

Fiebre de Chikungunya. Reporte de tres casos del Hospital Naval Almirante Nef

MATÍAS GOMPERTZ M ⁽¹⁾, ELIZABETH BARTHEL M ⁽²⁾, CRISTIÁN VERGARA M ⁽³⁾, ELENA JARPA M ⁽³⁾

Chikungunya Fever. Report of Three Cases from Almirante Nef Naval Hospital

Summary

Chikungunya fever is an emerging infection in our country due to travelers to endemic areas. It presents acutely with high fever, fatigue, headache, myalgia, skin rash and arthritis, usually as a symmetric polyarthritis compromising the interphalangeal and metacarpophalangeal joints, wrist, elbow, ankle and knee. While most of the symptoms last about a week, arthralgias may become chronic and generate significant functional impairment. Chikungunya has been postulated as a triggering factor for rheumatoid arthritis because of the presence of positive rheumatoid factor. We present the three confirmed cases in Almirante Nef Naval Hospital with the review of the published literature.

Keywords: *Chikungunya fever, arthritis, chronic arthritis.*

Resumen

La fiebre de Chikungunya es una infección novedosa en nuestro país pues su contagio se produce por viajeros en zonas endémicas. Se presenta generalmente en forma aguda con fiebre alta, astenia, cefalea, mialgia, rash cutáneo y artritis, mayoritariamente como poliartritis simétrica comprometiendo las articulaciones interfalángicas, metacarpofalángicas, muñecas, codos, tobillo y rodillas. Si bien la mayoría de los síntomas duran aproximadamente una semana, las artralgias pueden hacerse crónicas y generar un importante deterioro funcional. Se ha postulado que podría ser un factor gatillante de artritis reumatoide ante la presencia de factor reumatoideo positivo. A continuación se presentan los tres casos confirmados del Hospital Naval Almirante Nef junto a la revisión de la literatura publicada hasta el momento .

Palabras clave: *Chikungunya, artritis, artritis crónica.*

¹Residente de Medicina Interna, Hospital Naval Almirante Nef, Universidad de Valparaíso.

²Servicio de Medicina Interna, Sección Infectología, Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar.

³Servicio de Medicina Interna, Sección Reumatología, Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar.

INTRODUCCIÓN

La fiebre de Chikungunya es una enfermedad causada por el virus Chikungunya, alphavirus de la familia Togaviridae de RNA monohebra. Es transmitido a los humanos mediante la picada del mosquito *Aedes aegypti* y *albopictus*, que es el mismo vector del dengue. ^(1,2) Es enzootico de regiones tropicales y subtropicales de África, Sudeste asiático y Centroamérica, ^(1,2) incluso presente en Sudamérica hasta Colombia y Venezuela. Chile es el único país del continente en donde no existe dicho mosquito. El primer caso confirmado en mayo de 2014 fue adquirido en República Dominicana. ⁽³⁾

La gran mayoría de los casos son sintomáticos, alrededor de un 3%-15% (hasta un 25%) de las personas con serología IgG positiva no presentaron síntomas evidentes. ^(1,2) El periodo de incubación es, en promedio, de dos a cuatro días, seguidos por inicio súbito de fiebre sobre 39°C (90%), artritis y/o artralgias (95%), marcado compromiso del estado general, mialgias (90%), cefalea y, con menor frecuencia, un rash maculopapular (40%-50%) de predominio en tronco y región proximal de extremidades que se inicia días después de la fiebre. ^(1,2,3,4) El compromiso articular se presenta usualmente en los días posteriores al inicio de la fiebre como una poliartitis simétrica, comprometiendo articulaciones distales, fundamentalmente interfalángicas, metacarpofalángicas, muñecas, codos, tobillo y rodillas. ^(1,2,4,5) Si bien, la mayoría de los síntomas duran aproximadamente una semana, las artralgias/artritis pueden evolucionar hacia la cronicidad y generar un deterioro funcional importante, cuyos síntomas llegan a ser persistentes y/o intermitentes. ^(1,2,4,5)

El diagnóstico se puede confirmar mediante la detección de anticuerpos IgM o IgG. La reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa reversa durante la fase de viremia puede también confirmar el diagnóstico, opción menos disponible en nuestro país. ^(1,2,3,4)

Debido a que su expresión clínica es de una artritis poliarticular simétrica crónica, el diagnóstico diferencial a considerar es la artritis reumatoide (AR), especialmente en zonas endémicas de Chikungunya. Estudios han evidenciado una mayor incidencia de AR posterior a infecciones por Chikungunya y la positividad del factor reumatoideo, tanto en la fase aguda como en la crónica, incluso se ha postulado que podría ser un factor gatillante de AR. ^(6,7,8,9)

Hasta la fecha, el tratamiento es sintomático, con

analgésicos y antiinflamatorios. ^(1,2,3,10) No existen antivirales que hayan demostrado eficacia clínica, aunque la ribavirina e interferón alfa parecen inhibir la replicación viral in vitro. ⁽¹¹⁾ Se están estudiando los anticuerpos monoclonales como posible alternativa terapéutica. ⁽¹²⁾ Tampoco existe disponibilidad de una vacuna, aunque recientemente salió el primer estudio en humanos con buena inmunogenicidad. ⁽¹³⁾ La prevención consiste en minimizar la exposición a la picada del mosquito. Para lo anterior, se recomienda evitar viajar a lugares con alta incidencia, disminuir la superficie corporal expuesta con ropas adecuadas y emplear repelentes. ^(1,2,3)

El objetivo del presente trabajo es describir las características epidemiológicas y clínicas de los casos confirmados de Chikungunya, con especial énfasis en la evolución del compromiso articular. Existe escasa evidencia disponible de los casos chilenos de Chikungunya.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional retrospectivo descriptivo, tipo reporte de casos. Se buscaron todos los casos sospechosos de Chikungunya, optando sólo por los que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: cuadro clínico sugerente de Chikungunya confirmado con inmunoglobulina positiva mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta, que sean afiliados al Sistema de Salud Naval y que hayan sido evaluados en el Hospital Naval Almirante Nef de Viña del Mar, por Reumatología e Infectología. Se excluyeron todos los casos que no cumplieron con los criterios anteriormente mencionados.

El objetivo del trabajo fue describir las características epidemiológicas y clínicas de los casos de Chikungunya. Se determinó sexo, edad, presencia de comorbilidades, lugar de contagio, presentación clínica en fase aguda, evolución del compromiso articular, presencia de serología inmunoglobulinas M (IgM) y G (IgG) de Chikungunya mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta, anticuerpo antinucleares, factor reumatoide y proteína C reactiva. Los datos clínicos se obtuvieron de la ficha clínica electrónica de software Rezebra®.

No se realizó análisis estadístico por ser un trabajo descriptivo con un tamaño muestral muy pequeño.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se presenta un resumen de los principales resultados. Se estudiaron en total siete pacientes eva-

luados en el Hospital Naval Almirante Nef con sospecha clínica de Chikungunya, de los cuales solamente tres tuvieron serología positiva (IgG) para Chikungunya.

Todos los casos descritos corresponden a hombres entre 31 y 40 años que realizaban misiones de paz de las fuerzas armadas en Haití, específicamente en Puerto Príncipe (Port-au-Prince), a mediados del año 2014.

Todos presentaron en la fase aguda, fiebre alta, astenia, mialgias y artralgias principalmente de manos, muñecas, tobillos y rodillas. Un caso presentó rash máculopapular

eritematoso en tronco. Todos presentaron poliartralgias crónicas de predominio en manos, muñecas, codos, tobillos y rodillas hasta el último control, seis meses posteriores a la infección, siendo en dos casos persistentes y en uno fluctuante.

El diagnóstico fue confirmado, en todos los casos, mediante el test IgG positiva para Chikungunya. Todos los casos presentaron factor reumatoide y anticuerpos antinucleares negativos. En dos de ellos presentó elevación de la proteína C reactiva, levemente por sobre el valor normal.

Tabla 1. Resumen de los principales hallazgos de los tres casos confirmados			
	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Sexo	Hombre	Hombre	Hombre
Edad (años)	36	31	40
Comorbilidades	No	No	No
Lugar de contagio	Haití	Haití	Haití
Presentación clínica fase aguda	Fiebre, CEG, poliartralgias y rash.	Fiebre, CEG y poliartralgias	Fiebre, CEG y poliartralgias
Control seis meses	Poliartralgias en rodilla izquierda, columna lumbar y manos. Sin artritis. Aumentan con ejercicio.	Poliartralgias fluctuantes en hombros, rodillas, tobillos, muñecas. Sin artritis. Limitación de función por dolor. Alivio con AINE.	Poliartralgias en codos, muñecas, tobillos. Sin artritis. Intensidad en disminución.
Serología Chikungunya	IgM (-), IgG (+)	IgM (-), IgG (+)	IgM (-), IgG (+)
FR y ANA	Negativos	Negativos	Negativos
PCR (mg/L) VN: 0,1 – 8,2	11,5	14,5	< 5
CEG: Compromiso del estado general. IgM: inmunoglobulina M para Chikungunya. IgG: inmunoglobulina G para Chikungunya. AINE: antiinflamatorios no esteroideos. FR: factor reumatoide. ANA: anticuerpos antinucleares. VHS: velocidad de eritrosedimentación. PCR: proteína C reactiva. VN: valor normal			

DISCUSIÓN

En este reporte evidenciamos que estos tres casos fueron infectados en una zona con alta incidencia de Chikungunya y desarrollaron el cuadro clínico agudo descrito como clásico en la literatura. Es importante destacar que estos enfermos presentaron artralgiyas, tanto en la fase aguda como crónica. Los casos fueron confirmados sólo mediante la técnica IgG, debido a que el estudio serológico sólo se realizó cuando los pacientes regresaron a Chile, después del periodo de positividad de uno a tres meses de la IgM. ⁽¹⁾

Los tres casos presentaron artralgiyas crónicas, al menos seis meses (fecha del último control). En ninguna de las articulaciones mencionadas como afectadas se lograron objetivar signos de sinovitis. Con el seguimiento posterior podremos establecer la real duración de dicho síntoma. El desarrollo de artralgiyas crónicas es concordante con la literatura, al igual que su evolución en patrón persistente y o fluctuante/intermitente. ^(4, 5) La principal implicancia que observamos en nuestro trabajo es la limitación funcional y su impacto en la calidad de vida.

Como se mencionó previamente, no existe ningún tratamiento curativo hasta la fecha. El uso de antiinflamatorios parece ser una alternativa sintomática prudente para conseguir alivio, pero siempre deben recordarse los efectos adversos que pueden generar al momento de indicarlos.

Dado que su clínica puede evolucionar como una artritis poliarticular simétrica crónica, un diagnóstico diferencial a considerar es la Artritis Reumatoide, especialmente en zonas endémicas de Chikungunya. En un estudio prospectivo de 21 casos de AR tras un brote de Chikungunya en Isla Reunión se observó que estos 21 casos con serología positiva documentada para Chikungunya cumplían los criterios de la ACR para AR, 12 (57,1%) tenían factor reumatoideo positivo y seis (28,6%) tenían péptido anticitrulinado positivo, con evidencias imagenológicas de compromiso articular de AR en 17 casos (81%) al año. ⁽⁸⁾ Hasta el momento, los tres pacientes controlados por nosotros han presentado factor reumatoideo negativo, dos de ellos presentan proteína C reactiva por sobre el valor normal que podría ser indicador de inflamación crónica.

Ganu describió en sus casos de evolución crónica hasta en un 5,6% de poliartrosis erosiva y raramente deformante, pero con anticuerpos antipéptido citrulinado positivos en su mayoría. En esos casos se evidenció que

la sulfazalacina y el metotrexato eran efectivos en el tratamiento de la artritis crónica post Chikungunya. ⁽¹⁴⁾ La artritis crónica se ha visto que en un 88%-100% persiste hasta las seis semanas; ^(15, 16) al año hasta un 64% y en un 12% a los tres-cinco años. ^(17, 18) Hay reportes de casos a los ocho años post-infección. ⁽¹⁹⁾ La prevalencia de compromiso articular disminuye con el tiempo. ⁽⁴⁾

Además de la epidemiología y clínica, el factor reumatoide, los anticuerpos antipéptido citrulinado y la serología para Chikungunya pueden ayudar a diferenciar ambas entidades en la fase aguda. Aún no queda claro en la literatura cual es la relación entre Chikungunya y la positividad del factor reumatoide. Tal como fue comentado, en algunos estudios se ha planteado la posibilidad de que la Chikungunya sea un factor gatillante para artritis reumatoide. Por ello mantendremos un control periódico de los pacientes para objetivar la persistencia de las artralgiyas y diagnosticar una posible artritis reumatoide en caso de que se presentara.

CONCLUSIONES

La fiebre de chikungunya es un diagnóstico diferencial a considerar en pacientes que han viajado a zonas endémicas y presentan un cuadro febril agudo con artralgiyas. Los médicos chilenos debemos estar informados de las nuevas infecciones emergentes para así brindar una mejor atención en salud. Es importante conocer estas enfermedades para poder educar a la población y así tratar de prevenirlas.

Un aspecto a dilucidar es la relación entre la Chikungunya, el factor reumatoide y la artritis reumatoide. La futura evidencia ayudará probablemente a responder esta interrogante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weaver S, Marc Lecuit M. Chikungunya Virus and the Global Spread of a Mosquito-Borne Disease. *N Engl J Med* 2015; 372:1231-9.
2. Burt F, Rolph M, Rulli N, Mahalingam S, Heise M. Chikungunya: a re-emerging virus. *Lancet* 2012; 379:662-71.
3. MINSAL. Virus Chikungunya. Boletín de Laboratorio y Vigilancia al Día, N° 17, 2014.
4. Waymouth HE, Zoutman DE, Towheed TE. Chikungunya-related arthritis: case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43(2):273-8.
5. Ali Ou Alla S, Combe B. Arthritis after infection with Chikungunya virus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 25(3):337-46.

6. Narsimulu G, Prabhu N. Post-chikungunya chronic arthritis. *J Assoc Physicians India* 2011; 59:81.
7. Burt F, Chen W, Mahalingam S. Chikungunya virus and arthritic disease. *Lancet* 2014; 14(9):789-90.
8. Bouquillard E, Combe B. Rheumatoid arthritis after Chikungunya fever: a prospective follow-up study of 21 cases. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1505-6.
9. Miner JJ, Aw Yeang HX, Fox JM, Taffner S, Malkova ON, et al. Chikungunya viral arthritis in the United States: a mimic of seronegative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(5):1214-20.
10. Simon F, Parola P, Grandadam M, et al. Chikungunya infection: an emerging rheumatism among travelers returned from Indian Ocean islands. Report of 47 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86:123.
11. Briolant S, Garin D, Scaramozzino N, et al. In vitro inhibition of Chikungunya and Semliki Forest viruses replication by antiviral compounds: synergistic effect of interferon-alpha and ribavirin combination. *Antiviral Res* 2004; 61:111.
12. Fric J, Bertin-Maghit S, Wang CI, et al. Use of human monoclonal antibodies to treat Chikungunya virus infection. *J Infect Dis* 2013; 207:319.
13. Ramsauer K, Schwameis M, Firbas C, Müllner M, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of a recombinant measles-virus-based chikungunya vaccine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, first-in-man trial. *Lancet* 2015; 15(5):519-27.
14. Ganu MA, Ganu AS. Post-chikungunya chronic arthritis--our experience with DMARDs over two year follow up. *J Assoc Physicians India* 2011; 59:83-6.
15. Simon F, Parola P, Grandadam M, Fourcade S, et al. Chikungunya infection: an emergin rheumatism among travelers returned from Indian Ocean Islands. Report of 47 cases. *Medicine* 2007; 86(3):123-37.
16. Win MK, Chow A, Dimatatac F, Go CJ, et al. Chikungunya fever in Singapore: acute clinical and laboratory features, and factor associated with persistent arthralgia. *J Clin Virol* 2010; 49(2):111-4.
17. Brighton SW, Prozesky OW, De La Harpe AL. Chikungunya infection. A retrospective study of 107 cases. *S Afr med J* 1983; 63(9):313-5.
18. Borgherini G, Poubeau P, Jossaume A, Gouix A, et al. Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: a study of 88 adult patients on Reunion Island. *Clinical Infectious Disease* 2008;47:469-75.
19. Brighton SW. Chloroquine phosphate treatment of chronic Chikungunya arthritis. *S Afr med J* 1984; 66(6):217-8.

Correspondencia

Autor responsable:
Matías Gompertz Mattar
m.gompertz@gmail.com