

Revisión

Tratamiento de las manifestaciones articulares en fase crónica de la fiebre chikungunya

Erika Belén Castillo Ocampos¹, Carlos Rubén Perdomo Paredes¹,
Amanda Gabriel Roa Colman¹, Ramón Abundio Silva Jara¹,
Bruno Marcelo Ortellado Garrido¹, Myrian Monserratt Grance Meza¹,
Luz María Cabrera Yudis¹, María Eugenia Acosta de Hetter¹,
Laura Aria Zayas¹

¹Universidad del Pacífico, Facultad de Ciencias Médicas. Asunción, Paraguay.

RESUMEN

La fiebre Chikungunya es causada por un arbovirus ARN perteneciente a la familia Togaviridae del género alphavirus, llamado "virus del chikungunya", este virus tiene como vector el *Aedes aegypti* y el *Aedes albopictus*. En su fase aguda la enfermedad se manifiesta por fiebre, artritis o artralgias severas, mialgias, cefalea, fotofobia, linfadenopatías y brotes cutáneos, los síntomas pueden progresar a una fase subaguda hasta crónica, donde persisten las manifestaciones articulares y la fatiga. Se realizó una revisión sistemática en las bases de PubMed, Cochrane, Dovepress y SciELO, utilizando las palabras claves: chikungunya y chikunguña, cruzadas con las palabras: artritis crónica y tratamiento. Se incluyeron en el estudio un total de 16 artículos, 6 artículos de revisión, 4 artículos originales, 2 ensayos clínicos, 2 reportes de caso, 1 revisión sistemática y 1 carta al editor. Entre las opciones farmacológicas, el metotrexato es el fármaco más estudiado y compete con los efectos de los AINE. Como terapias no farmacológicas se encuentran la fisioterapia y la terapia física, utilizados como complementos a la terapia farmacológica. El uso de terapias caseras, incluso la homeopatía, también podrían agregarse, atendiendo principalmente el factor psíquico y cultural de los pacientes.

Treatment of joint manifestations in the chronic phase of chikungunya fever

ABSTRACT

Chikungunya fever is caused by an RNA arbovirus belonging to the Togaviridae family of the alphavirus genus, called "chikungunya virus", this virus is vectored by *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. In its acute phase, the disease is manifested by fever, arthritis or severe arthralgia, myalgia, headache, photophobia, lymphadenopathy and skin rashes. The symptoms can progress to a subacute to chronic phase, where joint manifestations and fatigue persist. A bibliographic search was carried out in the PubMed, Cochrane, Dovepress and SciELO databases, using the keywords: chikungunya and chikunguña, crossed with the words: chronic arthritis and treatment. A total of 16 articles were included: 6 review articles, 1 systematic review, 4 original articles, 2 clinical trials, 1 letter to Editor letter and 2 case reports. Among the pharmacological options, methotrexate is the most studied drug and competes with the effects of NSAIDs. Non-pharmacological therapies are physiotherapy

Fecha de envío

28/09/2023

Fecha de aprobación

16/12/2023

Palabras clave

chikungunya, artritis, tratamiento

Autor para correspondencia

Correo electrónico:
erbecaoc@gmail.com
(E. Belén Ocampos)

Keywords

chikungunya, arthritis, treatment

INTRODUCCIÓN

La fiebre Chikungunya es causada por un arbovirus ARN perteneciente a la familia Togaviridae del género alphavirus, llamado “virus del chikungunya” (CHIKV). Este virus tiene como vector el *Aedes aegypti* y el *Aedes albopictus*, mosquitos pertenecientes a regiones tropicales, subtropicales y con el clima templado¹⁻⁵. Según Silva-Filho et al.⁶, esta enfermedad no solo se transmite por la picadura de sus vectores hembra, también se transmite de la madre al feto durante el periodo perinatal intrauterino, mediante las relaciones sexuales y a través de transfusiones sanguíneas. Además, se sospecha de que otras especies de mosquitos, como *Culex* y *Anopheles stephensi*, también participan de su transmisión¹.

Era una enfermedad poco conocida que resurgió a mediados del 2005-2006 y provocó brotes por el océano Índico y el sudeste asiático⁷. Los primeros casos de la fiebre chikungunya datan del año 1952 en Tanzania, donde se habla el idioma makonde, en el cual la palabra “chikungunya” significa “aquellos que se inclinan”, “doblado” o “encorvado” haciendo referencia a los síntomas articulares y debilitantes que genera la enfermedad^{4,8-9}. En su fase aguda la enfermedad se manifiesta por fiebre, artritis o artralgiyas severas, mialgias, cefalea, fotofobia, linfadenopatías y brotes cutáneos. Los síntomas pueden progresar a una fase subaguda hasta crónica, donde persisten las manifestaciones articulares y la fatiga¹⁰. Calvo EP et al.⁸ especifican que cuando los dolores articulares persisten por más de 3 meses se considera que se alcanzó la fase crónica y en América el 50% de la población pudiese desarrollar esta fase. De acuerdo con O`Sullivan et al.¹¹, el 40% de los pacientes tiene probabilidad de desarrollar artritis reumatoide y un 32% puede desarrollar artritis crónica. De las arbovirosis, la fiebre chikungunya es la infección que se asoció con mayor frecuencia a la muerte en los extremos de la vida (recién nacidos y ancianos), en inmunodeprimidos y a menudo con morbilidades como la insuficiencia respiratoria, descompensación cardiovascular, meningoencefalitis, convulsiones, síndrome de Guillain-Barré y poli artralgiyas severas¹²⁻¹⁴.

La fiebre de Chikungunya en su fase crónica puede persistir durante años y tener efectos perjudiciales considerables en la salud, la calidad de vida y la produc-

tividad económica⁹. En la actualidad, el CHIKV ha sido identificado en aproximadamente más de 60 países de Asia, Europa, África y las Américas, específicamente en el sur de América se estima que es causante de más de 158.000 casos de discapacidad por año¹⁻². En Paraguay, según la Dirección General de Vigilancia de la Salud 15 entre la SE 40/2022 a la SE 22/2023, se registraron 17.881 hospitalizados por arbovirosis, de los cuales el 48% corresponden a la fiebre chikungunya. Por esto, los arbovirus se consideran en América latina y el Caribe un grave problema de salud pública; miles de personas se han infectado con una morbilidad y mortalidad significativa¹⁰.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática en las bases de PubMed, Cochrane, Dovepress y SciELO, utilizando las palabras claves: chikungunya y chikunguña, cruzadas con las palabras: artritis crónica y tratamiento.

Como primer filtro se aceptaron publicaciones en el idioma español, inglés y alemán, de los últimos 5 años (2018-2023), sean estos artículos originales, revisiones, ensayos clínicos, cartas al editor y reporte de casos. Se leyeron aquellos trabajos pre-seleccionados en base a su título y resumen, siendo elegidos los relevantes al tema (Gráfico 1).

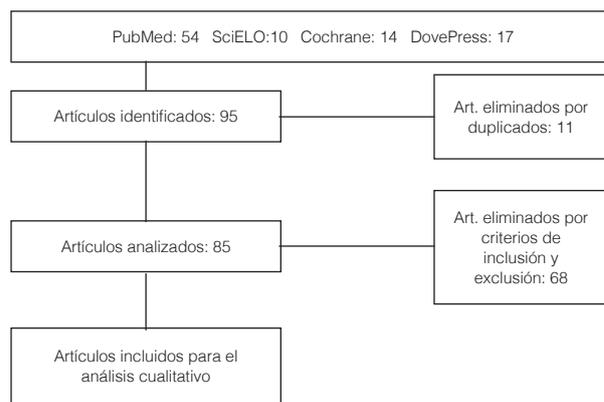


Figura 1 Selección de los artículos.

RESULTADOS

La artritis viral generalmente se trata con analgésicos comunes, AINE (medicamentos antiinflamatorios no esteroideos), hidroxicloroquina, corticosteroides, medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) como metotrexato y otras terapias⁵. Similitudes en la patogénesis podrían explicar por qué la artritis crónica por chikungunya parece responder a tratamientos efectivos de la artritis reumatoide¹⁶.

Existen evidencias clínicas que sustentan la administración de análogos de cartílago, así como de fármacos biológicos modificadores de enfermedad prescritos contra la artritis reumatoide para tratar síntomas como artralgiás¹⁷.

Se incluyeron en el estudio un total de 16 artículos, 6 artículos de revisión, 4 artículos originales, 2 ensayos clínicos, 2 reportes de caso, 1 revisión sistemática y 1 carta al editor, distribuidos en el análisis de la siguiente manera (Tabla 1).

Tabla 1 Distribución de los artículos incluidos.

Tipos de tratamientos	Nº Artículos	Tipos de tratamientos
Generalidades	3	Kumar R. et al. ⁵ , Amaral J.K. et al. ¹⁶ y Córdova-Pluma V.H. et al. ⁽¹⁷⁾ .
Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos	5	Millsapps et al. ² , Tiwari V. y Bergman M.J. ¹⁸ , C. Rodrigo et al. ¹⁹ , Adarsh M.B. et al. ²⁰ y Trawinski H. et al. ²¹ .
Corticosteroides	3	Bartholomeeusen K. et al. ⁹ , Bergman M.J. ¹⁹ y Webb E. et al. ²² .
Medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad	7	Pathak et al. ¹ , Millsapps et al. ² , Bartholomeeusen K. et al. ⁹ , Amaral J.K. et al. ¹⁶ , Bedoui Y. et al. ²³ , Ranzolin A. et al. ²⁴ y Nogueira I.A. et al. ²⁵ .
Homeopatía y remedios caseros	2	Millsapps et al. ⁽²⁾ y Sengupta S. et al. ⁽²⁶⁾ .
Fisioterapia y otras terapias físicas	5	Millsapps et al. ⁽²⁾ , Neumann et al. ⁽⁹⁾ , Bartholomeeusen K. et al. ⁽⁹⁾ , C. Rodrigo et al. ⁽¹⁹⁾ y Dobbs J.E. ⁽²⁷⁾ .

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos

En general, la artritis viral es más leve que la osteoartritis o la artritis reumatoide. La mayoría de los pacientes responden a los AINE, y rara vez se necesita tratamiento antiviral¹⁸. Los AINE de venta libre a menudo se usan para aliviar el dolor leve por artralgia². Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos pueden reducir el dolor hasta 24 semanas de tratamiento, pero el impacto residual a largo plazo después de suspender el tratamiento no se evalúa¹⁹. La mayoría de los pacientes son reactivos a los AINE, y aproximadamente el 89% de los pacientes experimentan un alivio inmediato

del dolor. No hay evidencia concluyente de que más allá del tratamiento moderado con AINE, en casos más severos, muestre alguna eficacia².

En el ensayo clínico de Adarsh M.B. et al.²⁰ se comparó la terapia basada en esteroides y AINE con el uso temprano de metotrexato en fase subaguda para tratar la artritis post- Chikungunya. El protocolo de esteroides y AINE ayudó a lograr la remisión en la mayoría de los pacientes y el efecto fue comparable al inicio temprano del metotrexato. La evidencia disponible no muestra ningún beneficio adicional de cloroquina, hidroxicloroquina, metotrexato o ribavirina, independiente, en comparación con los medicamentos antiinflamatorios o el tratamiento con placebo¹⁹. Según Trawinski H. et al.²¹, el celecoxib disminuye el dolor y la inflamación leve de manera rápida, pero puede mostrar una recurrencia de los síntomas meses después. Los hallazgos se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2 Resumen de los hallazgos sobre AINE.

Fármaco	Hallazgos	Tipo de estudio	Referencia
AINE en general	Indicado para artritis viral.	Artículo de revisión	Tiwari V. y Bergman M.J. ¹⁸
	Indicado para el dolor leve en las articulaciones.	Artículo de revisión	Millsapps et al. ²
	Analgésico hasta por 24 semanas.	Revisión sistemática	C. Rodrigo et al. ¹⁹
AINE + esteroides	Posee un efecto similar al inicio precoz de metotrexato para la lograr la remisión de los síntomas.	Ensayo clínico Reporte de caso	Adarsh M.B. et al. ²⁰
Celecoxib	Disminuye el dolor y la inflamación leve rápidamente, pero estos presentan recurrencias meses después.		Trawinski H. et al. ²¹

Corticosteroides

El uso de corticosteroides generalmente se desaconseja y no se recomienda¹⁹, pero pueden ofrecerse en la fase posterior a la aguda a dosis bajas en caso de resistencia o contraindicación a AINE y opioides⁹. En la revisión sistemática de Webb E. et al.²², hallaron que de 28 artículos, el 46% abogó por el uso de esteroides en la fase crónica, mientras que el 18% desaconseja su uso.

Medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

Los DMARD como el metotrexato, la sulfasalazina y la hidroxicloroquina, han mostrado beneficios en la fase crónica de la artritis CHIKV con sinovitis y/o tenosinovitis en curso¹. Los pacientes con seropositividad al

factor reumatoide tuvieron una mejor respuesta a metotrexato¹. Por ende, el metotrexato es el tratamiento de elección, particularmente para el reumatismo inflamatorio crónico, que incluye la artritis reumática potencialmente severa⁹. Sin embargo, el alivio del dolor parece estabilizarse después de la marca de cuatro semanas². El Metotrexato se puede administrar como parte de una terapia de monoterapia o como terapia combinada².

En ensayos clínicos, la monoterapia con metotrexato ha demostrado su efectividad para reducir el dolor de artralgia, pero la reducción del dolor fue significativamente mayor en los grupos de terapia combinada 2. Se comparó la monoterapia de hidroxiquina y prednisona oral con la terapia combinada de metotrexato, hidroxiquina, sulfasalazina y prednisona en un ensayo de 6 semanas, se observó una mejoría clínica en el 93%, con resultados significativos a las 24 semanas^{1,9}.

Un estudio analizó el metotrexato como monoterapia en 72 pacientes, a los 21 meses condujo a una mejoría clínica del 75% de los pacientes, un 8% lograron una recuperación parcial, pero el 9% de los pacientes tuvieron un empeoramiento radiográfico de las articulaciones y los pacientes restantes tuvieron que detener el tratamiento debido a efectos secundarios^{1,9}. Bedoui Y. et al.²³, investigaron sobre fibroblastos sinoviales humanos primarios los efectos del metotrexato, encontrando un efecto beneficioso para tratar el reumatismo inflamatorio crónico por CHIKV, dado que no afectó las respuestas antivirales, proinflamatorias y de remodelación del tejido óseo de las células sinoviales. En otro estudio, de 16 semanas, la terapia combinada de metotrexato con hidroxiquina fue eficaz en el 49% de los pacientes^{1,9}.

En el estudio de Ranzolin A. et al.²⁴, se evaluaron a 105 pacientes seropositivos a CHIKV en consumo de DMARD, concluyendo que con el uso de los DMARD biológicos hay un alivio más rápido de los síntomas articulares y menos cambios en las pautas del tratamiento, en comparación al uso solo de DMARD sintéticos.

Con el uso de metotrexato, los pacientes han encontrado una reducción en la hinchazón articular con una reducción promedio de 7.15 a 2.89 después de cuatro semanas en aquellos con artritis franca 2. Han demostrado que el metotrexato es efectivo para reducir las puntuaciones de dolor en el 80% de los pacientes estudiados por un mínimo de dos puntos en la escala analógica visual de dolor (VAS), después de cuatro semanas de tratamiento².

En la investigación de Amaral J.K. et al 16, evalua-

ron a 48 pacientes con artritis crónica por chikungunya durante 14.2 ± 4.2 meses después del inicio de la enfermedad, después de la administración de dosis bajas de metotrexato de $9.2 \text{ mg} \pm 3.2 \text{ mg}$ por semana, la reducción media del dolor a las 4 y 8 semanas, en comparación con el valor inicial, fueron 4.3 ± 3.0 y 4.5 ± 2.6 respectivamente en la escala analógica de dolor (VAS).

Las pautas brasileñas recomiendan el uso de metotrexato junto con hidroxiquina y esteroides orales en dosis bajas durante 6 – 8 semanas¹. También aconsejan sobre el uso de agentes biológicos como los inhibidores del factor de necrosis tumoral- α en casos resistentes, después de cumplir con los criterios locales para su uso^{1,9}.

Las directrices francesas aconsejan el uso de DMARD solo después de la octava semana de infección en pacientes con síntomas articulares persistentes o manifestaciones como artritis, sinovitis, tenosinovitis, o síndrome del túnel carpiano⁹.

Con respecto a la sulfasalazina, aunque la monoterapia ha demostrado disminuir la gravedad de la enfermedad, a menudo se usa en combinación con ribavirina e hidroxiquina. Cuando se usan juntos, hay una reducción significativa en el dolor y la discapacidad². No hay estudios que comparen directamente la monoterapia con sulfasalazina y la terapia combinada².

La cloroquina es más eficiente para reducir el dolor de artritis crónica de chikungunya en comparación con el paracetamol²⁵. Cuando se agregó como parte de la terapia combinada con AINE y corticosteroides, la cloroquina no ofreció beneficios adicionales sobre la monoterapia con AINE 2. Los hallazgos se resumen en la Tabla 3.

Homeopatía y remedios caseros

Los estudios científicos han demostrado la efectividad terapéutica de la homeopatía y sus futuros efectos potenciales contra el CHIKV². Milsapps et al.² mencionan al *Lycopodium*, bromuro de radio, *Árnica Montana*, *Bryonia Alba*, *Rhus toxicodendron*, *Rhus toxicodendron*, *Bryonia alba*, *Ignatia amara*, *Calcarea carbonica*, *Calcarea phosphorica*, *Lachesis muta*, *Natrum muriaticum*, y *Phytolacca decandra*; con estos remedios homeopáticos, el 90% de los casos de artritis crónica por chikungunya lograron la cura después de un tiempo promedio de 32.5 días y ningún paciente informó haber continuado la terapia convencional.

Tabla 3 Resumen de los hallazgos sobre DMARD.

Fármaco	Hallazgos	Tipo de estudio	Referencia
DMARD en general	Son indicados en sinovitis y/o tenosinovitis en curso y resultan efectivos cuando hay seropositividad al factor reumatoide.	Artículo de revisión	Pathak et al. ¹
	Indicado en casos persistentes de artritis, sinovitis, tenosinovitis o síndrome del túnel, luego de las 8 semanas de infección.	Artículo de revisión	Bartholomeeussen K. et al. ⁹
DMARD biológicos	Producen un alivio más rápido de los síntomas articulares y menos modificaciones en las pautas del tratamiento que los DMARD sintéticos.	Artículo original	Ranzolin A. et al. ²⁴
Metotrexato	Indicado en artritis reumática potencialmente severa.	Artículo de revisión	Bartholomeeussen K. et al. ⁹
	Alivia el dolor articular hasta por 4 semanas en dos puntos en la escala analógica del dolor (VAS), reduce la hinchazón articular en los pacientes con artritis franca y es más efectivo como terapia combinada.	Artículo de revisión Artículo original	Millsapps et al. ²
	Beneficioso para tratar el reumatismo crónico.	Artículo de revisión Artículo de revisión	Bedoui Y. et al. ²³
	Disminuye el dolor 4.3 ± 3.0 puntos en la escala analógica de dolor (VAS) a las 4 semanas y 4.5 ± 2.6 a las 8 semanas.	Carta al editor	Amaral J.K. et al. ¹⁶
Sulfasalazina	Cuando se usa en conjunto a Ribavirina e hidroxicloroquina reduce el dolor y la discapacidad.		Millsapps et al. ²
Cloroquina	Es mejor que el paracetamol para reducir el dolor de la artritis crónica.		Nogueira I.A. et al. ²⁵

Con las limitaciones del tratamiento para CHIKV y la alta prevalencia en áreas de bajos recursos, los remedios caseros se han vuelto populares en los medios de comunicación en varias regiones². En la investigación de Sengupta S. et al.²⁶, en ratones con artralgiyas por CHIKV se evaluó el efecto analgésico y profiláctico de la curcumina, la cual mostró aliviar significativamente el dolor artrítico por CHIKV al mejorar el comportamiento locomotor umbral del dolor y reducir la hinchazón de los pies en los ratones infectados, además de disminuir la pérdida de proteoglicanos y la erosión del cartílago. Un informe recomienda pasta de ajo con aceite de clavo o semilla de girasol empapada en miel aplicada sobre la piel, o incluso un baño de agua caliente con sal de Epsom para reducir el dolor y la inflamación². Otro informe de la India agregó el consumo de jengibre o té verde para aliviar la inflamación, pero lo más importante es que incluyeron ejercicios aeróbicos de bajo impacto y masaje ligero para aliviar el dolor articular crónico².

Fisioterapia y otras terapias físicas

Las medidas físicas y la fisioterapia completan la atención y tienen como objetivo limitar los efectos generales de los trastornos articulares y musculoesqueléticos al mejorar la movilidad articular y ayudar a reducir el dolor crónico⁹.

En el ensayo clínico de Neumann et al.³, se evaluó la eficacia de los ejercicios de resistencia progresiva con bandas elásticas durante 24 sesiones a lo largo de 12 semanas, encontrando una reducción del dolor y una mejoría física al pararse y sentarse. La neuro modulación, también parece ser de interés al reducir las puntuaciones de dolor (VAS) a corto y mediano plazo⁹. En otro ensayo de 12 semanas para examinar si los pacientes tuvieran menos dolor, un mejor funcionamiento general, mejor calidad de vida y un mayor rango de movimiento articular, realizando pilates, demostraron que es un tratamiento efectivo para pacientes con artalgia o artritis crónica asociada a CHIKV².

Las técnicas de analgésicos y fisioterapia de relación tienen un nivel más bajo de evidencia, pero a veces se observan beneficios en relación con el dolor cuando se usan analgésicos y DMARD en combinación con otras terapias (ultrasonido, crioterapia, electroterapia y técnicas de estimulación nerviosa eléctrica transcutánea: TENS), actuando sobre el componente psíquico del paciente⁹.

Por otra parte, en la investigación de Dobbs J.E.²⁷, de 133 pacientes el 33,6% de los casos informaron un empeoramiento de la artritis con el ejercicio. Actualmente, tampoco hay evidencia de alta certeza para

Tabla 4 Hallazgos sobre la fisioterapia y otras terapias físicas.

Terapia	Hallazgos	Tipo de estudio	Referencia
Ejercicios de resistencia progresiva con bandas elásticas.	Reduce el dolor y provoca una mejoría física al pararse y sentarse.	Ensayo clínico	Neumann et al. ³
Neuro-modulación	Reduce el dolor a corto y mediano plazo.	Artículo de revisión	Bartholomeeussen K. et al. ⁹
Ultrasonido, crioterapia, electroterapia y TENS.	Beneficios en relación con el dolor cuando se usan como coadyuvantes a los fármacos.		
Pilates	Reduce el dolor y mejora el funcionamiento general, la calidad de vida y el rango de movimiento.	Artículo de revisión	Millsapps et al. ²
Ejercicios en general.	Se describen brotes de artritis por CHIKV asociados al ejercicio y empeoramiento de la artritis durante los mismos.	Artículo original	Dobbs J.E. ²⁷

recomendar métodos no farmacológicos como el ejercicio y la neuromodulación¹⁹. En la Tabla 4 se representan los hallazgos correspondientes.

CONCLUSIÓN

El tratamiento para las manifestaciones articulares en fase crónica de la fiebre chikungunya es diverso y puede resultar ligeramente complejo a la hora de seleccionar un esquema a seguir, debido a la amplia variedad de opciones presente. Entre las opciones farmacológicas, el metotrexato es el fármaco más estudiado, y se recomienda principalmente en terapia combinada cuando hay síndrome del túnel carpiano, sinovitis y tenosinovitis en curso, y compite con los efectos de los AINE, los cuales son preferibles usar en casos leves y a corto plazo. Por otra parte, las terapias no farmacológicas, como la fisioterapia o las terapias físicas, aparentan ser un coadyuvante positivo a la terapia farmacológica, sin embargo, se necesitan más investigaciones para definir un auténtico beneficio y trazar un régimen físico o fisioterapéutico seguro y eficaz. El uso de terapias caseras, incluso la homeopatía, también podrían emplearse en combinación a la terapia farmacológica y la fisioterapia, atendiendo principalmente el factor psíquico y cultural de los pacientes.

EDITOR

Dr. Zoilo Morel

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

EA: concepción, diseño, búsqueda bibliográfica, redacción y confección de las tablas. CP: revisión crítica de las tablas y aprobación de la versión final. AR: revisión crítica de las tablas y aprobación de la versión final. RS: redacción, revisión crítica del manuscrito y aprobación de la versión final. BO: concepción, revisión crítica del manuscrito y aprobación de la versión final. MG, LC, MA y LA: revisión crítica del manuscrito y aprobación de la versión final.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

No se recibió financiación en la elaboración de este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pathak H, Mohan MC, Ravindran V. Chikungunya arthritis. Clin Med (Lond) [Internet]. septiembre de 2019 [citado 11 de junio de

2023];19(5):381-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6771335/>

- Millsapps EM, Underwood EC, Barr KL. Development and application of treatment for chikungunya fever. RRTM [Internet]. 16 de diciembre de 2022 [citado 11 de junio de 2023];13:55-66. Disponible en: <https://www.dovepress.com/development-and-application-of-treatment-for-chikungunya-fever-peer-reviewed-full-text-article-RRTM>
- Neumann IL, de Oliveira DA, de Barros EL, da S Santos G, de Oliveira LS, Duarte AL, et al. Resistance exercises improve physical function in chronic Chikungunya fever patients: a randomized controlled trial. Eur J Phys Rehabil Med. agosto de 2021;57(4):620-9.
- Meza N, Manzur Barbur MC, Mejía Sanjuanelo AM. Chikunguña, manifestaciones en el sistema nervioso. Acta Neurológica Colombiana [Internet]. mayo de 2021 [citado 11 de junio de 2023];37(1):35-9. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-87482021000200035&lng=en&nrm=iso&tlng=es
- Kumar R, Ahmed S, Parray HA, Das S. Chikungunya and arthritis: An overview. Travel Med Infect Dis. 2021;44:102168.
- Silva-Filho E, Okano AH, Morya E, Albuquerque J, Cacho E, Unal G, et al. Neuromodulation treats Chikungunya arthralgia: a randomized controlled trial. Sci Rep [Internet]. 30 de octubre de 2018 [citado 11 de junio de 2023];8(1):16010. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-34514-4>
- Singh P, Chhabra M, Mittal V, Sharma P, Rizvi MA, Chauhan LS, et al. Current research and clinical trials for a vaccine against Chikungunya virus. VDT [Internet]. 9 de agosto de 2013 [citado 15 de julio de 2023];3:35-46. Disponible en: <https://www.dovepress.com/current-research-and-clinical-trials-for-a-vaccine-against-chikungunya-peer-reviewed-fulltext-article-VDT>
- Calvo EP, Archila ED, López, Lady, Castellanos JE, Calvo EP, Archila ED, et al. Reconociendo el virus del chikunguña. Biomédica [Internet]. junio de 2021 [citado 15 de julio de 2023];41(2):353-73. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-41572021000200353&lng=en&nrm=iso&tlng=es
- Bartholomeeusen K, Daniel M, LaBeaud DA, Gasque P, Peeling RW, Stephenson KE, et al. Chikungunya fever. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 6 de abril de 2023 [citado 15 de julio de 2023];9(1):1-21. D Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41572-023-00429-2>
- Hernández-Valverde A, Porras O. Artritis crónica en una paciente pediátrica posterior a Chikungunya. Acta Médica Costarricense [Internet]. septiembre de 2020 [citado 11 de junio de 2023];62(3):152-5. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0001-60022020000300152&lng=en&nrm=iso&tlng=es
- O'Sullivan O, Campbell T, Darby A, Mourillon N, Campbell J, Melbourne T, et al. Chikungunya virus infection-associated arthralgia in adult jamaicans post-outbreak. West Indian Med J [Internet]. 18 de octubre de 2018 [citado 11 de junio de 2023];190-6. Disponible en: <https://www.mona.uwi.edu/fms/wimj/article/3762>
- Kantor IN. Dengue, zika, chikungunya y el desarrollo de vacunas. Medicina (Buenos Aires) [Internet]. febrero de 2018 [citado 11 de junio de 2023];78(1):23-8. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0025-76802018000100005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Santos LLM, de Aquino EC, Fernandes SM, Ternes YMF, Feres VC de R. Dengue, chikungunya, and Zika virus infections in Latin America and the Caribbean: a systematic review. Rev Panam Salud Publica [Internet]. 3 de marzo de 2023 [citado 15 de julio

- de 2023];47:e34. Disponible en: <https://www.scielo.org/articulo/rpsp/2023.v47/e34/en/#>
14. Godaert L, Nicolon C, Najjoulah F, Kanagaratnam L, Césaire R, Dramé M. ¿Is chikungunya virus infection an independent risk factor for 2-year mortality in older afro-caribbean subjects? *IDR* [Internet]. 10 de julio de 2020 [citado 15 de julio de 2023];13:2223-8. Disponible en: <https://www.dovepress.com/is-chikungunya-virus-infection-an-independent-risk-factor-for-2-year-m-peer-reviewed-fulltext-article-IDR>
 15. Arbovirosis | dgvs [Internet]. [citado 11 de junio de 2023] Disponible en: https://dgvs.mspbs.gov.py/sala_situaciones_arbovirosis_v2/
 16. Amaral JK, Billsborrow JB, Schoen RT. Chronic chikungunya arthritis and rheumatoid arthritis: what they have in common. *Am J Med*. marzo de 2020;133(3):e91-7.
 17. Córdova-Pluma VH, Vega-López CA, Alarcón-Sotelo A, Salinas-Lezama E, Córdova-Pluma VH, Vega-López CA, et al. Enfermedad de chikunguña. *Medicina interna de México* [Internet]. junio de 2018 [citado 20 de julio de 2023];34(3):497-505. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0186-48662018000300018&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 18. Tiwari V, Bergman MJ. Viral arthritis. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 16 de julio de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531507/>
 19. Rodrigo C, Herath T, Wickramarachchi U, Fernando D, Rajapakse S. Treatment of chikungunya-associated joint pain: a systematic review of controlled clinical trials. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2 de octubre de 2022;116(10):889-99.
 20. Adarsh MB, Sharma SK, Dwivedi P, Singh MP, Dhir V, Jain S. Methotrexate in early chikungunya arthritis: a 6 month randomized controlled open-label trial. *Current Rheumatology Reviews* [Internet]. [citado 15 de julio de 2023];16(4):319-23. Disponible en: <https://www.eurekaselect.com/article/101010>
 21. Trawinski H, Krasselt M, Lübbert C. Chronische chikungunya-arthritis. *Z Rheumatol* [Internet]. 1 de junio de 2020 [citado 15 de julio de 2023];79(5):470-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00393-020-00793-4>
 22. Webb E, Michelen M, Rigby I, Dagens A, Dahmash D, Cheng V, et al. An evaluation of global Chikungunya clinical management guidelines: A systematic review. *EClinicalMedicine*. diciembre de 2022;54:101672.
 23. Bedoui Y, Giry C, Jaffar-Bandjee MC, Selambarom J, Guiraud P, Gasque P. Immunomodulatory drug methotrexate used to treat patients with chronic inflammatory rheumatism post-chikungunya does not impair the synovial antiviral and bone repair responses. *PLoS Negl Trop Dis*. agosto de 2018;12(8):e0006634.
 24. Ranzolin A, Marques CDL, da Rocha Junior LF, Duarte ALBP, de Lima HD, de Almeida Martins LM, et al. Treatment with biological therapy is associated with faster recovery and lower frequency of treatment switch among rheumatic patients with Chikungunya fever. *Advances in Rheumatology* [Internet]. 14 de noviembre de 2022 [citado 16 de julio de 2023];62(1):44. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s42358-022-00273-0>
 25. Nogueira IA, Cordeiro RA, Henn GA de L, Oliveira JL de. Hydroxychloroquine for the management of chronic chikungunya arthritis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2023;65:e26.
 26. Sengupta S, Tripathi A. Evaluation of analgesic and prophylactic activity of curcumin against chikungunya-infected acute/chronic arthralgic mice. *J Med Virol*. marzo de 2023;95(3):e28661.
 27. Dobbs JE, Tritsch SR, Encinales L, Cadena A, Suchowiecki K, Simon G, et al. Regulatory T-cells and GARP expression are decreased in exercise-associated chikungunya viral arthritis flares. *Front Immunol*. 2022;13:1007106.