



■ ARTÍCULO DE REVISIÓN


Reumatismo inflamatorio crónico post-chikungunya: fisiopatología, manifestaciones clínicas y manejo basado en evidencia

Chronic inflammatory rheumatism following chikungunya: pathophysiology, clinical manifestations, and evidence-based management

Flavia Dubaldo Meyer ¹ , Marco Antonio Pescador Ruschel ¹ ,
Daniessa Rodrigues ¹ , Pedro Carvalho Neto ¹ 

¹ Universidad Nordeste del Paraguay, Facultad de Medicina. Santa Rita, Paraguay.

Editor responsable: Raúl Real Delor. Universidad Nacional de Asunción, Paraguay. 

Revisora: Fátima Soledad Ovando Ramos. Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas. Asunción, Paraguay. 

Cómo referenciar este artículo: Dubaldo Meyer F, Pescador Ruschel MA, Rodrigues D, Carvalho Neto P. Reumatismo inflamatorio crónico post-chikungunya: fisiopatología, manifestaciones clínicas y manejo basado en evidencia. Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int. 2026; 13 (1): e13132603

RESUMEN

Introducción: el reumatismo inflamatorio crónico post-chikungunya (pCHIK-CIR) afecta al 25–65% de los individuos infectados con el virus chikungunya (CHIKV), representando una carga sustancial para la salud global. La condición imita a la artritis reumatoide clínica e inmunológicamente, sin embargo carece de criterios diagnósticos estandarizados y protocolos de tratamiento basados en evidencia.

Objetivos: sintetizar la evidencia actual sobre la fisiopatología, factores de riesgo, manifestaciones clínicas, diagnóstico diferencial y estrategias terapéuticas para pCHIK-CIR, con énfasis en avances recientes en la comprensión de meca-

Artículo recibido: 26 mayo 2025

Artículo aceptado: 19 abril 2026

Autor correspondiente:

Flavia Dubaldo Meyer

Correo electrónico: dubaldoflavia@gmail.com

Dictamen del artículo:

https://revistaspmi.org.py/dictamenes/2026/54_26_dictamen.pdf

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

nismos inmunes y enfoques de tratamiento.

Métodos: revisión integral de la literatura revisada por pares en bases de datos principales (PubMed, Scopus, Web of Science) enfocada en estudios publicados entre 2015–2026, priorizando revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohortes y guías internacionales.

Resultados: el pCHIK-CIR se desarrolla a través de interacciones complejas entre persistencia viral, autoinmunidad y desregulación sostenida de citocinas, particularmente involucrando IL-6, IL-1 β , TNF- α y CXCL8. El sexo femenino (riesgo relativo 1,5–4,0), edad >35 años, poliartralgia aguda severa y síntomas persistentes al día 21^o predicen cronicidad. La condición se presenta como poliartritis simétrica que afecta pequeñas articulaciones, muñecas y tobillos, demostrando con ultrasonido sinovitis en >90% de los casos crónicos. El metotrexato muestra la evidencia más fuerte de eficacia (reducción media DAS28 2,67 IC 95% 1,84–3,49), con datos emergentes que apoyan DMARDs en combinación y biológicos dirigidos. Dos vacunas (IXCHIQ y Vimkungya) recibieron aprobación regulatoria en 2023–2025, demostrando tasas de seroprotección >96%.

Conclusiones: el pCHIK-CIR representa una artropatía inflamatoria post-infecciosa distinta que requiere reconocimiento temprano y manejo reumatológico. La evidencia apoya el metotrexato como terapia de primera línea para enfermedad moderada a severa, con corticosteroides para exacerbaciones agudas. La investigación futura debe enfocarse en estratificación de pacientes basada en biomarcadores, medidas de resultado estandarizadas y seguridad a largo plazo de terapias inmunomoduladoras.

Palabras claves: virus chikungunya, artritis postinfecciosa, fármaco

antirreumático modificador de la enfermedad, artritis reumatoide

ABSTRACT

Introduction: Post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism (pCHIK-CIR) affects 25–65% of individuals infected with the chikungunya virus (CHIKV), representing a substantial burden on global health. The condition mimics rheumatoid arthritis clinically and immunologically; however, it lacks standardized diagnostic criteria and evidence-based treatment protocols.

Objectives: To synthesize current evidence on the pathophysiology, risk factors, clinical manifestations, differential diagnosis, and therapeutic strategies for pCHIK-CIR, with an emphasis on recent advances in the understanding of immune mechanisms and treatment approaches.

Methods: A comprehensive review of peer-reviewed literature in major databases (PubMed, Scopus, Web of Science) focused on studies published between 2015 and 2026, prioritizing systematic reviews, randomized clinical trials, cohort studies, and international guidelines.

Results: pCHIK-CIR develops through complex interactions between viral persistence, autoimmunity, and sustained cytokine dysregulation, particularly involving IL-6, IL-1 β , TNF- α , and CXCL8. Female sex (relative risk 1.5–4.0), age >35 years, severe acute polyarthralgia, and persistent symptoms at day 21 predict chronicity. The condition presents as symmetrical polyarthritis affecting small joints, wrists, and ankles, with ultrasound demonstrating synovitis in >90% of chronic cases. Methotrexate shows the strongest evidence of efficacy (mean DAS28 reduction 2.67, 95% CI 1.84–3.49), with emerging data supporting combination DMARDs and targeted biologics. Two vaccines (IXCHIQ and Vimkungya) received

regulatory approval in 2023–2025, demonstrating seroprotection rates >96%.

Conclusions: pCHIK-CIR represents a distinct post-infectious inflammatory arthropathy that requires early recognition and rheumatologic management. Evidence supports methotrexate as first-line therapy for moderate to severe disease, with corticosteroids for acute exacerbations. Future research should focus on biomarker-based patient stratification, standardized outcome measures, and the long-term safety of immunomodulatory therapies.

Keywords: chikungunya virus, post-infectious arthritis, disease-modifying antirheumatic drug, rheumatoid arthritis

INTRODUCCIÓN

El virus chikungunya (CHIKV) es un alfavirus artrigénico transmitido por mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, responsable de aproximadamente 35 millones de infecciones anuales en más de 110 países ^(1,2). Desde su identificación en Tanzania en 1952, el CHIKV ha provocado grandes epidemias en Asia, África, Europa y las Américas, con más de 2.6 millones de casos sospechosos notificados en esta última región entre 2013 y 2017 ^(3,4). Brasil ha emergido como el epicentro global, al reportar más de 1.4 millones de casos desde 2014 ⁽⁵⁾.

Si bien la infección aguda por CHIKV suele manifestarse con fiebre alta, poliartralgia y exantema maculopapular de duración variable, una proporción sustancial de pacientes evoluciona hacia un reumatismo inflamatorio crónico post-chikungunya (pCHIK-CIR). Este cuadro se caracteriza por artritis inflamatoria persistente o recurrente que puede prolongarse durante meses o años ^(1,3). Metaanálisis recientes estiman que el 51% (IC 95% 45–58%) de los pacientes sintomáticos desarrolla discapacidad crónica, y en el 25–30% de

los casos los síntomas persisten más allá de los 12 meses ^(6,7). Estudios de seguimiento a largo plazo realizados en la Isla Reunión documentaron la persistencia de síntomas articulares inflamatorios en el 23% de los pacientes, 13 años después de la infección inicial ⁽⁸⁾.

Las similitudes clínicas e inmunológicas entre el pCHIK-CIR y la artritis reumatoide (AR) plantean desafíos diagnósticos considerables, particularmente en regiones endémicas donde ambas afecciones coexisten ^(9,10). En este contexto, resulta fundamental comprender los mecanismos fisiopatológicos distintivos de esta condición, identificar predictores confiables de cronicidad y establecer protocolos de tratamiento basados en la evidencia, con el fin de mitigar la considerable morbilidad asociada a esta enfermedad reumatológica emergente.

La presente revisión sintetiza la evidencia actual sobre la fisiopatología, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico diferencial y los enfoques terapéuticos del pCHIK-CIR, con especial énfasis en los avances recientes respecto a los mecanismos inmunes subyacentes y las estrategias de manejo aplicables a la práctica clínica.

MÉTODOS

Para este artículo se realizó una revisión integral de literatura revisada por pares de bases de datos principales (PubMed, Scopus, Web of Science) enfocada en estudios publicados entre 2015–2026, priorizando revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohortes y guías internacionales. Se utilizó términos clave como "artritis por chikungunya", "epidemiología", "factores de riesgo", "tratamiento", "diagnóstico diferencial" y "Américas". Se aplicó una interpretación narrativa, no sistemática.

Los resultados están estructurados en subtemas.

EPIDEMIOLOGÍA Y CARGA GLOBAL

La transmisión del CHIKV predomina en regiones tropicales y subtropicales, donde los brotes se caracterizan por elevadas tasas de ataque que pueden afectar hasta al 75% de las poblaciones expuestas ⁽⁴⁾. La carga global de la enfermedad se ha incrementado de manera sustancial debido al cambio climático, la urbanización creciente y la expansión geográfica de los hábitats del mosquito *Aedes* ⁽⁷⁾. Entre los brotes de mayor magnitud registrados recientemente se incluyen los ocurridos en Etiopía (2019, >50,000 casos), Paraguay (2023, >160,000 casos) e Isla Reunión (2024–2025) ⁽⁴⁾.

En las Américas, Brasil concentra la mayor carga de enfermedad a escala mundial, con una notable heterogeneidad geográfica en los patrones de transmisión ⁽⁵⁾. La modelización matemática indica la coexistencia de escenarios tanto endémicos como epidémicos dentro de un mismo país, con una fuerza anual de infección a largo plazo que oscila entre 0,0001 y 0,113. La seroprevalencia a los 10 años es más alta en el sur de Asia (8,0 %, UI 95 % 6,5–9,6 %) y en América Latina y el Caribe (7,8%, UI 95% 4,9–14,6 %) ⁽⁷⁾.

Dentro del espectro de infecciones sintomáticas por CHIKV, aproximadamente el 4% de los casos requiere hospitalización, mientras que la discapacidad crónica afecta al 51% (IC 95% 45–58%) de los pacientes con confirmación por laboratorio ⁽⁷⁾. El impacto económico derivado de esta condición es considerable, pues conlleva una discapacidad laboral prolongada y un uso sostenido de los servicios de salud que puede extenderse durante meses o incluso años tras la infección aguda ^(2,6).

FISIOPATOLOGÍA

Persistencia viral y activación inmune

La patogenia del pCHIK-CIR implica interacciones complejas entre la persistencia viral, la activación de la inmunidad innata y la desregulación de la respuesta inmune adaptativa ^(1,3,11). Para explicar el desarrollo de la artritis crónica se han propuesto tres hipótesis principales: (1) persistencia de virus replicativo o de ARN viral en tejidos sinoviales; (2) autoinmunidad desencadenada por mimetismo molecular; y (3) activación inmune sostenida tras la eliminación del virus ⁽³⁾.

Se han detectado antígenos virales y ARN en macrófagos y fibroblastos sinoviales varios meses después de la infección aguda, lo cual sugiere la existencia de una replicación viral persistente de bajo nivel o la presencia de genomas virales defectuosos incapaces de generar partículas infecciosas ^(1,3). En modelos animales, las proteínas virales permanecen en los macrófagos mucho tiempo después de la resolución de la fase aguda, perpetuando la inflamación crónica mediante una activación prolongada de la inmunidad innata ^(1,3). De manera relevante, la positividad persistente de IgM anti-CHIKV documentada en algunos pacientes hasta 13 años después de la infección inicial respalda la hipótesis de que la artritis crónica es impulsada por antígeno viral residual ⁽⁸⁾.

Desregulación de citocinas y vías inflamatorias

La infección aguda por CHIKV desencadena una respuesta robusta de citocinas y quimiocinas, con elevación de los niveles de IL-6, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , CXCL8 (IL-8), CXCL10 (IP-10) y CCL2 (MCP-1) ^(3,12,13). De forma crítica, los pacientes que evolucionan hacia la artritis crónica demuestran una

elevación sostenida de citocinas proinflamatorias —particularmente IL-6, IL-1 β , TNF- α e IL-17— que persiste meses después de la fase aguda ^(1,12).

Una revisión sistemática que incluyó 21 estudios (4.216 participantes) documentó que la IL-6 se encontraba elevada en el 81% de los casos agudos y en el 69% de los crónicos; la IL-8, en el 77% y 63% respectivamente; y el TNF- α , en el 65% y 58% ⁽¹²⁾. Estudios prospectivos de cohortes han identificado los niveles de CXCL8 en la fase aguda como un predictor independiente del desarrollo de artralgia crónica ($p < 0,05$), junto con el sexo femenino ⁽¹³⁾. Por otra parte, los análisis transcriptómicos han revelado una regulación a la baja de LIFR —un receptor inmune que potencia la transcripción de IL-6— y una regulación al alza de su inhibidor (hsa-miR-98-5p) en los pacientes que progresan a pCHIK-CIR, lo cual sugiere una respuesta antiviral deficiente que favorece la persistencia viral ⁽¹¹⁾.

Autoinmunidad y mimetismo molecular

Los mecanismos autoinmunes contribuyen a la patogenia del pCHIK-CIR a través del mimetismo molecular y la expansión de epítomos ^(1,9). Los anticuerpos anti-Ephrin-B2, generados mediante mimetismo molecular entre proteínas virales y del huésped, se han implicado en la inflamación articular crónica ⁽¹⁾. No obstante, la mayoría de los pacientes permanece seronegativa para factor reumatoide (FR) y anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (anti-CCP), lo cual distingue al pCHIK-CIR de la AR clásica ^(8,10,14).

Respuestas inmunes celulares

Los pacientes con pCHIK-CIR presentan un mayor número de células T CD4+ y CD8+ activadas y efectoras, un patrón similar al

observado en la AR ^(3,10). Modelos animales basados en ratones humanizados destacan el papel crítico de las células T CD4+ y de la activación de fibroblastos sinoviales en el desarrollo de la artritis crónica ^(1,3). Asimismo, las células natural *killer* (NK) se encuentran elevadas en sangre periférica de los pacientes con artritis persistente en comparación con los controles sanos ⁽³⁾.

El CHIKV infecta múltiples tipos celulares, entre ellos células dendríticas, macrófagos, fibroblastos sinoviales, células endoteliales, miocitos y osteoblastos ⁽³⁾. La infección de los osteoblastos produce efectos citopáticos que podrían contribuir a la enfermedad articular erosiva observada en algunos pacientes ^(3,14).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Fase aguda

La infección aguda por CHIKV se caracteriza por un inicio abrupto de fiebre alta (>39 °C), poliartalgia o poliartrosis severa, exantema maculopapular, cefalea y mialgias ^(3,7,9). La afectación articular es típicamente simétrica y poliarticular, con compromiso de muñecas, tobillos, rodillas y pequeñas articulaciones de manos y pies ^(6,9). La fase aguda persiste de días a semanas; la fiebre suele resolverse en un plazo de 7 a 10 días, mientras que la artralgia puede prolongarse más allá de este período ⁽³⁾.

Fases post-aguda y crónica

El curso de la enfermedad se clasifica en fase aguda (<3 meses), fase post-aguda (3–6 meses) y fase crónica (>6 meses) ^(6,15). La persistencia de síntomas al día 21 posterior a la infección constituye un fuerte predictor de evolución hacia la cronicidad (RR 1,31; IC 95% 1,09–1,55) ⁽⁶⁾. A los 3 meses, el 57% de los pacientes permanece

sintomático, proporción que desciende al 30% a los 12 meses ^(6,16).

Las manifestaciones crónicas incluyen dolor articular persistente, rigidez matutina (con frecuencia superior a 30 minutos), fatiga y limitación funcional ^(6,9). El compromiso articular puede evolucionar desde el patrón poliarticular inicial hacia una afectación preferente de las pequeñas articulaciones de manos y pies ^(6,16). El examen físico revela edema periarticular, tumefacción articular y disminución del rango de movimiento ⁽⁶⁾. La tenosinovitis y la entesitis constituyen manifestaciones extraarticulares frecuentes, presentes en el 38% de los pacientes ⁽¹⁷⁾.

Hallazgos por imágenes

El examen ecográfico evidencia sinovitis en el 65–91% de los casos crónicos, acompañada de derrame articular en el 59% y tenosinovitis en proporciones variables ^(6,16,18). Las puntuaciones globales de sinovitis evaluadas por ultrasonido se correlacionan de manera significativa con el recuento de articulaciones dolorosas ($r = 0,54$; $p < 0,0001$), la intensidad del dolor ($r = 0,59$; $p < 0,0001$) y las puntuaciones de discapacidad RAPID3 ($r = 0,59$; $p < 0,0001$) ⁽¹⁶⁾. La resonancia magnética (RM) revela derrame articular, engrosamiento sinovial, edema de médula ósea, erosiones óseas y tendinitis o tenosinovitis ^(14,18). Las erosiones detectables radiográficamente ocurren en un subconjunto de pacientes, lo cual permite distinguir la artritis por CHIKV de otras artritis de origen viral ^(3,4).

Fenotipos clínicos

Se han descrito varios patrones reumatológicos diferenciados: poliartitis simétrica similar a la AR (el más frecuente), artritis oligoarticular o monoarticular, patrón semejante a espondiloartritis, con afectación axial y entesitis, poliartitis indiferenciada ^(15,17,19).

Algunos pacientes experimentan un curso recidivante-remitente, mientras que en otros la enfermedad adopta una evolución persistente y progresiva ⁽³⁾.

FACTORES DE RIESGO PARA CRONICIDAD

Múltiples factores demográficos, clínicos e inmunológicos predicen la progresión hacia el pCHIK-CIR. El sexo femenino constituye el factor de riesgo identificado con mayor consistencia, con riesgos relativos que oscilan entre 1,5 y 4,0 según los distintos estudios ^(6,13,20,21). Las mujeres representan entre el 65% y el 85% de las cohortes de artritis crónica, lo cual podría relacionarse con diferencias hormonales e inmunológicas que favorecen respuestas inflamatorias más intensas ^(6,9,22).

La edad avanzada (>35–50 años) incrementa de manera significativa el riesgo de cronicidad, con razones de prevalencia ajustadas de 1,19–1,21 para el grupo de 36 a 50 años y de 4,60 para el de 51 a 65 años ^(3,20,21). Este fenómeno podría reflejar la disfunción inmune asociada al envejecimiento, así como una mayor carga de comorbilidades ⁽⁹⁾.

Entre los predictores clínicos se incluyen la intensidad de la poliartralgia en la fase aguda, el número de articulaciones inicialmente comprometidas y la persistencia de los síntomas al día 21° ^(6,20,21). Los pacientes que al día 21° presentan dolor articular, edema (particularmente en las pequeñas articulaciones de manos y pies) y hallazgos anormales en el examen físico tienen un riesgo significativamente mayor de evolucionar hacia la cronicidad (RR 1,35–4,22) ⁽⁶⁾. El dolor agudo de intensidad severa (EVA ≥ 8) predice la aparición de artralgia crónica con una razón de prevalencia ajustada de 2,91 (IC 95% 1,86–4,55) ⁽²⁰⁾.

Los marcadores inmunológicos asociados a la cronicidad comprenden la elevación de los niveles de CXCL8 en la fase aguda, la detección de ARN de CHIKV más allá de los 7 días desde el inicio de los síntomas (OR 6,4; IC 95% 1,4–34,1) y las puntuaciones elevadas en los criterios de clasificación ACR para AR seronegativa (OR 7,4; IC 95% 2,7–23,3) ^(13,21). Asimismo, las firmas transcriptómicas caracterizadas por la regulación a la baja de LIFR, MMP8, LFT y DDIT4 permiten distinguir a los pacientes que progresarán hacia la enfermedad crónica ⁽¹¹⁾.

La exposición previa al virus del dengue podría incrementar el riesgo de infección sintomática por CHIKV (aPR 1,45; IC 95% 1,03–2,04), aunque su papel específico en el desarrollo de cronicidad requiere una investigación más amplia ⁽²⁰⁾.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La superposición clínica e inmunológica entre el pCHIK-CIR y las enfermedades reumáticas autoinmunes exige un diagnóstico diferencial cuidadoso, particularmente en regiones endémicas donde coexisten múltiples afecciones ^(9,10).

Artritis reumatoide

El pCHIK-CIR y la AR comparten similitudes notables: poliartritis simétrica con afectación de pequeñas articulaciones, rigidez matutina, elevación de marcadores inflamatorios, fenotipos similares de células T periféricas y potencial de enfermedad erosiva ^(9,10). Aproximadamente el 36% de los pacientes con artritis crónica por CHIKV cumple los criterios de clasificación ACR para AR seronegativa ^(10,14).

Las características clave que permiten distinguir ambas entidades son las siguientes:

- **Patrón de inicio:** el pCHIK-CIR se presenta típicamente con un inicio abrupto de fiebre y artritis tras la exposición a mosquitos en áreas endémicas, mientras que la AR del adulto tiene un comienzo insidioso ⁽³⁾.
- **Serología:** la mayoría de los pacientes con pCHIK-CIR permanece con factor reumatoide (FR) y anticuerpos anti-CCP negativos; el seguimiento a 13 años no evidencia seroconversión a los autoanticuerpos específicos de la AR ⁽⁸⁾.
- **Serología para CHIKV:** la positividad de IgM anti-CHIKV (detectable durante meses) y de IgG confirma la infección reciente ^(6,8).
- **Patrones de recuento articular:** aunque ambas afecciones comprometen articulaciones similares, el pCHIK-CIR muestra una correlación menos consistente entre los recuentos articulares y la discapacidad en comparación con la AR ⁽²³⁾.
- **Historia natural:** el pCHIK-CIR suele exhibir una mejoría gradual a lo largo de meses o años, si bien el 23% de los pacientes mantiene síntomas persistentes a los 13 años de seguimiento ⁽⁸⁾.

Espondiloartritis

Algunos pacientes desarrollan afectación axial, entesitis y patrones oligoarticulares que remedan una espondiloartritis ^(15,17,19). La entesitis afecta al 38% de los pacientes con CHIKV, con mayor frecuencia en los epicóndilos laterales y las espinas ilíacas posterosuperiores ⁽¹⁷⁾. A diferencia de la espondiloartritis primaria, los pacientes con pCHIK-CIR carecen típicamente de positividad para HLA-B27, de sacroileítis detectable por imagen y de antecedentes familiares de espondiloartritis.

Otras artritis virales

El diagnóstico diferencial incluye otros virus artritogénicos, entre ellos el dengue, el Zika, el parvovirus B19, los virus de la hepatitis B y C, y el VIH ^(9,24). La artritis por

dengue suele ser autolimitada (≤ 2 semanas), mientras que la artritis asociada al Zika es menos frecuente y de menor intensidad. Las pruebas serológicas y el contexto epidemiológico (antecedentes de viaje, brotes locales) contribuyen a la diferenciación diagnóstica ⁽²⁴⁾.

Fibromialgia y síndromes de dolor crónico

Algunos pacientes desarrollan síntomas similares a la fibromialgia tras la infección por CHIKV, caracterizados por dolor generalizado, fatiga y alteraciones del sueño, en ausencia de signos inflamatorios objetivos ⁽¹⁹⁾. Un examen físico minucioso dirigido a detectar sinovitis, tenosinovitis y entesitis permite distinguir las condiciones inflamatorias de aquellas de origen no inflamatorio.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO

Evaluación clínica

El diagnóstico exige la integración de los antecedentes epidemiológicos, la presentación clínica y la confirmación por laboratorio. Los elementos clave de la evaluación son los siguientes:

- **Historia clínica:** antecedentes de viaje o residencia en áreas endémicas, exposición a mosquitos, episodio febril agudo con poliartralgia, y relación temporal clara entre la infección aguda y la aparición de síntomas crónicos.
- **Examen físico:** sensibilidad articular, tumefacción, calor local y disminución del rango de movimiento; evaluación de 28 articulaciones para el cálculo de la puntuación DAS28; valoración de entesitis mediante el *Leeds Enthesitis Index* o el índice MASES ^(6,15,17).
- **Evaluación funcional:** aplicación del Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ), del índice RAPID3

y de escalas visuales análogas para la cuantificación del dolor y la rigidez ⁽¹⁵⁾.

Análisis de laboratorio

Diagnóstico virológico:

- **RT-PCR para ARN de CHIKV:** positiva durante los primeros 7 a 10 días de la enfermedad ^(3,21).
- **IgM anti-CHIKV:** aparece en el transcurso de días y puede persistir durante meses o incluso años en algunos pacientes ^(6,8).
- **IgG anti-CHIKV:** aparece hacia la segunda semana y persiste a largo plazo ^(3,8).

Marcadores inflamatorios:

- **Velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR):** su elevación es frecuente, aunque inespecífica ^(6,22).
- **Perfil sérico de citocinas:** los niveles de IL-6 y CXCL8 pueden predecir la evolución hacia la cronicidad, si bien su determinación no está disponible de forma rutinaria ^(12,13).

Tamizaje de autoanticuerpos:

- **Factor reumatoide (FR) y anticuerpos anti-CCP:** típicamente negativos, lo cual contribuye a la distinción respecto de la AR ^(8,10).
- **Anticuerpos antinucleares (ANA):** pueden resultar positivos en un subconjunto de pacientes, sin que ello implique significado diagnóstico específico ⁽⁸⁾.

Hematología:

- **Linfopenia y trombocitopenia:** frecuentes durante la fase aguda ⁽³⁾.
- **Monitoreo de citopenias:** debe vigilarse la posible aparición de citopenias relacionadas con el tratamiento en caso de iniciarse con FARME ^(22,25).

Imágenes

- **Ultrasonido:** constituye la modalidad de imagen de primera línea y permite demostrar la presencia de sinovitis, derrame articular, tenosinovitis y entesitis (16,18). Las puntuaciones ecográficas globales se correlacionan con los resultados clínicos y la respuesta al tratamiento (16). La señal Doppler de potencia indica la existencia de inflamación activa (16,18).
- **Resonancia magnética (RM):** resulta superior para la detección de erosiones tempranas, edema de médula ósea y alteraciones del cartílago (14,18). Es de particular utilidad cuando el diagnóstico es incierto o para la monitorización de la enfermedad erosiva (18).
- **Radiografía:** puede evidenciar erosiones en los casos crónicos, aunque es menos sensible que el ultrasonido o la RM para la detección de cambios incipientes (8,14).

TRATAMIENTO

No existe una terapia antiviral específica para la infección por CHIKV. El manejo se centra en el alivio sintomático, el control de la inflamación y la preservación de la función articular, mediante un enfoque escalonado que se adapta a la gravedad y la duración de la enfermedad (15,26,27).

Manejo de la fase aguda

Analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Constituyen la terapia de primera línea para los síntomas agudos de intensidad leve a moderada. Puede emplearse acetaminofén (paracetamol) hasta 4 g/día o AINE (ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco) en las dosis antiinflamatorias estándar. Debe evitarse el uso de aspirina hasta que se haya descartado la infección por dengue, debido al riesgo de sangrado asociado (15).

Corticosteroides

Se reservan para los casos de artritis severa e incapacitante que no responden al tratamiento con AINE. Se recomienda prednisolona a dosis de 0,5 mg/kg/día durante 5 a 28 días, con reducción gradual posterior. Los cursos cortos (≤ 4 semanas) pueden proporcionar un alivio del dolor superior al obtenido con los AINE, aunque los síntomas de rebote tras la suspensión del fármaco son frecuentes (15).

Manejo de la fase crónica (>3 meses)

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME)

Metotrexato

El metotrexato (MTX) cuenta con la base de evidencia más sólida para el tratamiento del pCHIK-CIR (26,27,28). Una revisión sistemática con metaanálisis que incluyó 11 estudios (742 pacientes) demostró una reducción media del DAS28 de 2,67 (IC 95% 1,84–3,49; $p < 0,001$) y una disminución del dolor evaluado mediante EVA de 4,31 (IC 95% 2,56–6,06; $p < 0,001$). La calidad de la evidencia se considera moderada debido a la heterogeneidad de los estudios y al número limitado de ensayos aleatorizados (27).

Dosificación: 15 a 25 mg semanales, por vía oral o subcutánea, con suplementación concomitante de ácido fólico (22,26,28). La mejoría clínica suele observarse en un plazo de 4 a 8 semanas y se mantiene durante el seguimiento a 5 meses (22). La mayoría de las guías de manejo clínico (65%) recomienda el MTX como FARME de primera línea para la artritis inflamatoria de intensidad moderada a grave que compromete más de 5 articulaciones (15).

Terapia combinada con FARME

Un ensayo aleatorizado demostró la superioridad de la terapia triple (MTX + hidroxicloroquina + sulfasalazina) frente a la monoterapia con hidroxicloroquina, con valores significativamente menores de DAS28-VSG ($3,39 \pm 0,87$ frente a $4,74 \pm 0,65$; $p < 0,0001$) y de puntuación HAQ ($1,14 \pm 0,31$ frente a $1,88 \pm 0,47$; $p < 0,0001$)^(15,26).

Leflunomida

Constituye una alternativa o un coadyuvante al MTX, en dosis de 20 mg/día⁽²²⁾. Los datos comparativos frente al MTX son limitados.

Hidroxicloroquina y cloroquina

Se recomienda en el 24% de las guías de manejo clínico, habitualmente para las formas más leves de la enfermedad⁽¹⁵⁾. La evidencia de eficacia es limitada; de hecho, un ensayo clínico mostró su inferioridad respecto a los FARME en combinación^(15,26,29). Los potenciales efectos antivirales atribuidos teóricamente a estos fármacos no han sido demostrados⁽¹⁵⁾.

Sulfasalazina

Se emplea en regímenes combinados, particularmente en aquellos pacientes que presentan un patrón clínico semejante a la espondiloartritis^(15,26).

Corticosteroides en la fase crónica

Se emplea prednisolona por vía oral (5–20 mg/día durante 6 a 8 semanas, con reducción gradual posterior) o mediante inyecciones intraarticulares para los casos de artritis refractaria⁽¹⁵⁾. Aproximadamente el 46% de las guías clínicas recomienda el uso de corticosteroides en la artritis periférica incapacitante que no responde a los AINE ni a los FARME. No obstante, el riesgo de rebote de los

síntomas limita su utilización a largo plazo⁽¹⁵⁾.

Terapias biológicas

Inhibidores del TNF

Series de casos y datos observacionales han reportado eficacia de estos agentes en pacientes con enfermedad refractaria^(8,19). En la cohorte de la Isla Reunión con seguimiento a 13 años, 3 de los 30 pacientes evaluados requirieron bloqueadores del TNF para lograr el control de la enfermedad^(8,19). No se dispone de ensayos aleatorizados que respalden su uso.

Inhibición de IL-6 (tocilizumab)

Modelos preclínicos sugieren un beneficio potencial de esta estrategia, en consonancia con la elevación sostenida de IL-6 observada en la enfermedad crónica. Los regímenes combinados que asocian un antiviral y un inmunomodulador (remdesivir más tocilizumab) han mostrado resultados prometedores en entornos experimentales^(1,12).

Abatacept (CTLA4-Ig)

En modelos murinos, la terapia combinada con abatacept y un anticuerpo monoclonal neutralizante anti-CHIKV logró abolir la tumefacción articular y reducir los mediadores inflamatorios⁽³⁰⁾. Su traslación a la práctica clínica está aún pendiente.

Inhibidores de JAK (tofacitinib)

Han sido identificados como una posible terapia candidata en modelos preclínicos; sin embargo, no se dispone de datos en humanos hasta la fecha⁽³⁰⁾.

Terapias adyuvantes

Terapia física

Resulta esencial para mantener la movilidad articular, fortalecer la musculatura periarticular y mejorar la capacidad funcional. Se recomienda con independencia del grado de actividad inflamatoria presente ⁽¹⁵⁾.

Manejo del dolor neuropático

En aquellos pacientes que presentan características de dolor neuropático, debe considerarse el uso de amitriptilina, pregabalina, gabapentina o carbamazepina ⁽¹⁵⁾.

Algoritmo de tratamiento y calidad de la evidencia

- **Enfermedad leve:** (artralgia sin sinovitis): AINE ± corticosteroides en cursos cortos. Calidad de la evidencia: baja (opinión de expertos, datos observacionales) ^(15,24).
- **Enfermedad moderada:** (sinovitis oligoarticular): AINE; considerar hidroxicloroquina o MTX si los síntomas persisten más de 3 meses. Calidad de la evidencia: baja a moderada (ensayos clínicos aleatorizados limitados, estudios observacionales) ^(15,22,24).
- **Enfermedad grave:** (artritis inflamatoria poliarticular, >5 articulaciones): MTX 15–25 mg semanales ± corticosteroides en cursos cortos. Considerar FARME en combinación si la respuesta es inadecuada. Calidad de la evidencia: moderada (revisión sistemática y metaanálisis de estudios predominantemente observacionales, un ensayo clínico aleatorizado de pequeño tamaño) ^(26,27,28).
- **Enfermedad refractaria:** FARME en combinación; considerar terapia biológica (inhibidores del TNF) en consulta con reumatología. Calidad de la evidencia: muy

baja (series de casos, opinión de expertos) ^(9,10,19,27).

Consideraciones de seguridad

El MTX y otros FARME requieren monitorización periódica para la detección de hepatotoxicidad, citopenias e infecciones ^(26,28). En el metaanálisis de 742 pacientes no se reportaron eventos adversos graves, si bien los datos de seguridad a largo plazo son limitados ⁽²⁷⁾. Las preocupaciones teóricas relativas a la inmunosupresión en el contexto de una posible infección viral persistente requieren una investigación más amplia ^(3,28).

PREVENCIÓN Y VACUNACIÓN

Control vectorial

La prevención primaria depende del control del mosquito *Aedes* mediante la eliminación de criaderos, la aplicación de insecticidas y la adopción de medidas de protección personal (repelentes, ropa protectora y mosquiteros). La efectividad de estas estrategias de control vectorial se ve limitada por la resistencia a los insecticidas y por los desafíos logísticos propios de los entornos con recursos limitados ⁽⁴⁾.

Vacunación

Dos vacunas han recibido aprobación regulatoria entre 2023 y 2025, lo que representa un avance significativo en la prevención del chikungunya ⁽³¹⁻³⁴⁾.

IXCHIQ (VLA1553)

Se trata de una vacuna viva atenuada aprobada por la FDA (noviembre de 2023), *Health Canadá* (junio de 2024) y la EMA (julio de 2024) para individuos ≥18 años con mayor riesgo de exposición ^(25,32). La administración de una dosis única por vía intramuscular logra una seroprotección superior al 98% a las 4 semanas, la cual se

mantiene por encima del 96% a los 3 años (31,32). El ensayo de fase 3 realizado en adolescentes brasileños (12 a 17 años) demostró un perfil de seguridad e inmunogenicidad similar al observado en adultos, lo que motivó la ampliación de la aprobación por parte de la EMA y *Health Canadá* para este grupo etario (33).

Las reacciones adversas más frecuentes incluyen cefalea (31,6%), fatiga (28,5%), mialgias (23,9%), artralgia (17,2%), fiebre (13,5%) y sensibilidad en el sitio de inyección (10,6%) (25). La vigilancia postcomercialización (55.900 dosis administradas hasta agosto de 2025) identificó 35 eventos adversos graves (6,3 por cada 10.000 dosis), predominantemente en adultos ≥ 65 años con comorbilidades. Se registró un caso de encefalitis por la cepa vacunal que fue considerado probablemente relacionado con la vacuna. Las revisiones regulatorias concluyeron que el balance beneficio-riesgo es favorable, con la inclusión de advertencias actualizadas para la población de adultos mayores (35).

Vimkunya (PXVX0317)

Es una vacuna de partículas similares a virus aprobada por la FDA y la EMA (febrero de 2025) para individuos ≥ 12 años. El esquema de dos dosis alcanza una seroprotección superior al 97% en adultos de 12 a 59 años y superior al 87% en adultos ≥ 65 años. Presenta un perfil de seguridad aceptable, con eventos adversos de grado 1 a 2 de carácter autolimitado (31,34,36).

Modelización del impacto de la vacunación

Vacunar al 50% de los individuos mayores de 12 años en áreas endémicas podría evitar 4.436 infecciones, 0,34 muertes y 17 años de vida ajustados por discapacidad por cada 100.000 dosis administradas,

asumiendo una eficacia vacunal del 70% frente a la enfermedad y del 40% frente a la infección. Las estrategias óptimas de vacunación requieren considerar la fuerza local de infección, los patrones de brote y la disponibilidad de recursos (2,5).

Consideraciones de política sanitaria

La OMS y los grupos asesores nacionales de inmunización aún no han emitido recomendaciones integrales, lo cual refleja los desafíos que plantean la epidemiología impredecible de la enfermedad, la falta de definición de ciertos casos de uso y las incertidumbres respecto al financiamiento (33). El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización de los Estados Unidos (*Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP*) recomienda la vacunación para viajeros que se dirijan a áreas con brotes activos y para trabajadores de laboratorio con exposición potencial al virus (34).

DIRECCIONES FUTURAS

Prioridades de investigación

Fisiopatología

Es necesario determinar de forma definitiva la contribución relativa de la persistencia viral frente a los mecanismos inmunomediados, mediante el análisis del tejido sinovial, los intentos de cultivo viral y el perfilado inmunológico longitudinal (1,3,28). Asimismo, se requiere investigar los mecanismos autoinmunes implicados e identificar los autoanticuerpos potencialmente patogénicos (1,9).

Biomarcadores

Resulta prioritaria la validación de los perfiles de citocinas en fase aguda (en particular CXCL8 e IL-6) y de las firmas transcriptómicas como predictores de cronicidad, con el fin de posibilitar la

estratificación del riesgo y la intervención temprana ^(11,12,13). También se precisa el desarrollo de ensayos de biomarcadores aplicables en el punto de atención, adaptados a entornos con recursos limitados.

Terapéutica

Se requieren ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo que evalúen la monoterapia con MTX, empleando medidas de resultado estandarizadas y tamaños muestrales adecuados ⁽²⁶⁻²⁸⁾. Son igualmente necesarios estudios de efectividad comparativa entre los distintos FARME y los regímenes combinados ^(15,26,27). Debe avanzarse en la investigación de terapias biológicas dirigidas (inhibidores de IL-6, inhibidores de JAK) y de enfoques combinados que asocien antivirales e inmunomoduladores ^(1,30). Por último, se necesitan estudios de seguridad a largo plazo que evalúen el impacto de la inmunosupresión en el contexto de una posible persistencia viral ^(3,28).

Criterios diagnósticos

Es preciso desarrollar y validar criterios de clasificación específicos para el pCHIK-CIR, con el objeto de estandarizar tanto la investigación como la práctica clínica. Dichos criterios deberán integrar parámetros clínicos, serológicos y de imagen ⁽⁹⁾.

Implementación de vacunas

Se requieren estudios de efectividad en condiciones reales en poblaciones endémicas. Resulta fundamental optimizar las estrategias de vacunación en función de la epidemiología local y de la fuerza de infección. Por último, son necesarios análisis de costo-efectividad que orienten las decisiones de política sanitaria ^(2,5,32).

Implicaciones para la práctica clínica

La consulta reumatológica temprana en aquellos pacientes que presentan síntomas persistentes más allá de los 3 meses permite el inicio oportuno del tratamiento con FARME y podría mejorar los resultados a largo plazo ^(15,19). La evaluación estandarizada mediante instrumentos validados (DAS28, HAQ, RAPID3, EVA) facilita tanto la monitorización clínica como la toma de decisiones terapéuticas ^(15,16). El examen ecográfico proporciona una valoración objetiva de la sinovitis y de la respuesta al tratamiento ^(16,18).

La atención multidisciplinaria, que integra los servicios de reumatología, infectología, terapia física y manejo del dolor, optimiza los resultados en esta condición compleja. Por último, la educación del paciente acerca del curso esperado de la enfermedad, las opciones terapéuticas disponibles y las estrategias de automanejo constituye un componente esencial del abordaje integral ^(15,19).

CONCLUSIÓN

El pCHIK-CIR constituye una artropatía inflamatoria postinfecciosa de carácter distintivo que afecta hasta a la mitad de los pacientes con infección sintomática por CHIKV, con un impacto sustancial tanto a nivel individual como en términos de salud pública. Esta condición se origina a partir de interacciones complejas entre la persistencia viral, los fenómenos de autoinmunidad y la desregulación sostenida de citocinas, con una participación destacada de las vías de IL-6, IL-1 β , TNF- α y CXCL8. El sexo femenino, la edad avanzada, la poliartralgia aguda de gran intensidad y la persistencia de los síntomas al día 21 $^{\circ}$ constituyen factores predictores de cronicidad, por lo que su presencia debería motivar una evaluación reumatológica temprana.

La presentación clínica del pCHIK-CIR imita a la de la AR, lo que exige un diagnóstico diferencial cuidadoso basado en el patrón de inicio, la serología específica para CHIKV y la ausencia de los autoanticuerpos característicos de la AR. El examen ecográfico proporciona una valoración objetiva de la sinovitis y se correlaciona adecuadamente con los resultados clínicos. La evidencia disponible respalda el empleo de MTX como terapia de primera línea para la enfermedad de intensidad moderada a grave (calidad de la evidencia moderada), mientras que los corticosteroides se reservan para el manejo de las exacerbaciones agudas y los FARME en combinación o los agentes biológicos se consideran en los casos refractarios (calidad de la evidencia baja a muy baja).

La aprobación de dos vacunas altamente efectivas entre 2023 y 2025 ofrece nuevas oportunidades para la prevención de la enfermedad, si bien las estrategias óptimas para su implementación requieren una definición más precisa. Las prioridades de investigación futura incluyen dilucidar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, validar biomarcadores con valor pronóstico, llevar a cabo ensayos terapéuticos rigurosos que empleen medidas de resultado estandarizadas y desarrollar criterios de clasificación basados en la evidencia. Por último, fortalecer los sistemas de vigilancia epidemiológica, garantizar el acceso a la atención reumatológica especializada e implementar estrategias de vacunación dirigidas constituyen prioridades esenciales de salud pública para reducir la carga global de esta afección reumatológica emergente.

Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de interés comercial.

Contribución de los autores

Todos los autores han contribuido para la recolección y análisis de datos, redacción y aprobación final del manuscrito.

Financiamiento

Autofinanciado.

Disponibilidad de datos

Los datos utilizados en este estudio están disponibles previa solicitud al autor correspondiente: Flavia Dubaldo Meyer
Correo: dubaldoflavia@gmail.com

Revisión por pares

Este artículo fue evaluado mediante proceso de revisión por pares a doble ciego, acorde a las políticas de transparencia editorial de la revista. Los revisores autorizaron que sus nombres y dictámenes fueran publicados. Las observaciones y comentarios emitidos por los revisores fueron considerados por los autores, quienes aplicaron las modificaciones necesarias a la versión final publicada. Los dictámenes de los revisores pueden consultarse en el siguiente enlace: https://revistaspmi.org.py/dictamenes/2026/54_26_dictamen.pdf

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Li D, Lyu G. Chikungunya Virus (CHIKV) pathogenesis: From acute fever to chronic arthritis-immune mechanisms and therapeutic implications. *Curr Top Med Chem* [Internet]. 2026. [cited 2026 Apr 4]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4183297/> Subscription required
2. Ribeiro Dos Santos G, Jawed F, Mukandavire Ch, Deol A, Scarponi D, Mboera LEG, et al. Global burden of chikungunya virus infections and the potential benefit of vaccination campaigns. *Nat Med* [Internet]. 2025 [cited 2025 Nov 15];31(7):2342-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4049501/>
3. Burt FJ, Chen W, Miner JJ, Lenschow DJ, Merits A, Schnettler E, et al. Chikungunya virus: an update on the biology and pathogenesis of this emerging pathogen.

Lancet Infect Dis [Internet]. 2017 [cited 2024 Jun 10];17(4):e107-e117. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28159534/>

4. Staples JE, Hills SL, Powers AM. Chikungunya. [Internet]. In: CDC Yellow Book: Health Information for International Travel. New York: Oxford University Press; 2026. [cited 2026 Apr 8]. Available from:

<https://www.cdc.gov/yellow-book/hcp/travel-associated-infections-diseases/chikungunya.html>

5. Cortes-Azuero O, O'Driscoll M, Ribeiro Dos Santos G, de Jesus R, de Lima STS, Scarponi D, et al. The epidemiology of chikungunya virus in Brazil and the potential impact of vaccines: a mathematical modelling study. Lancet Infect Dis [Internet]. 2026 [cited 2026 May 6];26(4):406-16. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41319657/>

6. Dos Santos Lázari C, Severo Ramundo M, Ten-Caten F, Bressan CS, Bispo de Filippis AM, Manuli ER, et al. Clinical markers of post-Chikungunya chronic inflammatory joint disease: A Brazilian cohort. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 10];17(1):e0011037. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36608155/>

7. Kang H, Auzenberg M, Clapham H, Maure C, Kim JH, Salje H, et al. Chikungunya seroprevalence, force of infection, and prevalence of chronic disability after infection in endemic and epidemic settings: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. Lancet Infect Dis [Internet]. 2024 [cited 2025 Feb 4];24(5):488-503. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38342105/>

8. Guillot X, Ribera A, Gasque P. Chikungunya-Induced arthritis in Reunion Island: A Long-term observational follow-up study showing frequently persistent joint symptoms, some cases of persistent

chikungunya immunoglobulin m positivity, and no anticyclic citrullinated peptide seroconversion after 13 years. J Infect Dis [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 10];222(10):1740-44. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32428203/>

9. Amaral JK, Bilborrow JB, Schoen RT. Chronic chikungunya arthritis and rheumatoid arthritis: What they have in common. Am J Med [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 10];133(3):e91-e97. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31705850/>

10. Miner JJ, Aw-Yeang HX, Fox JM, Taffner S, Malkova ON, Oh ST, et al. Chikungunya viral arthritis in the United States: a mimic of seronegative rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol [Internet]. 2015 [cited 2024 Jun 10];67(5):1214-20. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25605621/>

11. Severo Ramundo M, Cordenonsi da Fonseca G, Ten-Caten F, Gerber AL, Guimarães AP, Manuli ER, et al. Transcriptomic insights into early mechanisms underlying post-chikungunya chronic inflammatory joint disease. Sci Rep [Internet]. 2025 [cited 2025 Nov 10];15(1):6745. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40000671/>

12. Conforti A, Lavallo G, Varini F, Lucchetti L, Cataldi G, Faticoni A, et al. Pro-Inflammatory cytokines as early predictors of chronic rheumatologic disease following chikungunya virus infection. J Clin Med [Internet]. 2025 [cited 2025 Nov 10];14(19):6720. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41095803/>

13. Jacob-Nascimento LC, Carvalho CX, Oliveira Silva MM, Kikuti M, Oliveira Anjos R, Rodrigues Barbosa Fradico J, et al. Acute-Phase levels of CXCL8 as risk factor for chronic arthralgia following chikungunya

virus infection. *Front Immunol* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jun 10]; 12:744183. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34659240/>

14. Manimunda SP, Vijayachari P, Uppoor R, Sugunan AP, Singh SS, Rai SK, 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* [Internet]. 2010 [cited 2024 Jun 10];104(6):392-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171708/> Subscription required

15. 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* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jun 10]; 54:101672. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589537022004023>

16. Watson H, Del Valle-Mendoza J, Aguilar-Luis MA, Aquino-Ortega R, Silva-Caso W, Tarazona-Castro Y, et al. Global ultrasound synovitis scores reflect symptom severity and patient outcomes in chronic chikungunya disease. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2025 [cited 2026 Feb 10];64(6):3352-60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39928357/>

17. Benjamanukul S, Osiri M, Chansaenroj J, Chirathaworn Ch, Poovorawan Y. Rheumatic manifestations of Chikungunya virus infection: Prevalence, patterns, and enthesitis. *PLoS One* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jun 10];16(4): e0249867. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8062098/>

18. Leidersnaider CL, Sztajn bok FR, Silva Freire Coutinho E, Pereira Vaz JL, Porangaba M, Hamdan PC, et al. Chikungunya fever: Comparison study of synovitis and tenosynovitis of the hands

and wrists using physical examination, ultrasound, and MRI findings. *J Ultrasound Med* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jun 10];41(4):865-73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34170018/>

19. Blettery M, Brunier L, Polomat K, Moinet F, Deligny Ch, Arfi S, et al. Brief report: Management of chronic post-chikungunya rheumatic disease: The Martinican experience. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2016 [cited 2024 Jun 10];68(11):2817-24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27273928/> Subscription required

20. Mariz CA, Menezes N de Oliveira N, Alexandre SCA, Viana I, de Moraes CNL, Marques ETA, et al. Symptomatic chikungunya and chronic post-infection arthralgia in a highly endemic setting in Northeastern Brazil, 2018-2019: Clinical characteristics, prevalence and associated factors. *PLoS One* [Internet]. 2026 [cited 2026 Apr 8];21(1):e0328141. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41529049/>

21. Huits R, De Kort J, Van Den Berg R, Chong L, Tsoumanis A, Eggermont K, et al. Chikungunya virus infection in Aruba: Diagnosis, clinical features and predictors of post-chikungunya chronic polyarthralgia. *PLoS One* [Internet]. 2018 [cited 2024 Jun 10];13(4):e0196630. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29709007/>

22. Amaral JK, Bingham CO, Taylor PC, Vilá LM, Weinblatt ME, Schoen RT. Therapy for chikungunya arthritis: A study of 133 brazilian patients. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 10];109(3):542-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37549898/>

23. Watson H, Nogueira-Hayd RL, Rodrigues-Moreno M, Naveca F, Calusi G, Suchowiecki K, et al. Tender and swollen joint counts are poorly associated with

disability in chikungunya arthritis compared to rheumatoid arthritis. *Sci Rep* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jun 10];11(1):18578. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34535727/>

24. Runowska M, Majewski D, Niklas K, Puszczewicz M. Chikungunya virus: a rheumatologist's perspective. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2018 [cited 2024 Jun 10];36(3):494-501. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29533749/>

25. Ellis G, Decker CF. Chikungunya vaccine. *Dis Mon.* 2026 Apr 15:102129. doi: 10.1016/j.disamonth.2026.102129 Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41991419/>

26. Amaral JK, Sutaria R, Schoen RT. Treatment of chronic chikungunya arthritis with Methotrexate: A systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2018 [cited 2024 Jun 10];70(10):1501-8. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29361202/>

27. Amaral JK, Schoen RT, Bingham CO, Chang A, Cândido EL. Immunomodulatory therapy of chikungunya arthritis: systematic review and meta-analysis. *J Travel Med* [Internet]. 2025 [cited 2026 Apr 8];32(6): taaf067. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40657814/> Subscription required

28. Amaral JK, Taylor PC, Teixeira MM, Morrison TET, Schoen RT. The clinical features, pathogenesis and methotrexate therapy of chronic chikungunya arthritis. *Viruses* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 10];11(3):289. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30909365/>

29. Alvarado LI, Lorenzi OD, Torres-Velásquez BC, Sharp TM, Vargas L, Muñoz-Jordán JL, et al. Distinguishing patients with laboratory-confirmed chikungunya from dengue and other acute febrile

illnesses, Puerto Rico, 2012-2015. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 10];13(7): e0007562. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31329598/>

30. Miner JJ, Cook LE, Hong JP, Smith AM, Richner JM, Shimak RM, et al. Therapy with CTLA4-Ig and an antiviral monoclonal antibody controls chikungunya virus arthritis. *Sci Transl Med* [Internet]. 2017 [cited 2024 Jun 10];9(375):eaah3438. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28148840/>

31. Kling K, Falman A, Branke L, Ramharter M, Rothe C, Schönfeld Ch, et al. Vaccination against chikungunya - a systematic review on the immunogenicity, tolerability, and safety of the live-attenuated vaccine (LAV) Ixchiq and the virus like particle (VLP) vaccine Vimkunya. *Vaccine* [Internet]. 2026 [cited 2026 Apr 8]; 75:128251. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41564838/>

32. Buerger V, Maurer G, Kosulin K, Hochreiter R, Larcher-Senn J, Dubischar K, Eder-Lingelbach S. Combined immunogenicity evaluation for a new single-dose live-attenuated chikungunya vaccine. *J Travel Med* [Internet]. 2024 [cited 2025 Mar 6];31(7): taee084. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38959854/>

33. Buerger V, Pfeiffer A, Schoengrundner P, Seebacher J, Hochreiter R, Kosulin K, et al. Safety and immunogenicity of a live-attenuated chikungunya virus vaccine in adolescents: final results from a 12-month, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in endemic areas of Brazil. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2026 [cited 2026 Apr 8];26(4):417-28. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41380703/> Subscription required

34. Richardson JS, Anderson DM, Mendy J, Tindale LC, Muhammad S, Loreth T, et al. Chikungunya virus virus-like particle vaccine safety and immunogenicity in adolescents and adults in the USA: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2025 [cited 2025 Nov 8];405(10487):1343-52. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40158526/>

35. Vondeling GT, Croda J, Jelinek T, Kassianos G, Kollaritsch H, Luong Nguyen LB, et al. Post-marketing safety evaluation of the live-attenuated chikungunya vaccine (IXCHIQ). *Vaccine* [Internet]. 2026 [cited 2026 Apr 8]; 79:128491. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X26002999>

36. Tindale LC, Richardson JS, Anderson DM, Mendy J, Muhammad S, Loreth T, et al. Chikungunya virus virus-like particle vaccine safety and immunogenicity in adults older than 65 years: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2025 [cited 2025 Nov 8];405(10487):1353-61. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40158524/> Subscription required