecas y articulaciones metacarpofalángicas son las articulaciones más frecuentemente comprometidas en la fase crónica. El mecanismo por el cual el CHIKV se induce la AR crónica aún está en investigación, y es la persistencia del virus en macrófagos y el mimetismo molecular las teorías más aceptadas hasta el momento. Con respecto al desarrollo de AR en pacientes luego de la infección por CHIKV, no hay a la fecha una postura definida. Existe consenso respecto a que la AR es la enfermedad reumática inflamatoria más frecuentemente encontrada en pacientes recuperados de CHIKV. Dos estudios demostraron que entre un 5 y un 36% de los pacientes que fueron evaluados por artralgias post-CHIKV cumplían criterios del American College of Rheumatology (ACR 2010) de AR.

Conclusiones: el compromiso musculoesquelético, principalmente las artralgias crónicas son una manifestación frecuente en un gran número de pacientes recuperados de CHIKV. Si bien hay discrepancia entre los diferentes autores, existe una prevalencia aproximada del 30% de síntomas articulares crónicos posteriores a la infección viral. En general, el compromiso es poliarticular, simétrico y afecta principalmente a las articulaciones de la mano y las rodillas. Deben realizarse más investigaciones y estudios para establecer guías de abordaje de los pacientes con compromiso articular y antecedentes de infecciones por arbovirus.

ABSTRACT

Contacto del autor: Nicolás Martín Lloves Schenone

E-mail: nicolaslloves@yahoo.com.ar

Fecha de trabajo recibido: 14/02/22

Fecha de trabajo aceptado: 16/12/22

Conflictos de interés: el autor declara que no presenta conflictos de interés.

Introduction: the Chikungunya virus (CHIKV) is an RNA virus that is transmitted through mosquitoes, which is associated with joint manifestations both in acute phases as well as persistent joint symptoms after the infection.

Objectives: to describe the reported prevalence of arthritis in CHIKV infection in its different phases: acute, subacute, chronic, and the persistence of arthralgia in the chronic phase.

Materials and methods: non-systematic bibliographic review of scientific articles published from 2001 to 2022, in English and Spanish, in the following databases: Medline, Cochrane, Lilacs, Scielo. No restrictions were made based on the type of study. The abstracts were reviewed and, if necessary, the complete articles were evaluated, taking into account for their selection the works that described the association of the CHIKV virus with arthritis in its different phases: acute, subacute, chronic, and the persistence of arthralgia in the chronic phase. To search for articles in the different search engines, the following search equations were used: "Chikungunya virus" and "arthritis"; "Chikungunya virus" and "persistent arthralgias". Articles that spoke of infection in adults and described the presence of arthritis and chronic arthralgia once the acute and subacute phases, respectively, were applied as inclusion criteria. After the initial search, 26 articles were considered relevant for this review. Of the 26 articles selected, 7 were non-systemic bibliographic reviews, 6 preclinical studies (3 in mice, 2 on viral sequencing and 1 on cellular immunity), 4 descriptive cross-sectional studies, 4 prospective longitudinal, 2 retrospective studies, 1 systemic review with meta-analysis, 1 clinical practice guideline and 1 series of clinical cases.

Results: The reported prevalence of patients with CHIKV arthritis progressing to a chronic stage ranges from 4.1 to 78.6%. The knees, ankles, elbows, wrists, and metacarpophalangeal joints are the most frequently involved joints in the chronic phase. The mechanism by which CHIKV induces chronic arthritis remains under investigation, with virus persistence in macrophages and molecular mimicry being the most accepted theories to date. Regarding the development of Rheumatoid Arthritis (RA) in patients after CHIKV infection, there is no defined position to date. There is consensus that RA is the most frequently found inflammatory rheumatic disease in patients recovered from CHIKV. Two studies have shown that between 5% and 36% of patients who were evaluated for post-CHIKV arthralgia met the 2010 ACR criteria for RA.

Conclusions: Musculoskeletal compromise, mainly chronic arthralgia, is a frequent manifestation in a large number of patients recovered from CHIKV. Although there is discrepancy between the different authors, there is an approximate prevalence of 30% of chronic joint symptoms after viral infection. The compromise is generally polyarticular, symmetrical and mainly affects joints of the hand and knees. More research and studies must be carried out in order to establish management guidelines for patients with joint involvement and a history of arbovirus infections.

Key words: arthralgias; arthritis; Chikungunya virus; post viral arthritis.

INTRODUCCIÓN

El virus Chikungunya (CHIKV) es un virus ARN del género alfavirus, familia *Togaviridae*, asociado a brotes, considerado una enfermedad emergente^{1,2,3}. El virus se transmite a través de mosquitos, y el *Aedes aegypti* es el principal vector. Hasta el momento se identificaron al menos tres genotipos de CHIKV⁴.

Las artralgias, junto con la fiebre elevada, son una de las manifestaciones clínicas más frecuentes e incapacitantes, tanto en la fase aguda y subaguda, como en los pacientes que presentan síntomas crónicos posteriores a los 3 meses del contagio⁵.

La infección por CHIKV puede dividirse en una fase aguda y otra fase crónica. La fase aguda, a su vez, se subdivide en fase virémica (con una duración de 5 a 10 días) y fase posvirémica o subaguda (puede extenderse de entre 6 a 21 días).

La primera fase se caracteriza por la presencia de fiebre alta, poliartalgias, mialgias, conjuntivitis y exantema. En la fase subaguda, la fiebre cede con persistencia de los síntomas articulares y marcada astenia^{6,7}. Los pacientes pueden desarrollar tanto artritis reumatoidea (AR) como tenosinovitis y bursitis hasta en un 70%. La AR suele ser poliarticular, simétrica y afectar tanto articulaciones pequeñas como grandes^{8,9}. Un estudio descriptivo desarrollado en Colombia en 2018 evaluó las manifestaciones clínicas de los pacientes con enfermedad aguda que se presentaron al Servicio de Emergencias, y fueron la fiebre y las manifestaciones músculo articulares las más prevalentes; en orden de frecuencia se describieron: mialgias (81%), artralgias severas (70,6 %) y AR periférica (41%)¹⁰.

El compromiso musculoesquelético, principalmente las artralgias crónicas y la AR son manifestaciones frecuentes en un gran número de pacientes recuperados de CHIKV. Se ha descrito la persistencia de ARN viral en macrófagos sinoviales con activación del sistema inmune innato y adaptativo, lo cual perpetúa la producción de citoquinas inflamatorias con la posterior apari-

ción de síntomas articulares. Hasta el momento no existe suficiente información acerca de la fisiopatología y el rol de virus en el desarrollo de una posterior artropatía inflamatoria.

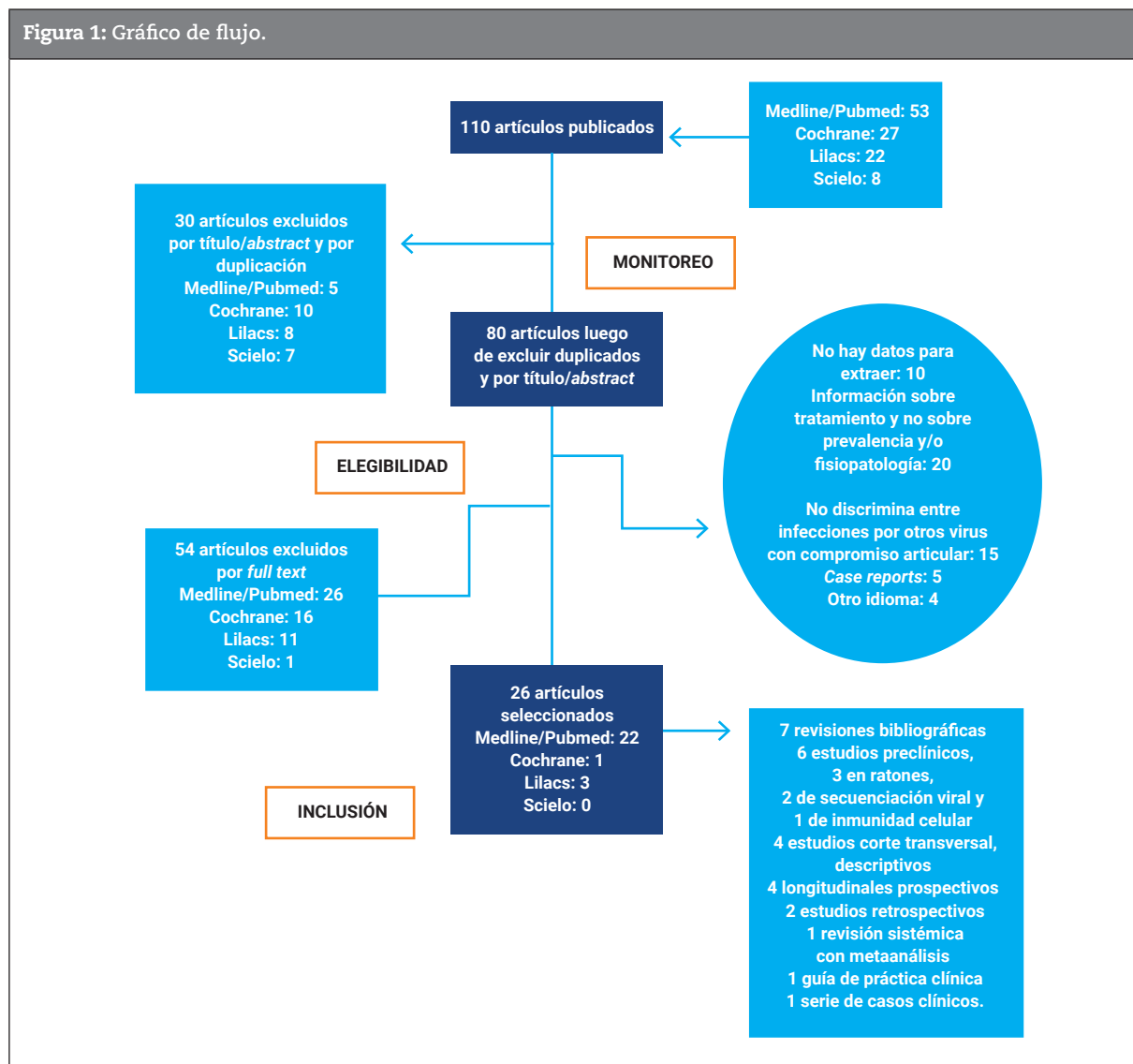
El objetivo de este estudio fue describir la prevalencia de AR en la infección por CHIKV en sus diferentes (fases, aguda, subaguda y crónica), además de la persistencia de artralgias en la fase crónica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Revisión bibliográfica, no sistemática, de artículos científicos publicados desde 2001 hasta 2022, en inglés y español, en las siguientes bases de datos: Medline, Cochrane, Lilacs y Scielo. No se hicieron restricciones en base al tipo de estudio. Se revisaron los resúmenes y, en caso de ser necesario, se evaluaron los artículos completos teniendo en cuenta para su selección los trabajos que describían la asociación de CHIKV AR en la infección por CHIKV en sus diferentes fases (aguda, subaguda y crónica) y la persistencia de artralgias en la fase crónica. Para la búsqueda de artículos en los diferentes motores de búsqueda se emplearon las siguientes ecuaciones de búsqueda: “*Chikungunya virus*” y “*arthritis*”; “*Chikungunya virus*” y “*persistent arthralgias*”. Como criterio de inclusión, se aplicaron los artículos que mencionaban la infección en adultos y describieran la presencia de AR en la infección por CHIKV en sus diferentes fases (aguda, subaguda y crónica) y la persistencia de artralgias en la fase crónica.

Luego de la búsqueda inicial se seleccionaron 26 artículos que se consideraron relevantes para esta revisión. De los 26 artículos seleccionados, siete fueron revisiones bibliográficas no sistémicas, seis estudios preclínicos (tres en ratones, dos de secuenciación viral y uno de inmunidad celular), cuatro estudios de corte transversal descriptivos, cuatro longitudinales prospectivos, dos estudios retrospectivos, una revisión sistémica con metaanálisis, una guía de práctica clínica y una serie de casos clínicos (Figura 1).

Figura 1: Gráfico de flujo.



RESULTADOS

La prevalencia informada de pacientes con AR por CHIKV que progresan a una etapa crónica varía del 4,1 al 78,6%^{11,12}. Las rodillas, tobillos, codos, muñecas y articulaciones metacarpofalángicas son las articulaciones más frecuentemente comprometidas en la fase crónica⁵. En un trabajo realizado por Matthews et al. se encontró una prevalencia de síntomas articulares crónicos del 25% después de una media de seguimiento de 20 meses⁵. La presencia de AR crónica posterior una infección por CHIKV es de aproximadamente el 14%, según un metaanálisis publicado por Rodríguez-Morales et al., y son los factores como la edad mayor a 45 años y la carga viral elevada durante la fase aguda los predictores de la misma¹². Dos publicaciones

de Morrison y Sissoko et al. establecieron que el género femenino, el compromiso simétrico poliarticular y la osteoartritis fueron factores de riesgo de progresión a enfermedad crónica. Niveles elevados en sangre de IL-6 y de ferritina se relacionaron con la severidad y cronicidad del compromiso articular^{7,11}. De Andrade et al. observaron hasta un 20% de pacientes con síntomas de tipo neurológico, como parestesias, disestesias y dolor tipo neuropático en la fase crónica^{5,6,11,12}. O'Sullivan et al. publicaron un trabajo en 2019 que evaluó la persistencia de artralgias posteriores al brote agudo de infección viral por CHIKV en 306 adultos¹³. El 70% de los pacientes reportó artralgias luego de un período de entre 8 a 12 meses posteriores a la fase aguda. Las artralgias severas se asociaron al género

femenino (OR 2.44; IC 95%: 1,08, 5,52) y a la presencia de AR en la fase aguda (OR: 3.78; IC 95%: 1,23, 11,62)¹³.

En 2016, en la Universidad de El Salvador, Castillo y Paniagua presentaron una tesis cuyo objetivo fue caracterizar a los pacientes con artropatía pos-CHIKV en un consultorio de Reumatología en un período de un año. Enrolaron 40 pacientes con compromiso poliarticular, y fueron las articulaciones de la mano y las rodillas las más afectadas. Se describió sinovitis clínica en 27 pacientes (67,5%). La duración de los síntomas varió de entre 6 a 24 meses, persistiendo solo en un paciente la artropatía luego de 2 años de seguimiento. No se observaron deformidades articulares ni erosiones¹⁴.

Una publicación de la Universidad Nacional de Colombia describió la presencia de artritis en un 30% de los 97 pacientes evaluados posterior al proceso infeccioso agudo por CHIKV. Los sujetos fueron evaluados con herramientas clinimétricas como el *Disease Activity Score 28 (DAS28)* y el *Health Assessment Questionnaire (HAQ)*. Se observó compromiso leve a moderado en un 90% de los casos y la media de HAQ fue de 1,02. También se reportó afectación de la calidad de vida mediante el cuestionario SF-36¹⁵.

DISCUSIÓN

El mecanismo por el cual el CHIKV induce la AR crónica aún se encuentra en investigación. Una de las teorías propone que la persistencia del virus, principalmente de los ácidos nucleicos, induce una respuesta inmune persistente. La hipótesis más aceptada sostiene que el virus se replicaría tanto en macrófagos como en el tejido sinovial, provocando una tormenta de citoquinas y una proliferación de células TH1 lo que perpetúa la respuesta inmune. La infección crónica se asocia con altos niveles de proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1), IL-6 e IL-12, cumpliendo las células T CD4+ un papel importante en el desarrollo y persistencia de la AR. Se ha descrito la persistencia de ácido ribonucleico del virus en los macrófagos sinoviales. Varios autores sostienen que un mecanismo de mimetismo molecular podría explicar la persistencia de síntomas articulares luego de la eliminación del virus^{16,17,18,19,20,21,22,23,24}.

Con respecto al desarrollo de la AR en pacientes luego de la infección por CHIKV, no

existe hasta el momento una postura definida. Sin embargo, hay consenso respecto a que la AR es la enfermedad reumática inflamatoria más frecuentemente encontrada en pacientes recuperados de CHIKV. Dos estudios publicados por Manimunda y Essackjee et al. respectivamente, evidenciaron que entre un 5 y un 36% de los pacientes cumplían criterios ACR 2010 para AR posterior a la infección viral luego de un seguimiento que varió entre los 10 a 27 meses^{16,24}. En lo que respecta a la positividad de los marcadores serológicos factor reumatoideo (FR) y anti-CCP, los resultados son contradictorios. Javelle et al. publicaron, en 2015, una prevalencia de hasta un 30% de positividad de al menos uno de los marcadores en pacientes recuperados de CHIKV, por otro lado, Manimunda reportó solo un 5% de positividad para anti-CCP y 100% de negatividad para FR^{24,25}. No obstante, se requieren más estudios a largo plazo para determinar la asociación entre AR y CHIKV^{14,24}. Un estudio de Bouquillard et al. describió 21 casos de AR en pacientes con antecedente de infección previa por CHIKV en 2009²⁶.

Se informaron erosiones óseas en AR pos-CHIKV. En dos estudios se observó evidencia de progresión radiográfica con erosiones y/o pinzamiento en 17 (80%) de 21 pacientes con diagnóstico de AR pos-CHIKV²⁵.

CONCLUSIONES

El compromiso musculoesquelético, principalmente las artralgias crónicas y la AR son manifestaciones frecuentes en un gran número de pacientes recuperados de CHIKV.

Si bien existe discrepancia entre los diferentes autores, la prevalencia aproximada de síntomas articulares crónicos posteriores a la infección viral es del 30%. El compromiso es en general poliarticular, simétrico y afecta principalmente a las articulaciones de la mano y las rodillas pudiendo comprometer seriamente la calidad de vida. El sexo femenino, la edad avanzada y la presencia de AR durante la fase aguda se consideran predictores para el desarrollo de una AR posterior.

La mayoría de los autores concluye que deben realizarse más investigaciones y estudios para establecer guías de abordaje de los pacientes con compromiso articular y antecedentes de infecciones por arbovirus.

BIBLIOGRAFÍA

1. Forrester NI, Palacios G, Tesh RB, et al. Genome-scale phylogeny of the alphavirus genus suggests a marine origin. *J Virol* 2012;86:2729-38.
2. Powers AM, Brault AC, Shirako Y, et al. Evolutionary relationships and systematics of the alphaviruses. *J Virol* 2001;75:10118-31.
3. Roosenhoff R, Anfasa F, Martina B. The pathogenesis of chronic chikungunya: evolving concepts. *Future Virol* 2016;11:61-77.
4. Zeller H, Van Bortel W, Sudre B. Chikungunya: Its history in Africa and Asia and its spread to new regions in 2013-2014. *J Infect Dis* 2016;214:S436-S440.
5. Mathews AJ, Ravindran V. Infections and arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014;28:935-59.
6. Simon F, Javelle E, Cabie A, et al. French guidelines for the management of Chikungunya (acute and persistent presentations). *Med Mal Infect* 2015;45:243-63.
7. Morrison TE. Reemergence of chikungunya virus. *J Virol* 2014;88:11644-7.
8. Weaver SC, Lecuit M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *N Engl J Med* 2015;372:1231-9.
9. Zaid A, Gérardin P, Taylor A, et al. Review: chikungunya arthritis: implications of acute and chronic inflammation mechanisms on disease management. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:484-95.
10. Jiménez-Canizales CE, et al. Manifestaciones agudas en infección por virus del chikungunya en una ciudad endémica de Colombia. *Rev Cubana Salud Pública* 2020;46(3) Citado: 31/01/22. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662020000300009&lng=es&nrm=iso>. Epub 25-Nov-2020. ISSN 0864-3466.
11. Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, et al. Post-epidemic Chikungunya disease on reunion island. Course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15-month period. *PLoS Negl Trop Dis* 2009;3: e389.
12. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Urbano-Garzón S, et al. Prevalence of post-chikungunya infection chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:1849-58.
13. O'Sullivan O, Campbell T, Darby A, Mourillon N, Campbell J, Melbourne T, Green V, Jackson MD. Chikungunya virus infection-associated arthralgia in adult Jamaicans post-outbreak. *West Indian Medical Journal* 2018;67(3):190-196. doi: 10.7727/wimj.2018.090
14. Castillo-Hernández G, Paniagua Jampierre M. Caracterización de los pacientes con probable de artropatía post-chikungunya en el consultorio de Reumatología del Instituto salvadoreño del Seguro Social en el año 2015-2016. Tesis Universidad de El Salvador 2016.
15. Abella J, Rojas A, Rojas C, Rondón F, Medina Y, Peña M, Campo A, Rico A, Mercado M. Clinical and immunological features of post-chikungunya virus chronic arthritis and its effect on functional ability and quality of life in a cohort of Colombian patients. *Revista Colombiana de Reumatología* 2019;26(4):253-259. doi: 10.1016/j.rcrue.2019.12.001.
16. Essackjee K, Goorah S, Ramchurn SK, Cheeneebash J, Walker-Bone K. Prevalence of and risk factors for chronic arthralgia and rheumatoid-like polyarthritis more than 2 years after infection with chikungunya virus. *Postgrad Med J* 2013;89:440-7.
17. Schilte C, Staikovskiy F, Couderc T, et al. Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e2137.
18. Tang BL. The cell biology of Chikungunya virus infection. *Cell Microbiol* 2012; 14:1354-63.
19. Lum FM, Teo TH, Lee WW, Kam YW, et al. An essential role of antibodies in the control of Chikungunya virus infection. *J Immunol* 2013;190:6295-302.
20. Kam YW, Simarmata D, Chow A, et al. Early appearance of neutralizing immunoglobulin G3 antibodies is associated with chikungunya virus clearance and long-term clinical protection. *J Infect Dis* 2012; 205:1147-54.
21. Hawman DW, Stoermer KA, Montgomery SA, et al. Chronic joint disease caused by persistent Chikungunya virus infection is controlled by the adaptive immune response. *J Virol* 2013;87:13878-88.
22. Burt FJ, Chen W, Miner JJ, et al. Chikungunya virus: an update on the biology and pathogenesis of this emerging pathogen. *Lancet Infect Dis* 2017;17:e107-17.
23. Gardner J, Anraku I, Le TT, et al. Chikungunya virus arthritis in adult wild-type mice. *J Virol* 2010; 84: 8021-32.
24. Manimunda SP, Vijayachari P, Uppoor R, et al. Clinical progression of chikungunya fever during acute and chronic arthritic stages and the changes in joint morphology as revealed by imaging. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010;104:392-9.
25. Javelle E, Ribera A, Degasne I, Gaüzère BA, Marimoutou C, Simon F. Specific management of post-Chikungunya rheumatic disorders: a retrospective study of 159 cases in Reunion Island from 2006-2012. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9:e0003603.
26. Bouquillard E, Combe B. A report of 21 cases of rheumatoid arthritis following Chikungunya fever. A mean follow-up of two years. *Jt Bone Spine* 2009;76.