

**Recibido:** 05/01/2022**Aceptado:** 17/04/2022<sup>1</sup> Merck Sharp & Dohme, orcid.org/0000-0003-3301-2764, sebastian.barrios95@hotmail.com.<sup>2</sup> Universidad Libre, orcid.org/0000-0002-8032-291X, wendyd.rosalesr@unilibre.edu.co.**DOI:** <https://doi.org/10.18041/2390-0512/biociencias.1.10598>**Cómo citar:** Barrios Arroyo, S., Rosales Rada, W. (2022). Metotrexato en la artritis crónica por chikungunya. *Biociencias* 17(1).**Open Access****Resumen**

La enfermedad por chikungunya se caracteriza por ser una patología zoonótica que genera una incapacidad considerable en los seres humanos, debilitando su salud y estado físico. La artropatía por chikungunya ha demostrado que genera un compromiso funcional, emocional y de calidad de vida en las poblaciones afectadas. No existe consenso para el tratamiento exitoso de la artritis crónica por chikungunya. Se han utilizado diversos esquemas de tratamiento, pero sin un respaldo de investigaciones clínicas integrales. Existen estudios clínicos que sugieren la eficacia del metotrexate en la artritis crónica por chikungunya; sin embargo, no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados con placebo en los que además de comprobar su eficacia, se evalúe su seguridad.

**Palabras clave:** chikungunya, artritis crónica, metotrexate, artritis reumatoide.**Abstract:**

Chikungunya disease is characterized as a zoonotic pathology that generates considerable disability in humans, weakening their health and physical condition. Chikungunya arthropathy has been shown to cause functional, emotional and quality of life compromise in the different affected populations. To date, there is no unified consensus for the successful treatment of chronic chikungunya arthritis. Various treatment regimens have been used, but still without comprehensive clinical research support. There are reports of the use of methotrexate in the treatment of chronic chikungunya arthritis, which rapidly reduced pain and clinical signs of disease; however, there are no clinical studies demonstrating the effectiveness of this drug in the treatment of this disease.

**Keywords:** Chikungunya, chronic arthritis, methotrexate, rheumatoid arthritis.**Introducción**

La enfermedad por chikungunya se caracteriza por ser una patología zoonótica que genera una incapacidad considerable en los seres humanos, debilitando su salud y estado físico. La causa el virus chikungunya (CHIKV) y la transmiten mosquitos infectados por este germen. Su origen probablemente se encuentra en África Central y Oriental, donde en 1952 se describió un brote en la meseta de Makonde, en el sur de Tanzania, en la frontera con Mozambique; sin embargo, fue en 1953 cuando el CHIKV se aisló por primera vez en estos insectos(1). Su nombre procede de la lengua bantú del pueblo Makonde, que significa “lo que se dobla hacia arriba”, en referencia a la postura curvada de las personas que padecen dicha enfermedad, resultante de la dolorosa artralgia producida por la infección (2).

Las patologías desencadenadas por arbovirus implican un gran problema mundial (3), puesto que su vigilancia y prevención van de la mano, a su vez, de la vigilancia de sus vectores, lo cual dificulta su control; así mismo, evita su expansión a cualquier país tropical o subtropical, e incluso a algunas regiones templadas (4).

Los registros más recientes de epidemias por esta infección datan de 2009 en el sudeste de Asia y de 2014 en América, con millones de infecciones. Las implicaciones en salud pública son graves, partiendo de los ámbitos económicos, políticos y sociales (5). Colombia es uno de los países en los que la infección por el virus de chikungunya representa una preocupación entre las comunidades y autoridades en salud a nivel mundial. En la región Caribe colombiana se reportaron 14.936 casos para octubre de 2014, cifra que aumentó 14 veces en el 2015, dejando clara la importancia sanitaria que acarrea. Los departamentos más afectados fueron Norte de Santander, Tolima, Huila, Sucre y Bolívar. Este último presentó el mayor número de diagnosticados con esta patología, con cerca de 30.834 contagios (6). La propagación del CHIKV sigue sin controlarse adecuadamente en América Latina (7).

El chikungunya es un virus ARN del género *Alfavirus* y la familia *Togaviridae*, que causa una enfermedad emergente que se transmite al ser humano por la picadura de mosquitos vectores infectados, principalmente *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*. Estas especies, a su vez, están relacionadas con la transmisión de otras patologías tropicales como el dengue, la fiebre amarilla, la malaria, entre otras. Según algunos estudios, solo las hembras *Aedes* infectadas podrían transmitir este virus a sus larvas (8).

El conjunto de enfermedades causadas por alfavirus comparte similitudes entre sus manifestaciones y síntomas clínicos (5). Un número variable de estas se puede describir como una afección autoinmune o reumática, o pueden ser atribuibles a enfermedades infecciosas como dengue o fiebre amarilla. Por tal razón, se hace indispensable realizar un correcto diagnóstico diferencial, sobre todo en zonas de alta distribución del vector (6).

Existe un porcentaje de infección asintomática por CHIKV que oscila entre el 3 y el 82 %. No obstante, debido a la alta tasa de similitud con otras enfermedades infecciosas, aún no se ha podido estudiar a cabalidad (9). Muchas personas afectadas desarrollan una enfermedad reumática prolongada (9,10), pero aún no se conocen bien los mecanismos de la artritis persistente por el CHIKV (11). La artropatía por CHIKV ha demostrado que genera un compromiso funcional, emocional y de calidad de vida en las poblaciones afectadas (12).

No existe un consenso unificado para el tratamiento exitoso de la artritis crónica por chikungunya. Se han utilizado diversos esquemas, pero sin el respaldo de investigaciones clínicas integrales. Existen reportes del uso de metotrexato (MTX) en el tratamiento de la artritis crónica por chikungunya, el cual redujo rápidamente el dolor y los signos clínicos de enfermedad (13). Sin embargo, aún no existen estudios clínicos que demuestren la efectividad de este fármaco en su tratamiento (14, 15).

En este artículo se hace una revisión de la bibliografía incluyendo investigaciones publicadas en revistas científicas, en las que se evaluó el fármaco MTX como monoterapia o terapia combinada en el tratamiento de la artritis crónica por chikungunya, utilizando las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science. Se investigaron los términos chikungunya, artritis crónica, metotrexato y artritis reumatoide.

## Artritis crónica por chikungunya

Diversos estudios demostraron que entre el 88 y el 100 % de los pacientes infectados desarrollaron algún compromiso articular, lo que indica que una vez superada la fase aguda, el 30 % permanece con dolor articular de forma periódica o permanente, que se estima entre tres y cinco años de duración después de la infección. De estos, entre el 10 % y 12 % quedan con secuelas (6,17). Otros estudios establecieron que un 93 % de los casos presentaron artralgia durante los tres primeros meses después del inicio de la enfermedad, de los cuales un 44 % informó que tenía artralgia persistente 15 y 18 meses después del inicio de la enfermedad (18,19).

Los datos de perfiles transcripcionales del RNA-seq y de ratones sugieren que la inflamación crónica en el chikungunya es simplemente una prolongación de la respuesta inflamatoria aguda que continúa hasta que se elimina el material viral (20). Las crecientes pruebas de modelos animales y los limitados estudios de casos indican que la enfermedad crónica es, probablemente, el resultado de la autoinmunidad inducida o la persistencia viral en el tejido asociado a las articulaciones (21, 22).

Las características reumáticas incluyen poliartritis simétrica, que a menudo afecta las manos y los pies de manera similar a la artritis reumatoide, artralgias inespecíficas compatibles con artritis posviral, oligo o monoartritis asimétrica similar a la espondiloartritis seronegativa (23). La localización más frecuente de la entesitis fue el epicóndilo lateral izquierdo, según la evaluación del *Leeds entesitis index* (LEI), y la espina ilíaca posterior superior, según la evaluación del *Maastricht ankylosing spondylitis entesis score* (MASES) (24). Según algunos estudios, mediante una ecografía se evidencia sinovitis en todos los pacientes y tenosinovitis en la mayoría de ellos (25). Excepcionalmente, pueden ocurrir formas graves de la enfermedad con manifestaciones atípicas, entre las que se destacan miocarditis, meningoencefalitis y hemorragias leves. También se ha observado el síndrome de Guillain Barré, pérdida de agudeza auditiva, uveítis y retinitis, lo que rara vez es letal. Esta condición es más frecuente en niños menores de un año y adultos mayores de 65 años con enfermedades coexistentes (6). Se han demostrado ciertos factores de riesgo para desarrollar dolor articular persistente, tales como la edad (mayor a 45 años), tener  $\geq 4$  días del inicio de los síntomas y  $\geq 4$  semanas de haber iniciado el dolor articular (26), sexo femenino, osteoartritis subyacente crónica (27,28), dolor de espalda crónico (29), niveles bajos de creatinina y diabetes mellitus (29,30). Así mismo, algunos como la inmunoglobulina G (IgG) positiva y la discapacidad funcional (31) de moderada a grave (32) contribuyeron al desarrollo de la cronicidad (33,34).

La tasa de hospitalización por chikungunya oscila entre 0,6 y 13 %, y las estimaciones de la mortalidad se encuentran entre 0,024 y 0,7 % (9). Las investigaciones orientadas al estudio de la coexistencia de infección por CHIKV y las afecciones reumáticas ofrecen nuevos horizontes para el conocimiento y la comprensión de la patogénesis de ambas condiciones, y posiblemente, brindan respuesta a los mecanismos de ciertas enfermedades autoinmunitarias, así como nuevas expectativas sobre la actividad inmunológica de los pacientes que se recuperan completamente de la infección por CHIKV y los que evolucionan a la cronicidad (6). Otros estudios han mostrado que el incremento de los niveles de factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) en los pacientes con artralgia persistente, especialmente en los no graves, podría indicar la presencia de una respuesta antiinflamatoria en los pacientes con dolor no severo, que reduce la inflamación (35).

## Diagnóstico del chikungunya

El diagnóstico serológico de CHIKV se realiza detectando su inmunoglobulina M (IgM), específica en muestras de suero, entre cinco y siete días después del inicio de los síntomas, o demostrando un aumento de cuatro veces en los títulos de anticuerpos IgG, concretos del CHIKV, en un par de muestras de suero en un intervalo de 15 días como mínimo (fase aguda y convaleciente de la enfermedad). Los anticuerpos IgM del CHIKV pueden persistir por uno o varios años (13), particularmente en pacientes con artralgia a largo plazo, pero típicamente persisten durante tres a cuatro meses. La IgG de este virus se puede detectar durante muchos años después de la infección inicial (1). Los estudios sugieren que la positividad de los autoanticuerpos específicos podría ayudar a investigar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades transmitidas por vectores (36). La seroprevalencia estimada en la población general tras las epidemias del virus chikungunya oscila entre 38 % y 63 % (37).

La detección por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de ARN de CHIKV específico se puede detectar mediante RT-PCR en muestras de suero o plasma obtenidas de pacientes durante la fase aguda de la infección (normalmente siete días después del inicio de los síntomas). La infección por CHIKV causa niveles altos de viremia, que generalmente dura de cuatro a seis días después del inicio de los síntomas. Esta es una situación favorable para el diagnóstico. La RT-PCR en tiempo real es la prueba ideal para el diagnóstico de infecciones por CHIKV en la fase aguda de la infección (1). Cabe resaltar que cuando se diagnostica la infección por RT-PCR en lugares donde se sabe que el virus está circulando, se considera un diagnóstico de confirmación. Sin embargo, si el virus se detecta por primera vez en un área geográfica nueva, es necesario confirmar el resultado por un segundo laboratorio para evitar falsos positivos (38).

## Tratamiento

Las estrategias de control vectorial de los mosquitos *Aedes* se han utilizado sobre todo en los países con climas tropicales, pero han tenido un éxito limitado en India, África y otros importantes reservorios de la enfermedad (39).

El tratamiento de la enfermedad del chikungunya en su fase aguda se suele dar según los síntomas (23). En primer lugar, es importante que los pacientes descansen y mantengan una adecuada hidratación (40). Se prefiere la analgesia basada en la terapia con acetaminofén. No se recomienda el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y salicilatos en los 14 días posteriores al inicio de la enfermedad, debido al riesgo de complicaciones hemorrágicas relacionadas con el dengue, a menos que se descarte este diagnóstico y el síndrome de Reye inducido por aspirina. Si el acetaminofén no es eficaz, se requiere el uso de analgésicos (opioides débiles), como el tramadol solo o en combinación con acetaminofén (6,19). Algunos antivirales como suramina, favipiravir, sofosbuvir, pimozida, auranofina, PPS, pixatimob y ribavirina (solos y en combinación) mostraron una reducción de los signos patológicos *in vivo* (40).

No existe un criterio unificado sobre el tratamiento apropiado para la artritis crónica por chikungunya. Se han utilizado glucocorticoides, fármacos AINE, antipalúdicos y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), con informes limitados de éxito y, de momento, no exista una vacuna disponible (14,41). En algunos estudios el fosfato de cloroquina resultó ser beneficioso (42); sin embargo, no es superior a la terapia con meloxicam (42). Con respecto a las vacunas, se sabe que la primera formulación de una posible vacuna la estableció el ejército estadounidense y se probó a principios de los años setenta (20). De los diversos candidatos a vacunas que se encuentran en estudios preclínicos, dos de ellos (MV-CHIK y VRCCHKVLPO59-00-VP) han completado con éxito los ensayos clínicos de fase I (43). La más avanzada de estas vacunas recombinantes para el CHIKV se basa en la columna vertebral del virus del sarampión (44). Además, la vacuna de valneva ya se encuentra lista para distribuirla en el mercado (45).

Diversos estudios han tratado de caracterizar la capacidad de neutralización de los anticuerpos específicos del CHIKV, los epítomos responsables de la neutralización y el mecanismo de inhibición viral. Con esto se busca disminuir el número de células inmunitarias innatas activadas y los niveles de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias. No obstante, se necesitan más estudios sobre la utilidad de los anticuerpos neutralizantes como enfoque terapéutico para la infección persistente por el CHIKV y para confirmar la eficacia de estos enfoques en humanos (46).

## Metotrexato

La indicación terapéutica del MTX podría aprobarse en futuros ensayos clínicos (47), pero algunos han demostrado que existe mejoría significativa con la introducción temprana de MTX en el primer año de progresión a artritis crónica por chikungunya (14,48) y, a su vez, que no tiene un impacto crítico en las respuestas antivirales, proinflamatorias y de remodelación del tejido óseo de las células sinoviales (49,50). Algunos datos indican que este fármaco puede proporcionar un beneficio de supervivencia sustancial, en gran parte, debido a la reducción de la mortalidad cardiovascular (51).

El metotrexato en dosis bajas demostró, por primera vez, ser potente y eficaz para la AR en 1985. Se diseñó originalmente como un antagonista de la vía del folato al inhibir la dihidrofolato reductasa (DHFR) cuando se administra en dosis muy altas para la leucemia (hasta un gramo en una sola dosis), pero se encontró que en dosis mucho más bajas (15-25 mg semanalmente) fue eficaz en pacientes con artritis reumatoide. El mecanismo de acción oncológico implica la inhibición de la síntesis de purina y, por lo tanto, la detención en la fase S del ciclo celular, que finalmente conduce a la apoptosis celular (53).

En el mecanismo de acción del metotrexato, el dihidrofolato reductasa convierte el dihidrofolato en tetrahidrofolato, que es necesario para la síntesis de nucleótidos de timidilato y purina, implicados en la síntesis de ADN y ARN. También inhibe las enzimas dependientes de folato de la síntesis de purina y timidilato, como glicinamida ribonucleótido transformilasa, aminoimidocaboxiamidoribonucleótido transformilasa y timidilato sintasa. Este medicamento, incluso, impide la metionina sintasa, reduciendo los niveles de adenosil metionina (SAM) (54). Además, varios informes muestran que el mecanismo de acción del MTX sobre la proliferación celular y la apoptosis depende de la alteración de las especies reactivas de oxígeno (ROS) intracelulares (55). Esto ha demostrado que el tratamiento con MTX inhibe la expresión de colagenasa por parte de los sinoviocitos en muestras de biopsia de pacientes con AR (56). La modulación *in vitro* de la red de citoquinas por el MTX, aumentando las citoquinas Th2 y disminuyendo las citoquinas Th1, podría explicar sus acciones antiinflamatorias e inmunorreguladoras *in vivo* durante el tratamiento de la AR (57). En un análisis inmunohistoquímico se reveló una disminución estadísticamente significativa de las puntuaciones de CD3, CD8, CD38, CD68, Ki67, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  y las moléculas de adhesión E-selectina y VCAM-1. Esto sugiere que el efecto antiinflamatorio del MTX depende de ello (58-60).

Actualmente, la vía de señalización de la adenosina es la principal hipótesis para explicar la eficacia del metotrexato en pacientes con artritis reumatoide (56-58). Se ha observado que en pacientes con esta patología existe una sobreexpresión de los receptores de adenosina en las células inmunes; por lo tanto, es posible que respondan mejor a un fármaco como el metotrexato. Un estudio *in vitro* con MXT mostró que las células tratadas habían reducido la adherencia de los neutrófilos a los fibroblastos y aumentaron su liberación de adenosina, disminuyendo así los niveles inflamatorios (52). La respuesta imagenológica indicó una disminución significativa de la progresión de la enfermedad con el uso del metotrexato (47,60). Dada la rápida remisión clínica y el efecto a corto plazo sobre los reactantes de fase aguda, como se observa con la administración de dosis bajas de MTX en la mayoría de los pacientes con AR, así como la rápida reagudización de la enfermedad tras la interrupción del fármaco, sugieren que el mecanismo de acción del MTX en dosis bajas podría ser más antiinflamatorio que antiproliferativo (inmunosupresor) con datos limitados de su mecanismo de toxicidad (61,62).

El metotrexato suele administrarse por vía oral y, además, sufre un metabolismo importante, que funcionalmente son los derivados poliglutamados del metotrexato que se retienen selectivamente

en las células. Menos del 10 % de una dosis de metotrexato se oxida a 7-hidroxi-metotrexato, independientemente de la vía de administración. Este metabolito se une ampliamente (91 a 93 %) a las proteínas plasmáticas, en contraste con el fármaco original (35 a 50 %). El MTX se excreta principalmente por vía renal, se somete a la secreción tubular y, por ende, puede competir con varios compuestos de ácidos orgánicos (63).

## Metotrexato en la artritis crónica por chikungunya

Pandya (64), realizó un estudio prospectivo con 305 pacientes con antecedentes de artritis por chikungunya durante más de tres meses desde entonces. De estos, solo 149 completaron un seguimiento de 16 semanas y recibieron una combinación de metotrexato e hidroxicloroquina. Cerca de la mitad de los pacientes (48,8 %) que recibió esta combinación logró una respuesta positiva a las 16 semanas de iniciado el tratamiento.

Ravindran et al (65) realizaron en el año 2016 un ensayo clínico abierto aleatorizado de 24 semanas de duración, evaluando la eficacia de la combinación de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en la artritis crónica por chikungunya persistente. Seleccionaron 139 pacientes con artritis persistente durante más de un año, después de la fiebre del CHIKV en 2008 o 2009. Estos pacientes, que ya estaban tomando hidroxicloroquina (HCQ) y tenían artritis activa, fueron aleatorizados para recibir terapia combinada de dosis fija (metotrexato 15 mg/día, sulfasalazina 1 g/día y HCQ 400 mg/día) o continuar con HCQ400 mg/día (dosis optimizada) en monoterapia. Los dos grupos recibieron prednisolona oral hasta seis semanas. Se aleatorizó a 72 pacientes (37 en terapia combinada, 35 en monoterapia). A las 24 semanas, el grupo de terapia combinada mostró una mejora significativa tanto en la actividad de la enfermedad como en la discapacidad. Al final del estudio, el dolor fue significativamente menor en el grupo de terapia combinada .

Ganu et al (66), en un estudio prospectivo, analizaron 16 pacientes positivos para chikungunya que llevaban más de tres meses padeciendo artritis crónica por CHIKV, sin mejoría constante a pesar del manejo con AINES e hidroxicloroquina. La actividad de la enfermedad se evaluó mediante parámetros clínicos y el sistema de puntuación de actividad de la enfermedad (DAS 28). El estado funcional se examinó mediante el cuestionario HAQ en visitas de seguimiento durante dos años. Se midió la eficacia de la terapia combinada de sulfasalazina (1-2 mg/día) e hidroxicloroquina (200 mg/día). Tres meses después del inicio de este tratamiento, 14 pacientes fueron tratados con MTX añadido (15-20 mg por semana). La respuesta al MTX se consideró buena en 10/14 (71,4 %), moderada en 3/14 (21,4 %) y mala en 1/14 (7,14 %).

Javelle et al. (47), en un estudio retrospectivo, revisaron 159 expedientes médicos de pacientes, de los cuales 94 (59 %), que estaban libres de cualquier trastorno articular antes de padecer chikungunya, cumplieron los criterios de enfermedad reumática crónica: artritis reumatoide (n = 40), espondiloartritis (n = 33), poliartritis indiferenciada (n = 21). Las lesiones óseas detectadas por radiografía se produjeron en la mitad de los pacientes. Se logró una respuesta terapéutica positiva

en 54 de los 72 pacientes (75 %) que fueron tratados con MTX. 12 de los 92 pacientes (13 %) recibieron agentes biológicos inmunomoduladores debido a contraindicación del tratamiento con MTX. Otros pacientes presentaban principalmente trastornos mecánicos de hombro o rodilla, poliartralgia distal bilateral, que era frecuentemente asociada con edema en las extremidades, y síndromes de túnel. Estos trastornos musculoesqueléticos se trataron con analgésicos, antiinflamatorios locales o generales y fisioterapia.

Blettery et al (67), en un estudio prospectivo, de un total de 147 pacientes, encontraron que 19 (12,9 %) habían recibido diagnóstico de enfermedad por chikungunya, y en los 128 pacientes restantes, con antecedentes compatibles y serología positiva para CHIKV, se observaron cuatro patrones reumatológicos distintos: 47 (31,9 %) tuvieron reactivación de manifestaciones mecánicas crónicas dolorosas; nueve (6,1 %) tenían fibromialgia; 45 (30,6 %) cumplían los criterios de espondiloartritis, y 27 (18,3 %) sin antecedentes de enfermedad articular. Estos pacientes desarrollaron una enfermedad articular inflamatoria crónica simétrica bilateral de novo en respuesta a la infección por CHIKV. Para la artritis inflamatoria se utilizó principalmente metotrexato, hasta 25 mg/semana con buena respuesta y tolerancia, con una disminución significativa del dolor (67).

Amaral et al. (23) realizaron un estudio retrospectivo con 50 pacientes que tenían infección previa diagnosticada por criterios clínicos, epidemiológicos, confirmada por serología específica anti-CHIKV con IgG positiva y, posteriormente, desarrollaron artritis crónica con síntomas reumáticos que persistieron durante más de 12 semanas después del inicio de los síntomas. El metotrexato se inició en 48 pacientes a 7,5 mg/semana y se administró con ácido fólico, con incrementos de dosis para los síntomas refractarios a las cuatro semanas. La dosis final media de metotrexato fue de 9,2 mg/semana. La terapia con MTX se combinó con prednisona a una dosis diaria media de 6,1 mg para nueve pacientes (18 %). Dos pacientes lo recibieron en combinación con HCQ (400 mg/d). Con esto, se obtuvo una rápida reducción del dolor en la mayoría de los pacientes que comenzaron a estabilizarse a las cuatro semanas.

## Conclusión

Dada la disponibilidad generalizada, la rentabilidad relativa del metotrexato y la familiaridad con su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide, se considera que al ser eficaz y seguro podría convertirse en el fármaco de elección en la artritis crónica por chikungunya. Sin embargo, no existe consenso sobre cómo se deben tratar sus síntomas, en parte porque la patogenia es incierta, específicamente si es el resultado de una infección viral persistente o de factores inmunomediados posinfecciosos. Lo anterior justifica que se sigan realizando ensayos clínicos aleatorizados y con placebo, que sean más rigurosos, amplios y precisos.

## Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.



## Referencias

1. Vairo F, Haider N, Kock R, Ntoumi F, Ippolito G, Zumla A. Chikungunya: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Features, Management, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(4):1003–25.
2. Bautista-Reyes E, Núñez-Avellaneda D, Alonso-Palomares LA, Salazar MI. Chikungunya: Molecular aspects, clinical outcomes and pathogenesis. Vol. 69, *Revista de Investigación Clínica*. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubiran; 2017. p. 299–307.
3. Baxter VK, Heise MT. Immunopathogenesis of alphaviruses. In 2020. p. 315–82.
4. Luis Arredondo García J. Arbovirus en Latinoamérica Correspondencia [Internet]. Vol. 37. 2016. Available from [www.actapediatrica.org.mx](http://www.actapediatrica.org.mx).
5. RS R, Suresh MM, Saini P, PM A, Sukumaran M, S C et al. Clinical and virological characteristics of patients during the outbreak of chikungunya in Thiruvananthapuram, Kerala, India, 2019-2020. *Journal of Clinical Virology Plus* [Internet]. 2021;1(4):100043. Available from <https://doi.org/10.1016/j.jcvp.2021.100043>.
6. Jaller J, Sánchez W, Santrich A, Sierra A, Fonseca Y, Parody A et al. Caracterización clínica de sujetos infectados con virus chikungunya, en una población del Caribe colombiano. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2016; 23(3):170–6.
7. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Urbano-Garzón SF, Hurtado-Zapata JS. Prevalence of Post-Chikungunya Infection Chronic Inflammatory Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(12):1849–58. doi: 10.1002/acr.22900.
8. Palacios-Martínez D, Díaz-Alonso RA, Arce-Segura LJ, Díaz-Vera E. Chikungunya, una enfermedad vírica emergente. Propuesta de un algoritmo de manejo clínico. *Semergen*. 2015;41(4):221–5.
9. Suhrbier A. Rheumatic manifestations of chikungunya: emerging concepts and interventions. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2019;15(10):597–611. Available from <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-019-0276-9>.
10. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Villamil-Gómez W, Paniz-Mondolfi AE. How many patients with post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism can we expect in the new endemic areas of Latin America? *Rheumatol Int*. 2015;35(12):2091–4. doi: 10.1007/s00296-015-3302-5
11. Ghauri MI, Mukarram MS, Kumar A, Riaz A, Riaz U, Iqbal M. Post Chikungunya Arthritis: A Real Diagnostic and Therapeutic Challenge. *J Dow Univ Health Sci*. 2020;14(1):22–6. doi.org/10.36570/jduhs.2020.1.890
12. Abella J, Rojas Á, Rojas C, Rondón F, Medina Y, Peña M et al. Caracterización clínica e inmunológica de la artropatía crónica por virus chikungunya y su relación con discapacidad funcional y afectación de

- la calidad de vida en una cohorte de pacientes colombianos. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2019;26(4):255–61. DOI: 10.1016/j.rcreu.2019.10.003
13. Poon AN, Simon GL, Chang AY. Treatment of Chronic Chikungunya With Methotrexate. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* [Internet]. 2021;27(8S):S563–4. <https://journals.lww.com/10.1097/RHU.0000000000000998>.
  14. 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. *Curr Rheumatol Rev*. 2020;16(4):319–23. doi: 10.2174/1573397115666190925154140.
  15. Gameiro GM, Pereira CI, Sampaio NM, Lopes de Melo P, de Azevedo R, de Albuquerque HM. Treatment of chikungunya chronic arthritis. *Rev Assoc Med Bras*. 2018;64(1):63. doi: 10.1590/1806-9282.64.01.63.
  16. Brito CA, Sohsten AK, Leitão CC, Brito RC, Valadares LD, Fonte CA et al. Pharmacologic management of pain in patients with Chikungunya: a guideline. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(6):668–79. doi: 10.1590/0037-8682-0279-2016.
  17. O'Driscoll M, Salje H, Chang AY, Watson H. Arthralgia resolution rate following chikungunya virus infection. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;112:1–7. doi: 10.1016/j.ijid.2021.08.066
  18. Peters CM, Pijnacker R, Fanoy E, Bouwman LJ, de Langen LE, van den Kerkhof JH et al. Chikungunya virus outbreak in Sint Maarten: Long-term arthralgia after a 15-month period. *J Vector Borne Dis*. 2018;55(2):137. doi: 10.4103/0972-9062.242561.
  19. Noor FM, Hossain MB, Islam QT. Prevalence of and risk factors for long-term disabilities following chikungunya virus disease: A meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;35:101618. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101618.
  20. Jaffar-Bandjee MC, Ramful D, Gauzere BA, Hoarau JJ, Krejbich-Trotot P, Robin S et al. Emergence and clinical insights into the pathology of Chikungunya virus infection. - Expert Review of Anti-Infective Therapy. 2010; 8: 987–96. doi: 10.1586/eri.10.92.
  21. McCarthy MK, Davenport BJ, Morrison TE. Chronic Chikungunya Virus Disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018 (in press). doi: 10.1007/82\_2018\_147.
  22. Chang AY, Martins KA, Encinales L, Reid SP, Acuña M, Encinales C et al. Chikungunya Arthritis Mechanisms in the Americas: A Cross-Sectional Analysis of Chikungunya Arthritis Patients Twenty-Two Months After Infection Demonstrating No Detectable Viral Persistence in Synovial Fluid. *Arthritis and Rheumatology*. 2018;70(4):585–93. doi: 10.1002/art.40383.
  23. Amaral JK, Bingham CO, Schoen RT. Successful Methotrexate Treatment of Chronic Chikungunya Arthritis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2020;26(3):119–24. doi: 10.1097/RHU.0000000000000943.

24. Benjamanukul S, Osiri M, Chansaenroj J, Chirathaworn C, Poovorawan Y. Rheumatic manifestations of Chikungunya virus infection: Prevalence, patterns, and enthesitis. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249867. doi.org/10.1371/journal.pone.0249867
25. Pinto B, Desai A, Furrugh F, Sangeeta K, Charles B, Raj J et al. US7 score in the subacute phase does not correlate with outcomes in Chikungunya arthritis. *Indian J Rheumatol*. 2021;16(2):204–8. DOI: 10.4103/injr.injr\_265\_20
26. Chang AY, Encinales L, Porras A, Pacheco N, Reid SP, Martins KAO et al. Frequency of Chronic Joint Pain Following Chikungunya Virus Infection: A Colombian Cohort Study. *Arthritis and Rheumatology*. 2018;70(4):578–84. doi: 10.1002/art.40384.
27. Murillo-Zamora E, Mendoza-Cano O, Trujillo-Hernández B, Guzmán-Esquivel J, Higareda-Almaraz E, Higareda-Almaraz MA et al. Persistent Arthralgia and Related Risks Factors: A Cohort Study at 12 Months from Laboratory-Confirmed Chikungunya Infection. *Arch Med Res*. 2018;49(1):65–73. doi: 10.1016/j.arcmed.2018.04.008.
28. Tritsch SR, Encinales L, Pacheco N, Cadena A, Cure C, McMahon E et al. Chronic Joint Pain 3 Years after Chikungunya Virus Infection Largely Characterized by Relapsing-remitting Symptoms. *J Rheumatol*. 2020 ;47(8):1267–74. doi: 10.3899/jrheum.190162.
29. Medina-Cintrón N, Martínez I, Pérez-Ríos N, Berríos-López Y, Vilá LM. Clinical Manifestations and Outcomes in Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Naive Adult Patients with Chronic Chikungunya Arthritis. *Am J Trop Med Hyg*. 2021 May 5;104(5):1741–6. doi: 10.4269/ajtmh.20-1573.
30. Ali Ou Alla S, Combe B. Arthritis after infection with Chikungunya virus. Vol. 25, Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. Bailliere Tindall Ltd; 2011. p. 337–46. doi: 10.1016/j.berh.2011.03.005.
31. Tanay A. Chikungunya virus and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(4):389–93. doi: 10.1097/BOR.0000000000000396.
32. Heath CJ, Lowther J, Noël TP, Mark-George I, Boothroyd DB, Mitchell G et al. The Identification of Risk Factors for Chronic Chikungunya Arthralgia in Grenada, West Indies: A Cross-Sectional Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(1). doi: 10.1093/ofid/ofx234
33. Hossain S, Choudhury MR, Islam MdA, Hassan MdM, Yeasmin S, Hossain F et al. Post-chikungunya arthritis: a longitudinal study in a tertiary care hospital in Bangladesh. *Trop Med Health*. 2022 8;50(1):21. doi: 10.1186/s41182-022-00412-9.
34. Van Aalst M, Nelen CM, Goorhuis A, Stijns C, Grobusch MP. Long-term sequelae of chikungunya virus disease: A systematic review. *Travel Med Infect Dis*. 2017;15:8–22. doi: 10.1016/j.tmaid.2017.01.004.

35. Ninla-Aesong P, Mitarnun W, Noipha K. Proinflammatory Cytokines and Chemokines as Biomarkers of Persistent Arthralgia and Severe Disease after Chikungunya Virus Infection: A 5-Year Follow-Up Study in Southern Thailand. *Viral Immunol.* 2019;32(10):442–52. doi: 10.1089/vim.2019.0064.
36. Carvalho JF, Cordeiro LR, Silva FF, Mota L, Rodrigues C, Andrade CF, et al. Profile of several autoantibodies, complement and vitamin d levels in brazilian patients with chikungunya infection. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2021;11(5):979–83. doi.org/10.15789/2220-7619-POS-1614
37. Bonifay T, Lienne JF, Bagoée C, Santa F, Vesin G, Walter G et al. Prevalence and risk factors of post chikungunya rheumatic musculoskeletal disorders: a prospective follow-up study in French Guiana. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* 2018;37(11):2159–64. doi: 10.1007/s10096-018-3353-0.
38. Martínez MJ, Sánchez-Seco Fariñas MP, Pérez M, Vázquez A. Diagnóstico microbiológico de las principales arbovirosis importadas y autóctonas. Editores: Mansilla EC, Cantón R. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2020; Vol. 68.
39. Sutaria RB, Amaral JK, Schoen RT. Emergence and treatment of chikungunya arthritis. *Current Opinion in Rheumatology.* Lippincott Williams and Wilkins; 2018. 30 (3): 256–63. doi: 10.1097/BOR.0000000000000486.
40. Battisti V, Urban E, Langer T. Antivirals against the chikungunya virus. *Viruses.* 2021; 13 (7). 1307. doi.org/10.3390/v13071307
41. Alam H, Umer TP, Khanum I, Nazir L, Erum U, Irfan M. Comparison of Steroids to NSAIDS, and other Forms of Analgesia in the Management of Post-Chikungunya Arthritis. *Pakistan Armed Forces Medical Journal,* 2021; 71(2), 619-24. <https://doi.org/10.51253/pafmj.v71i2.2712>.
42. Guaraldo L, Wakimoto MD, Ferreira H, Bressan C, Calvet GA, Pinheiro GC et al. Treatment of chikungunya musculoskeletal disorders: a systematic review. *Expert Review of Anti-Infective Therapy.* Taylor and Francis Ltd; 2018; 16: 333–44. doi: 10.1080/14787210.2018.1450629.
43. Tharmarajah K, Mahalingam S, Zaid A. Chikungunya: vaccines and therapeutics. *F1000Res.* 2017; 6:2114. doi: 10.12688/f1000research.12461.1.
44. Powers AM. Vaccine and Therapeutic Options To Control Chikungunya Virus. *Clin Microbiol Rev.* 2017; 31(1):e00104-16. doi: 10.1128/CMR.00104-16.
45. Candidate S shot CV. Valneva Reports Positive 12-Month Antibody Persistence Data for Single-Shot Chikungunya Vaccine Candidate. 2022;6–8.
46. Zaid A, Gérardin P, Taylor A, Mostafavi H, Malvy D, Mahalingam S. Review: Chikungunya Arthritis: Implications of Acute and Chronic Inflammation Mechanisms on Disease Management. *Arthritis & Rheumatology.* 2018;70(4):484–95. doi: 10.1002/art.40403.

47. 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(3). doi: 10.1371/journal.pntd.0003603.
48. Javelle E, Ribera A, Degasne I, Marimoutou C, Simon F. Clinical spectrum of post-chikungunya rheumatic musculoskeletal disorders and use of disease-modifying antirheumatic drugs to treat the chronic inflammatory entities: 6-year experience from Reunion Island. *BMC Infect Dis*. 2014 May;14(S2). doi.org/10.1186/1471-2334-14-S2-O20
49. 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*. 2018 ;12(8). doi: 10.1371/journal.pntd.0006634.
50. Amaral J, Taylor P, Teixeira M, Morrison T, Schoen R. The Clinical Features, Pathogenesis and Methotrexate Therapy of Chronic Chikungunya Arthritis. *Viruses*. 2019;11(3):289. doi: 10.3390/v11030289.
51. Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *The Lancet*. 2002;359(9313):1173–7. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08213-2.
52. Zhang X, Miao M, Zhang R, Liu X, Zhao X, Shao M et al. Efficacy and safety of low-dose interleukin-2 in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7:67. doi.org/10.1038/s41392-022-00887-2
53. Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine [Internet]*. 2019;86(3):301–7. Available from <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.07.004>.
54. Wood GS, Wu J. Methotrexate and Pralatrexate. *Dermatol Clin [Internet]*. 2015;33(4):747–55. doi.org/10.1016/j.det.2015.05.009.
55. Wessels JA, Huizinga TW, Guchelaar HJ. Recent insights in the pharmacological actions of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2008; 47(3): 249–55. doi: 10.1093/rheumatology/kem279.
56. Montesinos MC, Yap JS, Desai A, Posadas I, Mccrary CT, Cronstein BN. Reversal of the Antiinflammatory Effects of Methotrexate by the Nonselective Adenosine Receptor Antagonists Theophylline and Caffeine Evidence that the Antiinflammatory Effects of Methotrexate are Mediated Via Multiple Adenosine Receptors in Rat Adjuvant Arthritis., *Arthritis & Rheumatism*. 2000; 43(3):656-63. doi: 10.1002/1529-0131(200003)43:3<656::AID-ANR23>3.0.CO;2-H.57. Constantin A, Loubet-Lescoulié P, Lambert N, Yassine-Diab B, Abbal M, Mazières B et al. Antiinflammatory and immunoregulatory action of methotrexate in the treatment of rheumatoid

- arthritis: Evidence of increased interleukin-4 and interleukin-10 gene expression demonstrated in vitro by competitive reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Arthritis Rheum.* 1998;41(1):48-57. doi: 10.1002/1529-0131(199801)41:1<48::AID-ART7>3.0.CO;2-K.
58. Dolhain RJ, Tak PP, Dijkmans BA, de Kuiper P, Breedveld FC, Miltenburg AM. Methotrexate reduces inflammatory cell numbers, expression of monokines and of adhesion molecules in synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 1998;37(5):502-8. doi: 10.1093/rheumatology/37.5.502.
59. Aringazina R, Myasoutova L, Babaskina L, Pashanova O. Correlation of pharmacokinetic disposition of methotrexate and serum cytokine levels in rheumatoid arthritis patients. *Bangladesh Journal of Medical Science.* 2022 ;21(2):335-43. DOI:10.3329/bjms.v21i2.58066
60. Park JS, Lee D, Yang S, Jeong HY, Na HS, Cho KH et al. Methotrexate-loaded nanoparticles ameliorate experimental model of autoimmune arthritis by regulating the balance of interleukin-17-producing T cells and regulatory T cells. *J Transl Med.* 2022 11;20(1):85. doi: 10.1186/s12967-022-03267-0.
61. Cronstein BN. Going with the flow: methotrexate, adenosine, and blood flow. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(4):421-2. doi: 10.1136/ard.2005.049601
62. Ochaion A, Bar-Yehuda S, Cohn S, del Valle L, Pérez-Liz G, Madi L et al. Methotrexate enhances the anti-inflammatory effect of CF101 via up-regulation of the A3 adenosine receptor expression. *Arthritis Res Ther [Internet].* 2006;8(6):R169. <https://doi.org/10.1186/ar2078>.
63. Srimadh Bhagavatham SK, Potikuri D, Sivaramakrishnan V. Adenosine deaminase and cytokines associated with infectious diseases as risk factors for inflammatory arthritis and methotrexate as a potential prophylactic agent. *Med Hypotheses.* 2022;159:110751. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2021.110751>
64. Pandya S. Methotrexate and hydroxychloroquine combination therapy in chronic chikungunya arthritis: a 16 week study. *Indian Journal of Rheumatology.* 2008; 3 (3): 93-97. doi.org/10.1016/S0973-3698(10)60125-2.
65. Ravindran V, Alias G. Efficacy of combination DMARD therapy vs. hydroxychloroquine monotherapy in chronic persistent chikungunya arthritis: a 24-week randomized controlled open label study. *Clin Rheumatol.* 2017; 36(6):1335-1340. doi: 10.1007/s10067-016-3429-0.
66. Ganu MA, Ganu AS. Post-chikungunya chronic arthritis--our experience with DMARDs over two year follow up. *J Assoc Physicians India.* 2011; 59: 83-86.
67. Blettery M, Brunier L, Polomat K, Moinet F, Deligny C, Arfi S, Jean-Baptiste G, De Bandt M. Brief report: Management of chronic post-chikungunya rheumatic disease: The Martinican experience. *Arthritis Rheumatol.* 2016, 68, 2817-2824 <https://doi.org/10.1002/art.39775>.