

**CARACTERIZACIÓN DE CHIKUNGUNYA EN MENORES DE 18 AÑOS EN EL
DEPARTAMENTO DEL VALLE DEL CAUCA COLOMBIA**

PAULA BIBIANA ARRAUT COLLAZOS

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE
FACULTAD DE MEDICINA
INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA
BOGOTÁ D.C. 2020**

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE
DIVISIÓN DE POSTGRADOS Y FORMACIÓN AVANZADA
POSTGRADO DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**CARACTERIZACIÓN DE CHIKUNGUNYA EN MENORES DE 18 AÑOS EN EL
DEPARTAMENTO DEL VALLE DEL CAUCA COLOMBIA**

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

PATOGÉNESIS VIRAL, GRUPO DE VIROLOGÍA, UNIVERSIDAD EL BOSQUE

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

PAULA BIBIANA ARRAUT COLLAZOS

ASESOR TEMÁTICO:

JAIME E. CASTELLANOS, PhD

MYRIAM L. VELANDIA ROMERO, PhD

CAROLINA CORONEL RUIZ, MSc

ASESORES METODOLÓGICOS:

CAROLINA CORONEL RUIZ, MSc

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Tabla de contenido

1	Introducción	1
2	Planteamiento del problema	3
3	Marco teórico.....	5
3.1	Generalidades	5
3.2	Epidemiología	6
3.3	Virus y ciclo viral	8
3.4	Características clínicas.....	11
3.4.1	Presentación clínica en niños	14
3.5	Diagnóstico	15
3.6	Respuesta inmune en la infección por CHIKV.....	18
3.7	Diagnóstico diferencial	20
3.8	Tratamiento	21
3.9	Biomarcadores	23
4	Justificación del proyecto	24
5	Objetivos.....	25
5.1	Objetivo general	25
5.2	Objetivos específicos	25
6	Metodología.....	26
6.1	Tipo de diseño general del estudio.....	26
6.2	Población de referencia y muestra.....	26
6.3	Criterios de selección	26
6.4	Descripción de variables del estudio	27
6.5	Técnica de recolección de la información	33
7	Análisis de la información	35
8	Aspectos éticos	36
9	Cronograma	37
10	Organigrama.....	38
11	Presupuesto	39

12	Resultados	40
13	Discusión.....	50
14	Conclusiones	58
15	Referencias bibliográficas	60
16	Anexos	65
16.1	Anexo 1	65
16.2	Anexo 2	72
16.3	Anexo 3	75
16.4	Anexo 4	77

Lista de abreviaturas

AINES	Antinflamatorios no esteroideos
ALT	Alanino aminotransferasa
Ang-2	Angiopoyetina-2
ARN/RNA	Ácido ribonucleico
AST	Aspartato aminotransferasa
C4	Proteína de unión al complemento C4
CDC	Centros de Control de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos
CHIKV	Virus del Chikungunya
CPK	Creatina-fosfoquinasa
DENV	Virus del Dengue
DG	Dengue grave
DSA	Dengue con signos de alarma
DSSA	Dengue sin signos de alarma
E	Proteína o Gen de la Envoltura
ELISA	Ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas
IFN	Interferón
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
IL	Interleuquina
IL-1RA	Antagonista del receptor de IL-1
IMPDH	Proteína celular inosina monofosfato deshidrogenasa
INS	Instituto Nacional de Salud
MCP-1	Proteínas quimiotáctica de monocitos 1

NK	Natural Killer (células asesinas naturales)
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAMP	Patrones moleculares asociados a patógenos
PCR	Proteína C reactiva
PRNT	Prueba de neutralización por reducción de placa
RPR	Receptores de reconocimiento de patrones
RT-PCR	Reacción en cadena polimerasa-transcriptasa reversa
SIVIGILA	Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública
SFI	Síndrome febril indiferenciado
ST2	Interleuquina humana ST2/IL-33R
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TH-1	T helper 1 (célula T ayudadora)
TLR	Toll - like Receptor
TM	Trombomodulina
TNF	Factor de necrosis tumoral
UCIP	Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
VFA	Virus de la Fiebre Amarilla
VSG	Velocidad de sedimentación globular
ZIKV	Virus del Zika

Lista de tablas y figuras

Tablas

	Página
Tabla 1. Resultados de serologías y pruebas moleculares	41
Tabla 2. Características demográficas	43
Tabla 3. Principales variables hematológicas	47

Figuras

	Página
Figura 1. Signos y síntomas identificados en la valoración clínica de acuerdo con el diagnóstico	45
Figura 2. Variables hematológicas y bioquímicas evaluadas en los individuos con síndrome febril	47
Figura 3. Severidad de los casos dengue pertenecientes al grupo	48
Figura 4. Biomarcadores en la población pediátrica con síndrome febril	49

INTRODUCCION: La infección por chikungunya es un problema de salud pública en Colombia, con manifestaciones inespecíficas en la población pediátrica. **OBJETIVO:** Caracterizar la presentación clínica de la infección confirmada por Chikungunya en una población pediátrica del departamento del Valle. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio observacional descriptivo, prospectivo. Se evaluaron pacientes pediátricos que consultaron por síndrome febril a la Fundación Clínica Infantil Club Noel en la ciudad de Cali. Se realizó valoración clínica y toma de muestra de sangre para diagnóstico serológico y molecular de infección por arbovirus (Chikungunya, dengue). **RESULTADOS:** Se incluyeron 320 pacientes entre mayo de 2018 y septiembre de 2019. La RT-PCR CHIKV fue positiva en 124 (86.7%) y 117 (95.1%) para el grupo CIKV y DENV-CHIKV, respectivamente. La presencia de mialgias, artralgias y exantema se presentaron con más frecuencia en los pacientes con coinfección DENV-CHIKV (57%, 53% y 45%) que en los pacientes con chikungunya. La diarrea se observó más en fiebre por chikungunya que en los grupos de coinfección y SFI, 56,3%, 28,1% y 15,6%, respectivamente, pero sin significancia estadística ($p=0.353$). Se observó una disminución en el recuento de leucocitos en los casos de chikungunya y coinfección comparado con los casos de SFI siendo estadísticamente significativos ($p=0.006$). Sin embargo, estos valores no permitieron diferenciar entre la infección por CHIKV y la coinfección DENV-CHIKV ($p=0.624$). **CONCLUSIONES:** No se encontraron diferencias en las manifestaciones clínicas y paraclínicas que permitan diferenciar la infección por Chikungunya de otras arbovirosis en la población pediátrica. **PALABRAS CLAVES:** Diagnóstico, Chikungunya, Dengue, coinfección.

INTRODUCTION: Chikungunya fever is a public health problem in Colombia, with non-specific manifestations in the pediatric population. **OBJECTIVE:** To characterize the clinical presentation of confirmed chikungunya infection in a pediatric population in the department of Valle. **MATERIALS AND METHODS:** Observational, descriptive, prospective study. Pediatric patients with febrile syndrome who consulted to Fundación Clínica Infantil Club Noel in the Cali city were evaluated. Clinical evaluation and blood sampling for serological and molecular diagnosis of arbovirus infection (Chikungunya, Dengue) were performed. **RESULTS:** 320 patients were included between May 2018 and September 2019. The CHIKV RT-PCR was positive in 124 (86.7%) and 117 (95.1%) for the CIKV and DENV-CHIKV group, respectively. The presence of myalgia, arthralgia and rash occurred more frequently in patients with DENV-CHIKV coinfection (57%, 53% and 45%) than in patients with chikungunya. Diarrhea was observed more in chikungunya fever than in the co-infection and SFI groups, 56.3%, 28.1%, and 15.6%, respectively, but without statistical significance ($p=0.353$). A decrease in the leukocyte count was observed in chikungunya and coinfection cases compared to SFI cases, being statistically significant ($p=0.006$). However, these values did not allow to differentiate between CHIKV infection and DENV-CHIKV coinfection ($p=0.624$). **CONCLUSIONS:** No differences were found in clinical and paraclinical manifestations that allowed differentiating Chikungunya infection from other arbovirosis in the pediatric population. **KEY WORDS:** Diagnosis, Chikungunya fever, Dengue fever, coinfection.

1 INTRODUCCIÓN

La fiebre de Chikungunya es una infección causada por el virus del Chikungunya (CHIKV), el cual se transmite por la picadura de mosquitos del género *Aedes*. En los últimos años, esta enfermedad se ha convertido en un motivo de interés en salud pública debido a su rápida propagación, especialmente en países ubicados en zonas tropicales y subtropicales, dentro de los cuales se encuentran países del sudeste de Asia, América Central y en América del Sur como Brasil, Perú y Colombia. La principal característica de la enfermedad es la fiebre asociada a otras manifestaciones como mialgias, artralgias, edema articular, rash. Los niños tienen mayor riesgo de manifestaciones graves de la enfermedad y las características clínicas pueden ser diferentes a las que se observan en la población adulta(1).

Varios estudios han descrito que las manifestaciones clínicas de la infección por Chikungunya en población pediátrica son: fiebre con temperatura promedio de 39.1°C, erupciones en piel que pueden variar desde formas maculopapulares hasta vesículas, lesiones hipo o hiperpigmentadas, y alteraciones neurológicas como letargo, llanto excesivo e irritabilidad. También se han reportado alteraciones neurológicas caracterizadas por encefalopatía, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré y convulsiones (2,3). En un porcentaje de recién nacidos se ha identificado infección congénita por este virus, la cual se manifiesta aproximadamente a los 10 días del nacimiento, con complicaciones como meningoencefalitis, miocarditis e insuficiencia respiratoria aguda, con tasas de mortalidad variable (1,4).

A pesar de la gran variedad de estudios relacionados con la presentación clínica de la infección por CHIKV, existen debilidades en el diagnóstico impidiendo que los verdaderos casos se identifiquen, retrasando el diagnóstico de la infección o incluso que se confunda con otro agente etiológico. Lo anterior puede explicarse a que los síntomas iniciales de la infección son inespecíficos, por lo que la enfermedad

puede confundirse con otras arbovirosis como Dengue y Zika, o infecciones producidas por otros microorganismos como especies de *Plasmodium*.

Estas debilidades en el diagnóstico generan un subregistro de los casos, y un aumento en la probabilidad que los pacientes desarrollen complicaciones. El propósito del presente estudio fue realizar la caracterización clínica de la infección por CHIKV en la población pediátrica que consulta por síndrome febril en un hospital de la ciudad de Cali, Colombia.

2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La fiebre del chikungunya, es una infección transmitida por mosquitos del género *Aedes*, fue descrita en Tanzania en 1952, con diseminación inicial en países de África, Asia y distribución progresiva a nivel mundial (1). En Colombia, el primer caso de chikungunya autóctono fue reportado en el segundo semestre de 2014, procedente del corregimiento de San Joaquín (Mahates, Bolívar). Durante este año el Sistema Nacional de vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) reportó en total 106.592 casos, por lo cual convirtió a chikungunya en una enfermedad de notificación obligatoria para la vigilancia y el control en el territorio nacional (5).

Entre los años 2014 y el 2018 se notificaron en Colombia 488.996 casos de chikungunya(6). En el año 2019 para la semana epidemiológica 52, se notificaron 535 casos de chikungunya, 456 (85,2%) confirmados por clínica, 48 (9%) confirmados por laboratorio y 31 (5.8 %) sospechosos. El 10% (53) de los casos pertenece a los grupos de riesgo, dentro de los cuales 4.9% corresponden a menores de 5 años (7), siendo menor que las tasas reportadas por otros países del Caribe como Barbados (10.2%) y Brasil (11.8%) (8,9). A pesar que el número de casos parece menor que en otros países, la circulación continua del vector y la presentación de la infección en personas asintomáticas o con síntomas inespecíficos sobre todo en la población pediátrica permiten que la enfermedad siga presente y constituya un problema de salud pública. Hasta el momento, nuestro país ha permanecido en alerta con seguimiento continuo del comportamiento de esta enfermedad.

La enfermedad puede presentarse en tres fases o formas clínicas que son aguda, subaguda o crónica. La infección aguda se manifiesta principalmente con fiebre elevada súbita, malestar general, rash, poliartralgias y edema articular; sin embargo en la población pediátrica pueden presentarse síntomas atípicos que llevan a un diagnóstico inadecuado(10). La forma subaguda se presenta entre 2 a 3 meses

después de la recuperación inicial, puede afectar hasta el 70% de los pacientes, con el desarrollo de artralgias, poliartritis y tenosinovitis en muñecas y tobillos, los cuales pueden tener una duración de 3 meses (10). La forma crónica se caracteriza por poliartralgias y/o la poliartritis que pueden ser limitantes para los pacientes afectados, su duración es variable; sin embargo, existen reportes de manifestaciones clínicas en un grupo de pacientes hasta cinco años después de la infección; esta forma de presentación no está claramente definida en los niños(1).

A pesar que algunas características clínicas sugieren el diagnóstico de Chikungunya, la ausencia de signos clínicos específicos en la población pediátrica dificulta su reconocimiento y seguimiento adecuado. El diagnóstico y confirmación de casos no siempre es fácil y puede confundirse con otras patologías febriles virales tropicales. Estudios previos han caracterizado y mostrado las tasas de infección por Chikungunya en pediatría como la cohorte de Barbados(8) y Honduras (11) durante los brotes en el Caribe. En nuestro país existen pocos estudios que describan las características clínicas y paraclínicas de la infección por virus Chikungunya. Por lo anterior, se considera relevante describir en profundidad y conocer el comportamiento de esta enfermedad en una población de niños colombianos residente en un municipio endémico de nuestro país para ayudar a optimizar el diagnóstico y ofrecer mejores alternativas en el manejo de la enfermedad.

3 MARCO TEÓRICO

3.1 GENERALIDADES

La fiebre del chikungunya es una infección reemergente transmitida por mosquitos del género *Aedes*. La palabra chikungunya significa en dialecto africano makondo "caminar inclinado" debido a los dolores articulares producidos por la enfermedad (12). La enfermedad fue reportada inicialmente en Tanzania en 1952 y encontrada posteriormente en regiones tropicales y subtropicales de África (Uganda y región del Sahara) y Asia. Desde el año 2004 comenzó una rápida expansión hasta llegar al Caribe en 2013. En Colombia ingresó en el segundo semestre de 2014 y los primeros casos fueron detectados en la región de Bolívar (12,13).

El Chikungunya (CHIKV) es un alfavirus de la familia Togaviridae. El género alfavirus consta de 29 especies diferentes, 6 de las cuales afectan a seres humanos y causan enfermedades que involucran las articulaciones: virus de Chikungunya (global), virus O'nyong'nyong (África Central), virus del río Ross y virus Barmah Forest (Australia y el Pacífico), virus Sindbis (global) y virus Mayaro (Guayana Francesa) (10).

Los humanos son reservorios transitorios de la enfermedad, pero en los períodos epidémicos son la principal fuente de infección; fuera de estos períodos, los monos, roedores y aves constituyen el reservorio del virus que mantiene la circulación del virus en áreas selváticas. Los mosquitos del género *Aedes* son los principales responsables de la transmisión de la enfermedad, *Aedes furcifer-taylori*, *africanus*, *luteocephalus* y *neoafricanus* son responsables del ciclo enzoótico de CHIKV, donde los primates no humanos constituyen el principal reservorio. Por otro lado, *A. aegypti* y *A. albopictus* constituyen los vectores de la enfermedad que se encuentran frecuentemente en áreas urbanas. Estas

especies requieren cantidades muy pequeñas de agua para poner sus huevos y se encuentran adaptadas para sobrevivir entornos urbanos humanos (10,12).

Las manifestaciones de la fiebre por chikungunya pueden ser inespecíficas y hasta un 15% de las infecciones pueden ser asintomáticas, una diferencia relevante con la infección por el virus del Dengue donde el 80% de estas pueden presentarse en ausencia de síntomas. Dentro de los principales signos y síntomas descritos se encuentran: fiebre, rash, mialgias, cefalea, artralgias y artritis, los cuales se presentan con mayor frecuencia en la población adulta (13).

El diagnóstico se realiza teniendo en cuenta la clínica, nexo epidemiológico y hallazgos de laboratorio; sin embargo, el acceso a los resultados de las pruebas diagnósticas ocurre de forma tardía lo que limita el diagnóstico definitivo, por lo que en la mayoría de las veces tenemos diagnósticos sospechosos o probables(12).

3.2 *EPIDEMIOLOGÍA*

El primer caso de chikungunya fue descrito en 1952 en Tanganyika, una colonia británica en la ciudad de Tanzania; dos años después iniciaron los reportes de brotes en otras ciudades africanas como Angola, Nigeria, República del Congo, Senegal, Uganda y Kenia. El primer brote fuera de África se reportó en Bangkok, con posterior identificación en otras ciudades de Asia como Filipinas, Tailandia, Singapur, Sri Lanka, Camboya, India, Malasia y Vietnam. En el 2004 se presentaron dos brotes importantes uno en Kenia y otro en La Reunión, una isla francesa ubicada en el Océano Indico. En el 2007 se reportó el primer caso en Italia con diseminación de casos en el resto de Europa (10,14,15). En 2013 el virus se identificó en el continente americano, se extendió por el Caribe y en 2014 se presentaron

los primeros casos en Brasil y en Colombia (corregimiento de San Joaquín Mahates, Bolívar). El brote de chikungunya más reciente se registró en Mombasa, Kenia, en febrero de 2018 (1).

Actualmente el chikungunya ha sido reportado en casi todos los países del mundo excepto en la Antártida, con informes de más de 2.9 millones de casos sospechosos y 296 muertes atribuidas a la infección (15). En regiones de Sur América como Colombia, puede existir la circulación simultánea de CHIKV con otros arbovirus como el virus del Dengue (DENV), el virus Zika (ZIKV) y el virus de la fiebre amarilla (VFA) (1).

En Colombia, la infección por el virus del Chikungunya es de notificación obligatoria y según la información del SIVIGILA entre el periodo comprendido entre 2014 y 2018 se notificaron 488.996 casos, con una incidencia a nivel nacional es de 2 casos por cada 100.000 habitantes en riesgo. De acuerdo con la información en el boletín epidemiológico de la semana 52 diciembre de 2019 se notificaron 535 casos, 85,2% de ellos confirmados por clínica y 9 % casos confirmados por laboratorio. Las entidades territoriales que registran las incidencias más altas son Putumayo (35 casos por cada 100 000 habitantes) y Amazonas (27 casos por cada 100 000 habitantes) (7).

La población pediátrica representa un grupo importante para la infección por CHIKV, especialmente los menores de 1 año quienes tienen mayor riesgo de complicaciones. En Colombia el año 2014, durante el inicio la epidemia, el número de casos reportado en menores de un año fue 17.1% (16), una tasa superior al compararlas con una cohorte de niños en Barbados durante el mismo período de tiempo, quienes reportaron 11.4% de casos sospechosos en menores de 5 años(8). En los últimos años se ha

evidenciado un menor reporte de casos de chikungunya para todos los grupos etáreos, incluida la población pediátrica, hasta diciembre de 2019 se reportaron 4.9 % casos en menores de 5 años (7).

3.3 VIRUS Y CICLO VIRAL

El virus Chikungunya es un virus ARN de cadena positiva envuelto en una membrana lipídica, que mide aproximadamente 70 nm de diámetro. Está compuesto por 2 glicoproteínas de envoltura denominadas E1, E2, dos péptidos accesorios pequeños E3 y 6k y un complejo riboproteico conformado por la proteína de la cápside (C) y el genoma viral, que codifica para un polipéptido único que contiene las proteínas estructurales que harán parte de la partícula viral y las proteínas no estructurales, las cuales intervienen durante los procesos de ensamblaje y replicación del RNA genómico (12,17). El genoma de CHIKV se organiza de la siguiente manera desde su extremo 5'cap-nsP1-nsP2-nsP3-nsP4- (región de unión) -C-E3-E2-6k-E1-poliA-3', con una longitud de 11.805 nucleótidos (Figura 1)(12). El genoma contiene dos marcos de lectura abiertos (ORF). Las proteínas estructurales y no estructurales, contribuyen a la propagación de nuevos viriones (18-20).

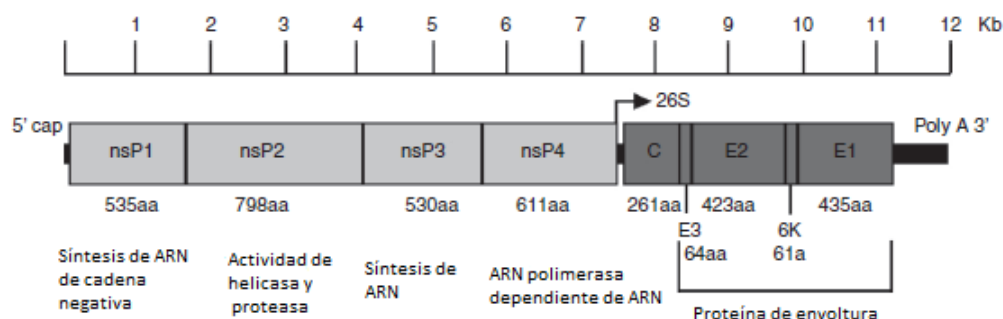


Figura 1. Organización del genoma del virus Chikungunya. Tomada de Chikungunya virus: A general overview. Medicina Universitaria. 2015 (12)

Proteínas estructurales

Las proteínas de envoltura E1 y E2 son las responsables de la formación de las espículas de glicoproteínas en la superficie de la partícula viral que facilitan la unión de la partícula viral a las células hospedera. La superficie del CHIKV consta de 80 puntas triméricas compuestas por heterodímeros de las glicoproteínas de envoltura (E1 y E2) en la bicapa lipídica. La proteína 6K consta de 61 aminoácidos, es hidrofóbica y esencial para el ensamblaje de las partículas virales, la cual actúa como secuencia señal para el procesamiento de la proteína E1. Se ha descrito que esta proteína es parte de un canal iónico selectivo de cationes que tiene el potencial de afectar la permeabilidad de la membrana. La proteína E3 es importante para dirigir las proteínas estructurales al retículo endoplásmico (ER) para un ensamblaje adecuado y la formación de picos mediante sus interacciones afines con la glicoproteína E2. La proteína de la cápside tiene una longitud de 261 aminoácidos (30 kDa), expresada como parte de la poliproteína estructural, que tiene dominio autoproteasa conservado en el extremo C-terminal que ayuda a liberarse de la cadena de polipéptidos después de la síntesis de proteínas estructurales (17,19).

Proteínas no estructurales

La nsP1 está involucrada en el capping del ARNm viral a través de sus actividades enzimáticas guanina-7-metiltransferasa y guanililtransferasa. La proteína nsP2 tiene otras funciones enzimáticas que incluyen RNA helicasa, nucleósido trifosfatasa y actividad trifosfatasa 5'dependiente de ARN que se localizan en el extremo N de la proteína. La proteína nsP3 actúa como parte de la unidad replicasa y una proteína accesoria involucrada en la síntesis de ARN y, finalmente nsP4 actúa como ARN polimerasa dependiente de ARN (17).

Replicación

El CHIKV al igual que otros alphavirus ingresa a las células diana por endocitosis. Se han descrito receptores para el virus como DC-SIGN, L-SIGN, heparán sulfato, laminina e integrinas, sin embargo, hasta el momento no se han identificado sus funciones específicas (12). Una vez el virus entra en contacto con el ambiente ácido de la célula huésped ocurre un cambio conformacional en la envoltura viral que exponen la proteína E1, lo cual resulta en la fusión de la envoltura viral y la membrana endosómica de la célula huésped, esto permite la liberación del genoma viral. El ARN viral se traduce en una poliproteína que se escinde generando precursores nsP1-nsP4. Estas proteínas se ensamblan para formar el complejo de replicación viral, que sintetiza un intermedio de ARN de cadena negativa de longitud completa. Esto sirve como plantilla para la síntesis de ARN subgenómicos (26S) y genómicos (49S) (12,20).

El ARN subgenómico se traduce para dar la poliproteína C - pE2 - 6K - TF - E1, el cual se procesa mediante enzimas como las serin proteasas para liberar la cápside en el citoplasma. La proteína pE2 se divide en E2 y E3. Las glicoproteínas E1 y E2 se asocian al complejo de Golgi y se transportan a la membrana plasmática de la célula huésped, donde se incorporan a la superficie del virión como picos triméricos. La proteína de la cápside se asocia en el citoplasma, formando la nucleocápside icosaédrica que contiene el ARN genómico 49S. Finalmente, los viriones maduros se ensamblan en la membrana plasmática y salen fuera de la célula huésped infectada adquiriendo una bicapa de membrana de la membrana plasmática de la célula huésped (19,20).

Ciclo viral

El Chikungunya se transmite por la inoculación del virus a través de la picadura de un mosquito hembra infectado, sin embargo, existe un pequeño porcentaje que ocurre en ausencia de vector. La transmisión vertical se ha descrito en el 15% de los casos, con 50% de riesgo durante el periodo intraparto (21,22). Otros tipos de transmisión como por lactancia materna aún no está clara y los Centros de Control de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos (CDC por sus siglas en inglés) hasta la fecha no ha reportado casos (23). La transmisión por transfusiones sanguíneas no se ha documentado a pesar de análisis de sangre donada con presencia de viremia (24).

El virus se replica en el interior del mosquito aproximadamente 48 horas antes de ser transmitido. Las primeras células que tienen contacto con el virus son los fibroblastos, macrófagos dérmicos y células endoteliales donde se inicia la replicación viral y se disemina a los ganglios linfáticos, sistema linfático, sangre y finalmente llega a los órganos y tejidos, incluyendo hígado, músculos, articulaciones y cerebro. Esto es lo que se denomina fase viremica, en la cual la replicación de CHIKV en tejidos periféricos da como resultado cargas virales en suero notablemente altas ($> 10^9$ partículas de virus/ml) que permiten fácilmente la transmisión a los mosquitos. La viremia normalmente se elimina dentro de 2 a 10 días después de la infección (10,19).

3.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A partir de la picadura del mosquito y la inoculación del virus se inicia un periodo de incubación de duración entre 2 a 10 días(14), durante el cual el virus se replica y se desarrolla la infección. Esta puede ser asintomática en el 16 a 27% de adultos y entre el 35 - 40% de neonatos y lactantes(2,10). La infección puede manifestarse de forma aguda, subaguda o crónica(10).

La enfermedad aguda se caracteriza por inicio de fiebre súbita, con temperaturas hasta 39°C (92% de los casos), asociada a poliartralgias, mialgias, malestar general y rash maculopapular (8). La fiebre inicia entre 2 a 4 días después y desaparece en un periodo de 2 hasta 10 días (10). Las artralgias suelen ser simétricas y bilaterales, en el 78 al 87% de los casos, afectando principalmente tobillos, rodillas, manos, muñecas y pies. Estas pueden ir acompañadas de edema periarticular en el 45% de los casos, especialmente en los tobillos. El dolor articular puede ser incapacitante y muchos pacientes necesitan reposo en cama. Las mialgias y la cefalea se presentan en un 72 y 63% de los casos (1, 3, 8). Las manifestaciones cutáneas se presentan aproximadamente en 50% de los casos, mostrándose como rash maculopapular principalmente en tronco y extremidades superiores y en algunas ocasiones extendiéndose a palmas, plantas y cara, suele aparecer 2 a 5 días posterior al inicio de la fiebre (1,10).

Hasta el 47% de las personas pueden experimentar síntomas digestivos, como diarrea, vómitos, náuseas o dolor abdominal (14). Los signos y síntomas agudos desaparecen entre 10 a 14 días, generalmente no representan una amenaza para la vida y se autolimitan; sin embargo, existen algunos que pueden requerir mayor atención y un manejo específico. Algunas de las manifestaciones atípicas reportadas en la literatura son la insuficiencia cardíaca, arritmias, miocarditis o pericarditis, angina de pecho, infarto agudo de miocardio y muerte súbita. Dentro de las complicaciones neurológicas se puede presentar encefalitis, convulsiones, meningoencefalitis, síndrome de Guillain-Barré (después de la fase aguda de la infección), neuropatía, mielitis, déficit neurológico, mieloneuropatía y parálisis flácida aguda. Algunas personas pueden presentar falla renal aguda o exacerbaciones de enfermedad renal preexistente (4); por ejemplo, los hallazgos del estudio desarrollado en Colombia por Mercado y cols, en muestras de casos fatales, en el tejido renal se documentaron alteraciones histopatológicas como nefritis intersticial aguda, seguida de necrosis tubular aguda y nefroesclerosis (25).

Enfermedad subaguda

La enfermedad subaguda se evidencia entre 3 semanas a dos meses de las manifestaciones clínicas iniciales. Un porcentaje de los pacientes puede experimentar recurrencia de los síntomas en especial dolores articulares y artritis, que se presentan frecuentemente en las articulaciones afectadas durante la enfermedad aguda, otras manifestaciones son la bursitis, tenosinovitis y sinovitis con o sin derrames (10). Algunos estudios han reportado que en promedio las manifestaciones clínicas persisten en 50 a 90% de los pacientes después de la segunda o tercera semana. Este porcentaje puede variar según la edad y el género, siendo frecuente en personas mayores de 40 años y mujeres. Otros factores que se han asociado son: la intensidad de las manifestaciones de fase aguda, la falta de descanso durante los primeros días de la enfermedad y la existencia previa de comorbilidades musculoesqueléticas. contribuye a la persistencia de la condición clínica (26).

Otras manifestaciones que pueden presentarse, pero no son frecuentes son alteraciones neurológicas como cefalea, dolor neuropático, trastornos cerebrales, alteraciones neurosensoriales, disestesia y/o parestesia. Síntomas cutáneos como erupciones, alopecia, prurito, fenómeno de Raynaud bilateral han sido descritos (14).

Enfermedad crónica

La enfermedad crónica por chikungunya se caracteriza por la persistencia o recaída del dolor articular. En un 12 -57% de los pacientes, las poliartralgias y/o la poliartritis persiste más de 3 meses, con una resolución aproximadamente en 5 años (10). Se ha descrito que esta fase está asociada con la persistencia de antígenos virales y algunos componentes de la respuesta inmune en las articulaciones como la

presencia de células inflamatorias como macrófagos, monocitos, linfocitos y mediadores pro-inflamatorios específicos, como IL-6, IL-8 y MCP-1 dentro del líquido sinovial (1).

Existen algunos factores de riesgo para artropatía crónica como el antecedente previo de dolor articular o la osteoartritis, así como una asociación positiva entre niveles elevados de anticuerpos IgG específicos para CHIKV y artralgiyas de larga duración(14). Se estima que el 5% de los pacientes con enfermedad crónica pueden sufrir un proceso inflamatorio persistente similar a la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante y la poliartritis indiferenciada (21).

3.4.1 PRESENTACIÓN CLÍNICA EN NIÑOS

La población pediátrica es un grupo en el cual las manifestaciones clínicas pueden ser atípicas. Se ha descrito que hasta el 40% de los pacientes cursan asintomáticos. Las mialgias y la artralgiyas son menos comunes (3,23). En los lactantes se observan manifestaciones dermatológicas como hiperpigmentación hasta en el 42% de pacientes, eritema generalizado y erupción maculopapular entre el 33 y 60% de los casos y lesiones vesiculobulosas hasta en el 48% de casos. Los estudios realizados durante los brotes de chikungunya han demostrado la prevalencia de manifestaciones neurológicas en población pediátrica de 4.7 a 46%, dentro de las principales se encuentran encefalitis, convulsiones y encefalopatía aguda (2). En una revisión sistemática de la literatura donde se evaluaron las manifestaciones neurológicas por infecciones arbovirales en América se encontró que el 56.3% presentaron convulsiones, 41.7% encefalitis, 19.4% meningismo y 8.7% cambios comportamentales. De estos niños el 8.5% desarrollaron secuelas neurológicas y 5.6% tuvieron un desenlace fatal(27). Hay presentaciones menos frecuentes como diarrea, cianosis o manifestaciones hemorrágicas (14).

Los recién nacidos pueden presentar infección congénita. Se estima que la tasa de transmisión vertical de la infección por CHIKV es hasta el 48.5%(4). La principal manifestación clínica es la fiebre (79%), acompañado de otras como hiporexia, episodios de apnea, manifestaciones cutáneas, edema periférico, encefalitis y hemorragias, los signos y síntomas pueden aparecer 3 a 7 días posteriores al nacimiento (1,4).

3.5 *DIAGNÓSTICO*

El chikungunya se diagnostica sobre la base de criterios clínicos, epidemiológicos y la aplicación de pruebas de laboratorio. En zonas endémicas, un cuadro clínico de fiebre aguda asociado a artralgias y/o artritis puede plantear la posibilidad de estar frente a una infección por CHIKV (12).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (28) presentan las definiciones de caso para el diagnóstico de chikungunya.

1. Caso sospechoso: Paciente con fiebre mayor a 38°C y dolor articular severo o artritis de comienzo agudo y rash que no se explican por otras condiciones médicas y en quien se descarta dengue. Residencia en un municipio en donde no se ha confirmado casos de chikungunya por laboratorio.
2. Caso confirmado por clínica: Paciente con fiebre mayor a 38°C y dolor articular severo o artritis de comienzo agudo y rash que no se explica por otras condiciones médicas y en quien se descarta dengue. Residencia en un municipio en donde se haya confirmado la circulación del virus o que limite con municipios donde haya circulación confirmada.
3. Caso confirmado por laboratorio: Paciente con caso sospechoso con cualquiera de las siguientes pruebas específicas positivas para chikungunya.
 - Aislamiento viral: se toma suero en los primeros 8 días del inicio de los síntomas

- Detección de ARN viral por reacción en cadena polimerasa- transcriptasa reversa (RT-PCR) en suero en los primeros 8 días del inicio de los síntomas.
- Detección de anticuerpos IgM en la prueba de ELISA en una sola muestra de suero (obtenida en la fase aguda o convaleciente).
- Aumento de cuatro veces el título de anticuerpos específicos IgM para chikungunya en muestras pareadas con diferencia de 15 días entre la toma de estas.

Existen varias pruebas de laboratorio para confirmar el diagnóstico. Los métodos para el diagnóstico directo incluyen la aplicación de pruebas moleculares como la reacción en cadena polimerasa (PCR) en la cual se busca el ARN de CHIKV, pruebas para la detección antígenos virales o el aislamiento viral. Por otro lado el diagnóstico indirecto integra las pruebas que buscan la presencia de anticuerpos tipo IgM o IgG contra el virus y evalúan la respuesta inmunológica del huésped (1,12). Cada una de estas pruebas ofrecen ventajas y desventajas y se puede emplear una combinación de pruebas para aumentar la confianza en el diagnóstico (29).

El aislamiento viral puede ser realizado por inoculación del suero, plasma, sangre completa o tejido (en los que se sospecha la presencia del virus) en líneas celulares de mosquito o mamíferos, en las que se produce efecto citopático. Para este tipo de prueba, la muestra del paciente debe ser obtenida durante el periodo de viremia (< 8 días) (1,29). Es altamente específica, sin embargo, no es útil para el diagnóstico de rutina por requerir metodologías especializadas que implican alto costo, personal capacitado, además de depender del periodo de viremia, por lo que no se utiliza de rutina y se realiza en estudio epidemiológicos y de vigilancia (29).

Durante el período de viremia, los métodos moleculares como la reacción en cadena polimerasa detectan ARN viral con alta especificidad y en un periodo de tiempo más corto en comparación con el aislamiento viral. Las metodologías más conocidas son la Reacción en cadena polimerasa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) el método de amplificación isotérmica (LAMP-TR) y RT-PCR en tiempo real. Todos estos métodos implican tres pasos básicos: extracción de ARN viral, amplificación - detección y caracterización del producto amplificado (29). Para desarrollar esta prueba, se requiere una muestra de suero del paciente obtenidas dentro de los primeros 7 días del inicio de síntomas (1). Recientemente los nuevos ensayos multiplex permiten diferenciar CHIKV de otros agentes con espectro clínico similar como el Dengue o Zika (1,30)

El diagnóstico serológico se utiliza para la detección de anticuerpos frente al virus, el método más utilizado es el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). Este tipo de prueba es útil para distinguir entre infecciones agudas o convalecientes mediante la detección de anticuerpos IgM o IgG específicos para CHIKV (1). Los anticuerpos IgM se pueden detectar en suero después del quinto día de la infección hasta aproximadamente 3 meses después, mientras que los anticuerpos IgG pueden detectarse por años y proporciona inmunidad antiviral que previene los síntomas clínicos en caso de una segunda infección por CHIKV(31). El diagnóstico serológico se realiza con el fin de identificar anticuerpos IgM específicos contra el virus en la fase aguda de la infección o por el aumento de cuatro veces los títulos de IgG en muestras recolectadas durante la fase aguda y posteriormente en la fase de convaleciente(1,12)

Existen otros métodos para detectar anticuerpos que no se utilizan de rutina en la práctica clínica como la prueba de neutralización por reducción de placa (PRNT), los ensayos de inmunofluorescencia o el de inhibición de la hemaglutinación (1,32)

Otras pruebas de laboratorio que se realizan de forma complementaria y que son útiles para orientar el diagnóstico clínico o excluir otras patologías incluyen el hemograma. Esta prueba es inespecífica, sin embargo, permite identificar hallazgos como variaciones en las variables hematológicas como leucopenia y linfopenia que parecen estar relacionadas a la viremia. Por otro lado, la trombocitopenia a diferencia de lo que se evidencia en la infección por dengue, en la infección por CHIKV es muy rara. Se ha registrado también niveles disminuidos de Calcio (Ca^{+2}) en sangre un aumento de transaminasas, creatinina y creatina-fosfoquinasa (CPK)(1). Los reactantes de fase aguda como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR) pueden estar elevados en aproximadamente tres cuartos de las personas infectadas (31).

3.6 RESPUESTA INMUNE EN LA INFECCIÓN POR CHIKV

Inmunidad innata: Durante la fase aguda de la infección por CHIKV ocurre la activación de las células de inmunidad innata, y la producción de mediadores solubles como los interferones (IFNs) de tipo I, quimiocinas como la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), citocinas como interleucina 6 (IL-6) y factores de crecimiento proinflamatorios (20). La inducción de IFN de tipo I se activa después del reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS) por los receptores de reconocimiento de patrones (RPR). Los principales RPR son los Toll-like (TLR) y los receptores similares al gen c (RIG-I) (19). Las concentraciones de estos mediadores pueden estar relacionados con la carga viral. Otras citocinas presentes son de IL-1RA (antagonista del receptor de IL-1), IL-6, IL-12, CCL2 y CXCL10. La respuesta TH1 es esencial para promover la activación de las células inmunes, pero también puede causar lesiones en los tejidos (33)..

Los estudios con modelos de ratones y primates no humanos han demostrado la replicación del virus en tejido articular, lo cual conduce al reclutamiento de células inflamatorias, principalmente monocitos, macrófagos y células asesinas naturales (NK) (34). Las NK son capaces de responder y eliminar las células infectadas a través de un mecanismo citotóxico dependiente NKG2C/KIR-HLA-I y participan en el reclutamiento de linfocitos T a través de la producción de citocinas TH1 (33).

Inmunidad adaptativa: Las células T CD8⁺ dominan las primeras etapas de la enfermedad, con posterior activación de células T CD4⁺ y linfocitos B para el inicio de la respuesta humoral específica contra CHIKV. Se ha evidenciado el papel de las CD4⁺ en la cronicidad articular y el proceso inflamatorio (19). Los estudios relacionados con el papel de las células T en ratones adultos con deficiencia de células T, demuestran que las células T CD4⁺ específicas de CHIKV, son las responsables en el desarrollo de la inflamación articular sin ningún efecto sobre la replicación y diseminación del virus, lo que sugiere que las células T están involucradas en el proceso inflamatorio (34).

La inmunoglobulina M (IgM) y la inmunoglobulina G (IgG) se detectan en los sueros de pacientes infectados durante las diferentes fases de la enfermedad. Los anticuerpos IgM comienzan a producirse a partir del día 2 de la infección y puede detectarse hasta 4 a 6 meses, mientras los anticuerpos IgG inician su producción entre el 4 a 6 día de la infección y puede estar presente de por vida (35). Estos anticuerpos exhiben una alta actividad neutralizante en la protección contra la infección por CHIKV, principalmente los más potentes se dirigen a los dominios A y B de la glicoproteína E2, y los que se dirigen al dominio B a menudo muestran una amplia neutralización contra múltiples cepas de CHIKV y otros alfavirus relacionados (20).

Se ha demostrado que la enfermedad es más severa en ratones infectados deficientes para la señalización TLR3, con una potencia de neutralización in vitro menor por parte de las inmunoglobulinas.

El papel de las células B también ha explorado en ratones knockout deficientes en células B, donde se ha visto que la viremia persistió durante más de un año, lo que indica un papel directo para las células B y los anticuerpos en la mediación del aclaramiento de CHIKV (34).

3.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de chikungunya se realiza con otros síndromes febriles como la infección por virus influenza, bacterias como *Leptospira sp*, parásitos como *Plasmodium*, pero especialmente en el caso de infecciones por otros arbovirus como Dengue (DENV) y Zika (ZIKV).

Los síntomas generales causados por arbovirus incluyen la fiebre, rash, malestar general, cefalea, náuseas, emesis entre otros por lo cual muchas veces diferenciarlos es difícil. Sin embargo, la OMS/ OPS buscan a diario herramientas que permitan su diferenciación (4).

Se ha descrito que la infección por el virus dengue (DENV) presenta un espectro de manifestaciones que comprenden cefalea, mialgias, vómito, exantema, hasta manifestaciones severas que pueden conducir al paciente a estado de choque, sangrado masivo y compromiso grave de órganos con tasas de mortalidad de aproximadamente 20.000 al año (4).

A diferencia del dengue, en la infección por Zika más del 80% de los pacientes son asintomáticos, con cursos de síntomas más cortos. Se caracteriza por presentar exantema que puede ser pruriginoso comprometiendo palmas y plantas, además presenta conjuntivitis no purulenta y dolor retro orbitario, artralgias y artritis sin llegar a ser incapacitante como en el caso del chikungunya. No genera grandes secuelas excepto cuando la infección se presenta en neonatos donde se puede observar importante compromiso neurológico(4).

Las arbovirosis como el dengue y zika son diagnósticos diferenciales importantes, pero también se han descrito coinfecciones por estos virus en especial por chikungunya y dengue ya que son transmitidos por los mismos vectores y circulan simultáneamente en muchas regiones del mundo(36). Los primeros casos descritos fueron en Tailandia en 1962. Algunos estudios han mostrado estimaciones de prevalencia de coinfección que varían desde 1% hasta 36.4% (37). Un estudio realizado en Nicaragua con muestras de suero de pacientes recolectados por el Ministerio de Salud, mostró que las coinfecciones son relativamente comunes, de 263 pacientes, el 27% se identificó infección por dos o 3 virus(38). Un estudio publicado en 2018 encontró en la frontera colombo-venezolana una prevalencia de coinfección DENV y CHIKV del 7.64% (39), similar a lo observado en otro estudio realizado en Colombia durante la epidemia de Zika entre 2015-2016, en donde analizaron todos los casos de ZIKV informados por Instituto Nacional de Salud. En este estudio se tuvo disponibilidad para analizar 23871 muestras, observando coinfección en 34 casos (0.14%). La coinfección por CHIKV- DENV y ZIKV-CHIKV se presentó en 8.8% y 82.3%, respectivamente. Se observaron 20.6% de casos fatales (36).

3.8 TRATAMIENTO

A pesar que en la infección por chikungunya no existe un tratamiento específico, en el manejo se deben administrar medidas de soporte que mejoren los síntomas. Se recomienda reposo, mantener una hidratación adecuada, manejo de la fiebre y control del dolor articular para lo cual se indica el uso de acetaminofén, AINES u opioides (1).

La sociedad de reumatología brasilera en sus guías para el manejo del chikungunya recomienda para la fase aguda el tratamiento con paracetamol u opioides débiles, sin incluir AINES debido al riesgo de sangrados y mayor alteración plaquetaria si estamos frente a una infección por dengue (40). En la fase

subaguda sugieren el uso de AINES y/o fármacos adyuvantes como anticonvulsivantes o antidepresivos si hay refractariedad a los analgésicos. Se recomienda también el uso de corticoides orales, aunque la evidencia es baja (31). En un estudio realizado en la India que evaluó 120 pacientes con artritis por chikungunya, que recibieron al azar combinaciones de AINES, hidroxicloroquina o prednisolona, se observó que la adición de prednisolona y no hidroxicloroquina, redujo el dolor y mejoró la calidad de vida de los pacientes(40).

Hasta el momento no existe ningún medicamento antiviral aprobado para el tratamiento del chikungunya, sin embargo, se han estudiado algunos medicamentos in-vitro dirigidos a bloquear los pasos de la replicación viral. El primero de ellos es ribavirina, que inhibe la proteína celular inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), tiene efectos inmunomoduladores y se incorpora como nucleósido mutagénico por la ARN polimerasa viral (14), y el segundo es el interferón alfa o beta que estimula a las células a producir y secretar proteínas que envían señales a través del receptor dimérico IFN- α/β provocando la regulación positiva de la transcripción de genes efectores antivirales (14).

Otros medicamentos usados para evitar la replicación viral son la cloroquina e hidroxicloroquina, las cuales afectan la entrada del virus mediada por el endosoma o las etapas tardías de la replicación de los virus envueltos (14). El arbidol constituye un antiviral activo contra los virus de influenza A y B, el VSR y la hepatitis C que actúa al incorporarse en las membranas celulares, inhibiendo la fusión viral y los cambios conformacionales de la glucoproteínas (1,14). Los ligandos de prohibitina, la harringtonina y el silimarin, también han sido utilizados para la infección por chikungunya ya que actúan inhibiendo la replicación viral (1).

En la infección crónica por CHIKV, la OMS en sus guías del 2008 recomienda el uso de hidroxicloroquina o cloroquina durante 4 semanas, cuando la artralgia es refractaria a otros

medicamentos. Las guías brasileras de reumatología recomiendan estos medicamentos con un nivel de evidencia bajo (41). Otro medicamento usado es el metotrexato que muestra una respuesta favorable, algunos estudios reportan una respuesta positiva en el 75% de los casos (42). El uso de sulfasalazina o medicamentos biológicos como el factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés) también se han recomendado en la fase crónica de la enfermedad, sin embargo aun con evidencia limitada (41).

3.9 BIOMARCADORES

El endotelio vascular es un órgano que se activa frente a diversos estímulos, entre ellos la infección. Se ha descrito que eventos como la sepsis bacteriana, el síndrome hemolítico urémico, la malaria y el dengue producen la activación y disfunción del endotelio, lo que lleva a aumentar la permeabilidad vascular, producir trombosis microvascular e inflamación, contribuyendo así a la severidad de la enfermedad. Se han estudiado algunos biomarcadores de daño endotelial que pueden ayudar a evaluar el pronóstico de una enfermedad. En el caso de los arbovirus los principales estudios de evaluación de biomarcadores se han realizado en la infección por dengue(43). Dentro de los marcadores más estudiados se encuentran la Angiopoyetina -2 (Ang-2) y la Trombomodulina (TM). Se ha observado elevación de la Ang-2 y TM en muestra de pacientes con dengue, relacionado con la severidad. Un estudio realizado en niños en Indonesia observó niveles elevados de Ang-2 al ingreso en comparación con los niveles del alta o con controles sanos, lo que permite correlacionarlo como marcador de fuga capilar(44). LA TM es otro marcador de daño endotelial que también ha sido estudiado. Un estudio realizado en Bangkok comparó los niveles de TM en niños infectados con dengue y otras enfermedades febriles. Este estudio demostró concentraciones más altas en pacientes con Síndrome de Shock por dengue (SSD) que en aquellos con dengue hemorrágico y otras enfermedades febriles (45).

4 JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

En los últimos años las infecciones transmitidas por artrópodos diferentes al dengue han aumentado en la población colombiana, permaneciendo en alerta para el control de estas enfermedades. La diferenciación clínica de estas infecciones no es fácil, debido a que presentan signos y síntomas comunes que nos pueden llevar en algunas ocasiones a diagnósticos tardíos, visto con mayor frecuencia en la población pediátrica en donde las manifestaciones clínicas son atípicas o inespecíficas. Además, en todos los lugares de Colombia no se disponen de las herramientas de laboratorio necesarias para un diagnóstico certero lo que dificulta en gran medida la toma de decisiones de tratamiento adecuadas.

En Colombia, existen algunos estudios que buscan realizar una descripción sistemática de la presentación clínica y paraclínica del chikungunya en la población pediátrica, sin embargo, los grupos de estudio son pequeños y no permiten establecer afirmaciones para la caracterización de la enfermedad, establecer asociaciones. Por esta razón, se hace necesario hacer una descripción completa de las características clínicas de chikungunya en niños colombianos, e identificar variables hematológicas y/o biomarcadores útiles para una aproximación diagnóstica en la población pediátrica.

Con este estudio se busca caracterizar y describir la presentación clínica de la infección por el virus del Chikungunya en un grupo de pacientes pediátricos que consultan a un hospital pediátrico en la ciudad de Cali, Valle del Cauca (zona endémica para infecciones por arbovirus) y determinar las herramientas clínicas y pruebas de laboratorio que pueden ser útiles para mejorar los protocolos de atención de paciente con sospecha de chikungunya. Adicionalmente esta investigación permitirá establecer una base para el desarrollo de futuros estudios sobre esta enfermedad, considerada un problema de Salud Pública en nuestra población.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Caracterizar la presentación clínica de la infección confirmada por Chikungunya en una población pediátrica del departamento del Valle del Cauca (Colombia).

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Definir las características clínicas más relevantes en pacientes pediátricos con infección confirmada por Chikungunya atendidos en forma ambulatoria y hospitalizada en la Fundación Clínica Infantil Club Noel.
- Identificar las variables clínicas y de laboratorio que permitan diferenciar la fiebre del chikungunya de otras arbovirosis y puedan servir como herramienta para el diagnóstico de chikungunya.
- Evaluar la existencia de coinfección con otras arbovirosis como el virus del Dengue.
- Identificar y comparar los signos clínicos asociados a la severidad de la enfermedad en los casos confirmados por uno o más arbovirus.
- Evaluar los niveles de biomarcadores serológicos y su asociación con el diagnóstico de arbovirosis.

6 METODOLOGÍA

6.1 TIPO DE DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

Estudio observacional descriptivo, prospectivo.

6.2 POBLACIÓN DE REFERENCIA Y MUESTRA

Pacientes menores de 18 años (1 mes -17 años 11 meses) que consultaron por síndrome febril a la Fundación Clínica Infantil Club Noel de la ciudad de Santiago de Cali, durante el período mayo 2018 – septiembre 2019.

6.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes que consulten por síndrome febril agudo (menor de 7 días calculados a partir del inicio de la fiebre).
- Autorización por parte del menor y del padre o acudiente para que el menor de edad participe en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Evidencia clínica de otro proceso infeccioso que explicara de forma parcial o total la enfermedad actual (por ejemplo, otitis, infección vías urinarias, bacteriemia).
- Menores de 1 mes de edad y mayores de 18 años.

6.4 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES DEL ESTUDIO

Los datos se recolectaron en un formato de evaluación clínica (**Anexo 1**), el cual incluyó información sociodemográfica, signos y síntomas clínicos, signos vitales, pruebas de laboratorio, imágenes diagnósticas y tratamiento.

A continuación, se exponen las variables del estudio.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
Edad	Edad del paciente registrada en la historia clínica en el momento de su hospitalización, en meses.	Tiempo de vida expresado en meses para menores de 2 años y expresado en años en mayores de 2 años	Cualitativa discreta
Fecha de nacimiento	Fecha de nacimiento registrada en la HC	DD/MM/AAAA	Fecha
Género	Sexo del paciente registrado en la historia clínica.	0. Femenino 1. Masculino	Cualitativa nominal
Días de enfermedad	Días desde el inicio de los síntomas hasta la consulta.	< 3 días 3 - < 7 días > 7 días	Cuantitativa discreta
Zona de procedencia	Ubicación geográfica de la residencia	0. Rural 1. Urbana	Cualitativa nominal

Fiebre	Reportada por los padres durante el cuadro actual.	0. No 1. Si	Cualitativa nominal
Fiebre cuantificada durante la valoración médica.	Temperatura de 38.3°C en el momento de la valoración médica.	0. No 1. Si	Cuantitativa nominal
Frecuencia cardíaca	Número de veces que se contrae el corazón durante un minuto. Se evaluará según valores por edad.	0-3 meses 110-160 3-6 meses 100-150 6-12 meses 90-130 1-3 años: 100-125 3-6 años: 80-120 > 6 años: 60-100	Cuantitativa discreta
Frecuencia respiratoria	Número de respiraciones en un minuto. Se evaluará según valores por edad.	< 1 año: 20-50 1-2 años: 20- 40 2-6 años: 20- 30 > 6 años: 12- 20	Cuantitativa discreta
Tensión arterial	Cantidad de presión que se ejerce en las paredes de las arterias al desplazarse la sangre por ellas. Se evaluará hipotensión para la edad.	< 1 año: <70mmHg 1 – 10 años: < 70 + (Edad en años x 2) mmHg > 10 años: < 90 mmHg	Cuantitativa discreta
Dolor articular	Presencia de dolor en una o varias articulaciones.	0. No 1. Si	Cualitativa nominal

Exantema	Presencia de Rash localizado o generalizado	0. No 1. Si	Cualitativa nominal
Cefalea	Presencia de dolor de cabeza antes durante el episodio	0. No 1. Si	Cualitativa nominal
Mialgias	Presencia de dolor muscular	0. No 1. Si	Cualitativa nominal
Edema articular	Inflamación de las articulaciones	0. No 1. Si	Cualitativa nominal
Dolor abdominal subjetivo	Dolor abdominal reportado por los padres en el momento de la consulta	0. No 1. Si	Cualitativa nominal
Dolor abdominal reportado al examen físico	Dolor abdominal encontrado por el médico durante la valoración médica	0. No 1. Si	Cualitativa nominal
Conjuntivitis	Inyección conjuntival y/o secreción conjuntival	0. No 1. Si	Cualitativa nominal
Antecedente de infección por chikungunya reportado por el acudiente.	Padecimiento anteriormente de la enfermedad reportado por tutor legal.	0. No 1. Si	Cualitativa nominal
Leucocitos	Célula incolora de la sangre que se encarga de defender	Expresada en mm ³	Cuantitativa continua

	el organismo de las infecciones.		
Leucocitosis	Elevación de células blancas en sangre	$< 1 \text{ año: } > 17.500/ \text{ mm}^3$ $1 - 2 \text{ años } > 16.500/ \text{ mm}^3$ $2- 6 \text{ años } > 15.500/ \text{ mm}^3$ $6-12 \text{ años } > 13.500/ \text{ mm}^3$ $> 12 \text{ años } > 12.000/ \text{ mm}^3$	Cuantitativa continua
Leucopenia	Disminución de células blancas en sangre	$1\text{m a } 2 \text{ años: } < 6.000$ $2 \text{ a } 6 \text{ años } < 5.000$ $> 6 \text{ años } < 4.500$	Cuantitativa continua
Linfopenia	Disminución de linfocitos, un tipo de glóbulo blanco	$< 6 \text{ meses: } < 3500$ $< 1 \text{ año: } < 3000$ $1 - 5 \text{ años } < 2000$ $> 5 \text{ años } < 1500$	Cuantitativa continua
Hemoglobina	Proteína de la sangre, de color rojo característico, que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos	Número de hemoglobina expresada en mg/dl	Cuantitativa continua
Hematocrito	Porcentaje del volumen de eritrocitos en la sangre total	Expresada en porcentaje	Cuantitativa continua
Plaquetas	Son fragmentos celulares anucleados de 2,5 mm de diámetro, que actúan en el proceso de coagulación.	Expresada en mm ³	Cuantitativa continua

Trombocitopenia	Conteo de plaquetas por debajo de 150.000	0. Si 1. No	Cualitativa nominal
Aspartato aminotransferasa (AST)	Enzima hepática que se eleva con el compromiso del hígado	Expresadas en U/L	Cuantitativa continua
Alanino aminotransferasa (ALT)	Enzimas hepáticas que se eleva con el compromiso del hígado	Expresadas en U/L	Cuantitativa continua
Proteína C reactiva (PCR)	Proteína producida por el hígado en respuesta a la inflamación o infección	Expresada en mg/L	Cuantitativa continua
Ecografía abdominal	Imagen cavidad abdominal para observar alteraciones abdominales	0. Normal 1. Anormal	Cualitativa nominal
Prueba molecular RT-PCR	Se realiza una extracción de ácidos nucleicos (RNA) a partir de la muestra obtenida del paciente durante la fase febril. Posteriormente se realiza una PCR, que mediante el uso de primers específicos	0. Negativo 1. Positivo	Cualitativa nominal

	que reconocen el virus.		
ELISA IgM	Es un micro-Elisa que permite identificar inmunoglobulina IgM específica contra CHIKV en el suero del paciente.	0. Negativo 1. Positivo	Cualitativa nominal
Tratamiento	Medicamento que recibió el paciente como tratamiento para el episodio de chikungunya	1. Solución Salina 0.9% 2. Lactato de Ringer 3. DAD en SSN 4. Acetaminofén 5. Dipirona 6. Antibióticos 7. Otros	Cualitativa nominal
Tipo de manejo	Manejo al cual se direcciona el paciente después de la consulta.	0. Ambulatorio 1. Hospitalizado	Cuantitativa discreta.
Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP)	Requerimiento de monitorización en la UCIP	0. No 1. Si	Cualitativa nominal
Biomarcadores	Medición de niveles de Angiopoyetina-2, trombomodulina, C4 y ST2	Expresadas en ng/ml y ug/ml	Cuantitativa continua

6.5 TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

A continuación, se describen los procedimientos utilizados en el estudio para la recolección de la información:

1. Pacientes con síndrome febril que consultaron a la Fundación Clínica Infantil Club Noel de la ciudad de Santiago de Cali, en el período comprendido entre mayo de 2018 hasta septiembre de 2019 y que cumplían los criterios clínicos para el ingreso al estudio.

2. Se realizó la inclusión de niños mayores de 1 mes y menores de 18 años al estudio, atendidos en los servicios de urgencias, hospitalización y la Unidad de Cuidados Intensivos (UCIP).

3. Autorización y firma del consentimiento informado por parte del padre o acudiente a cargo del menor de edad. Adicionalmente, si el niño era mayor de 6 años y sabía escribir su nombre fue valorado por el psiquiatra de la institución, y firmó el documento de Asentimiento informado en el lugar correspondiente denominada “Firma del Voluntario”. Si el niño no sabía escribir o era menor de 7 años se tomó la huella digital (**Anexo 2 y 3**)

4. Los niños mayores de 7 años con capacidad de decisión debieron recibir valoración por psicología para ingresar al estudio.

5. Se diligenció el formato de evaluación clínica de individuos febriles (**Anexo 1**) elaborado por el grupo de virología de la Universidad El Bosque en donde se tomaron datos demográficos, fecha y hora de inicio de la fiebre, fecha y hora de inicio de los síntomas, presencia de síntomas, hallazgos clínicos, paraclínicos, tratamiento administrado a los pacientes y estancia hospitalaria.

6. Se tomó una muestra de sangre en el momento de ingreso al estudio (fase febril) y en un porcentaje de pacientes se obtuvo una o más muestras de seguimiento, se procedió a centrifugarlas, sepáralas en alícuotas y almacenarlas a -20°C hasta remitirlas congeladas al laboratorio de Virología de la Universidad El Bosque.
7. Se integró esta información con el diagnóstico clínico para la definición de caso de chikungunya.
8. Clasificación clínica de los casos de chikungunya de acuerdo con los criterios definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (28).
9. Se realizaron pruebas de reacción en cadena polimerasa para dengue, zika y chikungunya (RT-PCR), ELISA IgM e IgG para dengue y chikungunya, prueba de detección rápida y ELISA NS1 para dengue
10. Se definieron como casos a aquellos pacientes que tenían clasificación clínica según OMS y que tuvieran una confirmación por pruebas de laboratorio aplicadas en el estudio para la definición de caso de Chikungunya (RT-PCR CHIKV Positivo o IgM CHIKV Positivo), coinfección dengue-chikungunya o síndrome febril indiferenciado.

7 ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

La información fue almacenada en una base de datos electrónica (Microsoft Excel 2016, Microsoft Corp®) y verificada mediante doble digitación comparativa. Se realizó un análisis estadístico utilizando Data Analysis and Statistical Software 12.1 (STATA®). Se evaluó la distribución de las variables continuas y se reportó la media y desviación estándar o mediana y rango intercuartiles. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes. Se realizó la prueba de chi cuadrado para evaluar la asociación entre variables categóricas, y se reportó el valor de p de Pearson o del test exacto de Fisher. Así mismo, se evaluó la asociación de las variables continuas mediante la prueba de Kruskal Wallis. Se determinó un valor de $p < 0.005$ como estadísticamente significativo.

8 ASPECTOS ÉTICOS

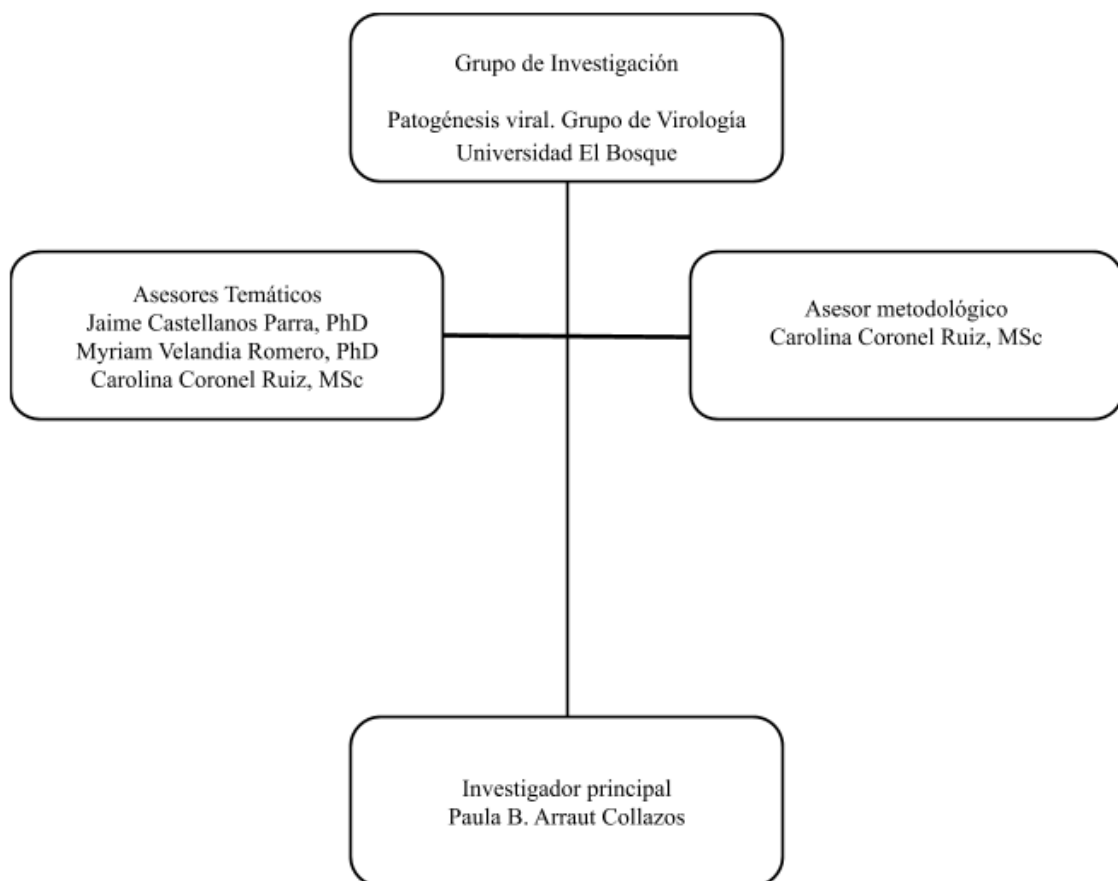
El estudio se realizó conforme a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos comprendidos en la Declaración de Helsinki y el informe de Belmont. Teniendo en cuenta el artículo 11 de la resolución 8430 del año 1993 del Ministerio de Salud, el cual corresponde a una investigación con riesgo mínimo. La recolección de información del estudio incluyó la toma de variables relacionadas con signos, síntomas, y hallazgos clínicos evidenciados durante la valoración clínica del paciente, hallazgos en las pruebas de imágenes (radiografía tórax, ecografía abdominal, tomografía axial computarizada (TAC)), y los reportes de laboratorio obtenidos de la muestra de sangre.

Según lo estipulado en el artículo 16 de la misma resolución, se realizó el proceso de explicación del estudio, aclaración de inquietudes del paciente y/o tutor y la firma de los documentos de consentimiento informado y asentimiento informado. El estudio se desarrolló con la aprobación del Comité de Ética de Investigaciones de la Universidad El Bosque (Acta No. 012-2016) (**Anexo 4**). Se garantizó la confidencialidad de la información clínica y los datos personales de los pacientes mediante la asignación de un código para el análisis de la información y la definición del diagnóstico.

9 CRONOGRAMA

	Junio - 19	Julio -19	Agosto -19	Sept -19	Oct - 19	Nov - 19	Dic -19	Enero - 20	Feb - 20	Marzo -20	Abril - 20	Mayo -20	Junio - 20	Julio -20
Actividad														
Selección de tema														
Revisión bibliográfica														
Planteamiento del problema														
Anteproyecto														
Recolección de la información														
Revisión de historias clínicas														
Análisis de la información														
Elaboración del informe														
Entrega del informe														

10 ORGANIGRAMA



11 PRESUPUESTO

Rubros	Valor unidad	Valor total
A. Recursos Técnicos		\$32.300.000
Computador*	\$2.000.000	
Internet*	\$300.000	
Servicios técnicos		30.000.000
B. Gastos de transporte*		\$400.000
Transporte	\$400.000	
C. Materiales y reactivos		\$292.760.000
D. Equipos propios		\$12.700.000
E. Personal		\$269.268.509
F. Salidas de Campo		\$7.000.000
TOTAL		\$614.428.509

**Gastos financiados con recursos propios del investigador.
Otros recursos incluidos en el proyecto avalado por Colciencias*

12 RESULTADOS

Confirmación de casos

Se realizaron las pruebas diagnósticas disponibles a los 320 pacientes reclutados. A partir de los resultados obtenidos en las pruebas serológicas y moleculares, se establecieron tres grupos de diagnóstico: dos grupos correspondientes a infecciones por arbovirus: infección por chikungunya (CHIKV), y coinfección dengue - chikungunya (DENV-CHIKV), y las muestras con resultado negativo en las pruebas aplicadas se consideraron dentro del grupo de síndrome febril indiferenciado (SFI). Al comparar los grupos, la prueba de ELISA IgM DENV fue positiva en 22 (17%) pacientes del grupo de DENV-CHIKV y en ningún caso para los grupos de CHIKV y SFI. De las pruebas positivas para ELISA IgM CHIKV, 25 (65.8%) correspondieron al grupo de CHIKV, 13 (34.2%) al grupo DENV-CHIKV y 0 (0%) para el SFI. Respecto a la RT-PCR CHIKV fue positiva en 124 (86.7%), 117 (95.1%) y 0 (0%) para el grupo CHIKV; DENV-CHIKV y SFI, respectivamente. En total se identificaron 266 (83.1%) casos con arbovirosis, de los cuales 143(44.6%) tenían infección por chikungunya, 123 (38.4%) casos tenían coinfección DENV-CHIKV y 54 casos eran SFI. Se puede evidenciar que las pruebas de ELISA y RT-PCR para dengue y chikungunya permiten diferenciar estas infecciones de otros síndromes febriles con significancia estadística $p<0.001$. Los resultados de las pruebas se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Resultados de serologías y pruebas moleculares

Pruebas	Resultado	Total (n=320)	CHIKV (n=143)	DENV- CHIKV (n=123)	SFI (n=54)	<i>p</i> (Tres Dx)	<i>p</i> CHIKV y coinfección
Pruebas CHIKV							
ELISA IgM CHIKV	Negativo	251 (100%)	90(35.9%)	108(43.0%)	53 (21.1%)	<0.001t	0.019t
	Positivo	38 (100%)	25 (65.8%)	13(34.2%)	0 (0%)		
RT-PCR CHIKV	Negativo	79 (100%)	19 (24.0%)	6 (7.6%)	54 (68.4%)	<0.001t	0.022t
	Positivo	241 (100%)	124 (86.7%)	117 (95.1%)	0 (0%)		
Pruebas DENV							
PDR IgM DENV	Negativo	297 (100%)	137 (46.1%)	108 (36.4%)	52 (17.5%)	0.030i	0.016t
	Positivo	23 (100%)	6(26.1%)	15 (65.2%)	2 (8.7%)		
PDR IgG DENV	Negativo	294 (100%)	138 (46.9%)	102 (34.7%)	54 (0%)	<0.001i	<0.001t
	Positivo	25 (100%)	5 (19.2%)	21 (80.8%)	0 (0%)		
PDR NS1 DENV	Negativo	310 (100%)	142 (45.8%)	114 (36.8%)	54 (0%)	<0.001i	0.001i
	Positivo	9 (100%)	0 (0%)	9 (100%)	0 (0%)		
ELISA IgG de Captura	Negativo	298 (100%)	143 (48.0%)	101 (33.9%)	54 (18.1%)	<0.001i	<0.001t
	Positivo	22 (100%)	0 (0%)	22 (100%)	0 (0%)		
ELISA NS1	Negativo	119 (89.4%)	11 (9.2%)	104 (87.4%)	4 (3.4%)	0.750i	0.608i
	Positivo	14 (100%)	0 (0%)	14 (100%)	0 (0%)		
ELISA IgM DENV	Negativo	298 (100%)	143 (48.0%)	101 (33.9%)	54 (18.1%)	<0.001t	<0.001t
	Positivo	22 (100%)	0 (0%)	22 (100%)	0 (0%)		
RT-PCR DENV	Negativo	213 (100%)	143 (67.1%)	16 (7.5%)	54 (25.4%)	<0.001t	<0.001t
	Positivo	107 (100%)	0 (0%)	107 (100%)	0 (0%)		

ELISA IgM CHIKV se realizó en 289 muestras. i Diferencia calculada mediante prueba de Fisher. t Diferencia calculada mediante prueba de Pearson.

Descripción de grupos

Durante el periodo de estudio, mayo de 2018 a septiembre de 2019, se incluyeron 320 pacientes que consultaron a la Fundación Clínica Infantil Club Noel con síndrome febril y cumplían con los criterios de inclusión. La mediana de edad de la población fue 2 años (RI: 9.6 meses - 6 años). En el grupo de CHIKV se observó una mediana de edad de 1 año (RI: 11 meses-5 años), menor que la edad de los niños con diagnóstico de coinfección DENV – CHIKV y SFI (síndrome febril indiferenciado), 2 años (RI: 10 meses - 8 años) y 1,5 años (RI:6.9 meses - 2 años), respectivamente.

El análisis de la edad por los grupos etarios definidos en la población pediátrica evidenció que el 49.6% de los pacientes que consultaron correspondían al grupo de lactantes (1 mes a 23 meses), seguidos de la población escolar (5 años y 11 años, 11 meses) en el 24.1%. Por los grupos de estudio, se observó que la mayor población correspondía a los menores de 23 meses para los 3 grupos en 48.4%, 34.5% y 16.9% , respectivamente.

El 54% de los pacientes incluidos en el estudio fueron de género masculino. La distribución por casos mostró también un predominio del género masculino con 48% (n=83) en el grupo de CKIKV al compararlo con el SFI donde el predominio fue el género femenino. El 88% (n=127) de los pacientes con diagnóstico de CHIKV provenían de áreas urbanas. No se observaron diferencias de acuerdo con el régimen de afiliación al sistema de salud.

El 61% de pacientes (n=195) se encontraba entre el 3 y <7 días de enfermedad (calculo tomando como referencia día inicio de síntomas - día de consulta a la institución). Los pacientes con diagnóstico de DENV-CHIKV consultaron más en los primeros 3 días, mientras que los niños con diagnóstico de CHIKV consultaron entre el 3 y 7 día de síntomas. De los 320 pacientes, 314 tenían registro de tipo de manejo; 135 recibieron manejo ambulatorio y 179 manejo intrahospitalario. La mediana de los días de estancia hospitalaria de los tres grupos de diagnóstico analizados fue 2 días (RIC 1-3 días), en el grupo de CHIKV fue de 2 días (RIC 1-3 días) y en las coinfecciones fue de 2 días (RIC 1-4 días). Los datos sociodemográficos de la población de estudio se presentan en la tabla 2.

Tabla 2. Características sociodemográficas de la población de estudio

Variables	CHIKV	DENV-CHIKV	SFI	<i>p</i>
	N=320	n=143	n=123	n=54
Edad mediana (RI)	2 años (9.6 meses - 6 años)	1 año (11 meses - 5 años)	2 años (10 meses - 8 años)	1.5 años (6.9 meses - 2 años)
Edad categorizada n (%)				
Lactante (1 mes de vida a 23 meses)	159 (49.6%)	77 (48.43%)	55 (34.58%)	27 (16.98%)
Preescolar (2 años - 4 años y 11 meses)	63(19.7%)	26 (41.97%)	20(31.75%)	17 (26.98%)
Escolar (5 años - 11 años y 11 meses)	77 (24.1%)	34 (44.16%)	35 (45.45%)	8 (10.39%)
Adolescente (12 años y 17 años y 11 meses)	21 (6.6%)	6(28.57%)	13 (61.90%)	2 (9.52%)
Género n (%)				
Femenino	147 (45.9%)	60 (40.8%)	54 (36.7%)	33 (22.4%)
Masculino	147 (45.9%)	83 (48.0%)	69 (39.9%)	21 (12.1%)
Días de enfermedad+				
<3 días	98 (30.6%)	42 (42.9%)	42 (42.9%)	14 (14.3%)
3 - < 7días	195 (61.0%)	88 (45.1%)	71 (36.4%)	36 (18.5%)
> 7 días	22 (6.9%)	12 (54.6%)	8 (36.4%)	2 (9.1%)
No reporta	5 (1.6%)	1 (20.0%)	2(40.0%)	2 (40.0%)
Localización vivienda				
Rural	24 (7.7%)	12 (50.0%)	9 (37.5%)	3 (12.5%)
Urbana	289 (92.3%)	127 (43.9%)	114 (39.4%)	48 (16.6%)
Departamento				
Amazonas	1 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
Cauca	17 (5.3%)	7 (41.2%)	9 (52.9%)	1 (5.9%)
Nariño	3 (0.9%)	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Norte de Santander	1 (0.3%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
Valle del Cauca	298 (93.1%)	133 (44.6%)	112 (37.6%)	53 (17.8%)
Régimen de afiliación				
Subsidiado	159 (50.2%)	49 (30.8%)	81 (50.9%)	29 (18.2%)
Contributivo	149 (47.0%)	58 (38.9%)	66 (44.3%)	25 (16.8%)
Particular	9 (2.8%)	2 (22.2%)	7 (77.8%)	0 (0%)

+Calculado desde inicio de síntomas. ‡ Diferencias calculadas mediante prueba de Kruskal Wallis. † Diferencias calculadas mediante prueba de Fisher. ‡ Diferencias calculadas mediante prueba de Pearson

Manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio

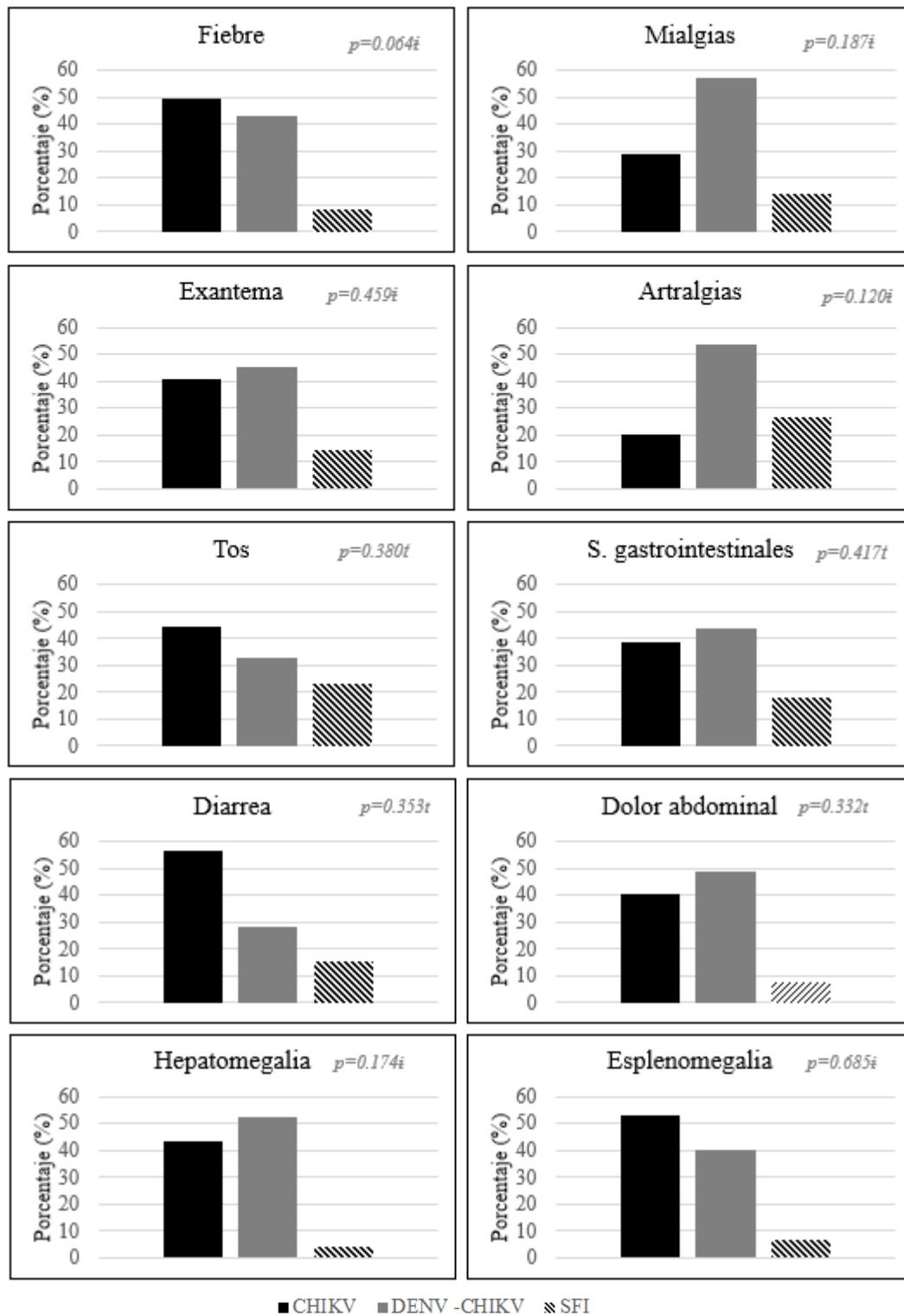
Se analizaron los signos y síntomas identificados en los pacientes de acuerdo con los tres grupos de diagnóstico (Figura 1). Del total de niños incluidos, el grupo con diagnóstico de arbovirosis presentó con más frecuencia fiebre el día la ingreso que los pacientes con SFI. El grupo de CHIKV y coinfección presentaron fiebre 49.3% y 42.7% respectivamente, mientras que en el grupo de SFI solo el 8% presentó esta manifestación ($p=0.064$). La presencia de mialgias, artralgias y exantema se presentó con más frecuencia en los pacientes con coinfección dengue – chikungunya, en 57%, 53% y 45%

respectivamente, comparado con los otros grupos. Las artralgias son una manifestación frecuente de la infección por Chikungunya, este caso se observó un mayor porcentaje en el grupo de coinfección respecto a los grupos de SFI y CHIKV con 53.3%, 26.7% y 20% respectivamente ($p=0.120$).

Respecto a los síntomas gastrointestinales como diarrea, dolor abdominal, vómito o náuseas, en general se evidenció con más frecuencia en los pacientes con coinfección CHIKV- DENV, seguido por los pacientes con CHIKV, en 44% y 39% respectivamente. La diarrea se observó más en los pacientes con chikungunya que en los grupos de coinfección y SFI, 56,3%, 28,1% y 15,6%, respectivamente. A pesar de estos hallazgos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de diagnóstico ($p= 0.353$).

Este estudio evidenció hepatomegalia en un bajo porcentaje de los niños evaluados 6.9% de los pacientes con CHIKV y 9.8% en los DENV- CHIKV. Sin embargo, al analizar esta variable entre los grupos de estudio, es un signo clínico que debe tenerse en cuenta ante la sospecha de arbovirosis, ya que la frecuencia en el grupo de SFI es muy baja, 43.5%, 52.2% y 4.4% ($p=0.174$). Un porcentaje significativo de la población analizada presentó síntomas respiratorios, hallazgo que no está frecuentemente descrito en pacientes con arbovirosis. Al comparar los tres grupos de estudio, la tos se presentó con más frecuencia en la infección por chikungunya y la coinfección con dengue que en el grupo de fiebre indiferenciada, 44.3%, 32.8% y 23%, respectivamente ($p=0.380$).

Figura 1. Signos y síntomas identificados en la valoración clínica de acuerdo con el diagnóstico



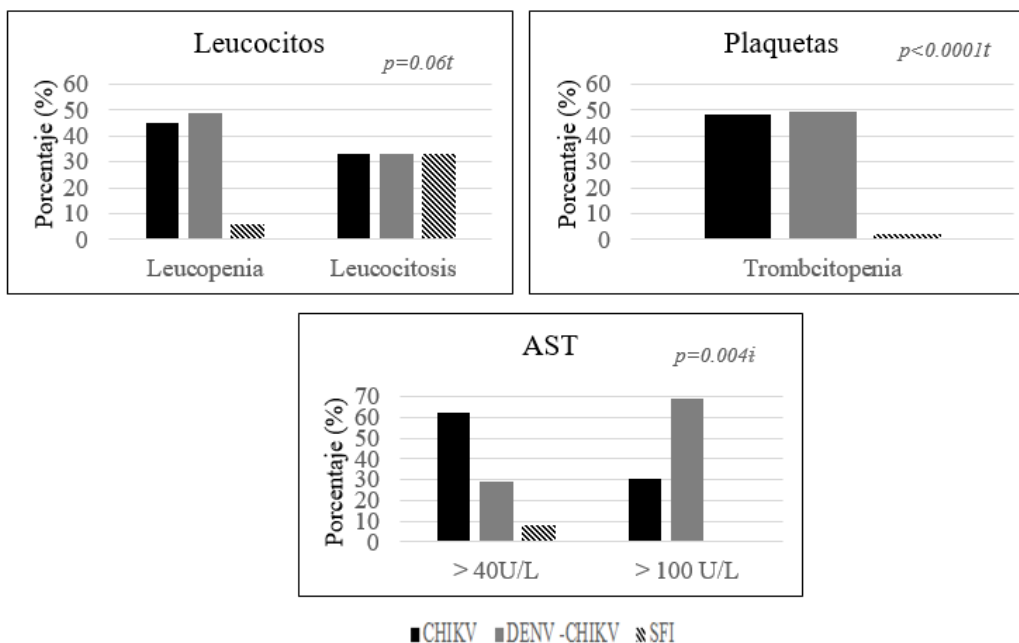
Los porcentajes corresponden a la presencia de signos durante la valoración clínica inicial y seguimiento del estudio. *i* Diferencia calculada mediante prueba de Fisher. *t* Diferencia calculada mediante prueba de Pearson

Sumado a las características clínicas encontradas, se analizaron los hallazgos paraclínicos, los cuales se presentan en la figura 2. Se observó una disminución en el recuento de leucocitos en los casos de chikungunya y coinfección en comparación con los casos de SFI siendo estadísticamente significativos ($p=0.006$). Sin embargo, estos valores no permitieron diferenciar entre la infección por CHIKV y el tener una coinfección con DENV-CHIKV ($p= 0.624$). La presencia de trombocitopenia (Plaquetas $<150.000/\text{mm}^3$) se identificó con mayor frecuencia en los pacientes con arbovirosis con una $p<0.001$ respecto a los pacientes con SFI.

Respecto a los valores hematológicos, la mediana de recuento de plaquetas entre los grupos de CHIKV, coinfección DENV-CHIKV y SFI fue $257 \times 10^3/\text{mm}^3$, $225 \times 10^3/\text{mm}^3$ y $301 \times 10^3/\text{mm}^3$, respectivamente, con un valor de $p=0.0180$. No se observaron diferencias estadísticamente significativas al evaluar esta variable en el grupo de CHIKV y coinfección DENV-CHIKV ($p= 0.202$) (Tabla 3).

El análisis de las enzimas hepáticas reveló que 74 pacientes (23%) tenían niveles de aspartato aminotransferasa (AST) por encima del límite de referencia (media: 133 U/L, VR: 0-40 U/L). Al realizar la comparación por grupos de estudio, se determinaron valores mayores de 40U/L y 100U/L. Se encontraron niveles más elevados en los pacientes con chikungunya respecto a los pacientes con coinfección o SFI ($p=0,004$). Sin embargo, valores mayores a 100U/L se presentaron en los individuos con del grupo DENV-CHIKV. Los resultados de otras pruebas de laboratorio como nivel de bilirrubinas, electrolitos, albumina, proteína C reactiva (PCR) o tiempos de coagulación no mostraron diferencias significativas.

Figura 2. Variables hematológicas y bioquímicas evaluadas en los individuos con síndrome febril



i Diferencia calculada mediante prueba de Fisher. *t* Diferencia calculada mediante prueba de Pearson.

Tabla 3. Principales variables hematológicas.

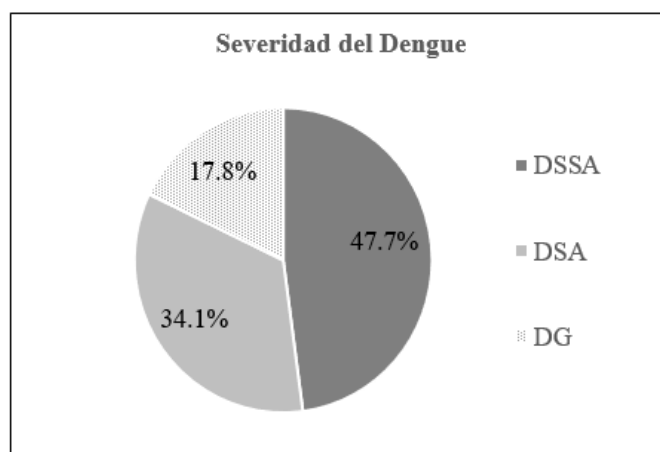
Variable		N	CHIKV	DENV-CHIKV	SFI	p^*	p^{**}
Leucocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Mediana	(N=307) 8.03	(n=135) 7.89	(n=121) 7.68	(n=51) 8.46	0.2938	0.6245
	RI	(5.4 - 11.1)	(5.41-11.05)	(4.94-11.5)	(6.34-11.83)		
Neutrofilos	Mediana	43.8	3.1	3.1	3.2	0.8746	0.9499
	RI	(23.8 -60.4)	(1.7 -5.8)	(1.3 - 6.0)	(1.9 - 5.4)		
Linfocitos	Mediana	42.5	3.3	2.7	3.7	0.0200	0.2095
	RI	(27.7 - 61.5)	(1.9 - 5.2)	(1.7 - 4.7)	(2.6 - 5.7)		
Hemoglobina (g/dl)	Mediana	11.7	11.6	11.9	11.6	0.3403	0.1925
	RI	(10.9 -12.5)	(10.9-12.4)	(10.9-12.6)	(10.9-12.4)		
Hematocrito (%)	Mediana	34.5	34.4	34.9	34.3	0.4437	0.2423
	RI	(32.4 - 36.7)	(32-36.7)	(32.5-37.1)	(32.5-36.5)		
Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Mediana	256	257	225	301	0.0180	0.2024
	RI	(156 -353)	(152-360)	(137-340)	(226-369)		

p^* calculada para los 3 grupos de estudio. p^{**} calculada para CHIKV y coinfección. Diferencias calculadas mediante prueba de Kruskal-Wallis.

Teniendo en cuenta que uno de los grupos de estudio contempla individuos con infección por dengue, se realizó la clasificación de severidad tomando como referencia los criterios de definición de caso de dengue de la OMS de 2009 (46). A partir de esta clasificación, 59 (47.9%) casos corresponden a dengue sin signos de alarma, 42 (34.5%) dengue con signos de alarma y 22 casos (17.8%) corresponden dengue grave (Figura 3).

Adicionalmente, se realizó una exploración de evaluación de una escala de evaluación de severidad clínica para clasificar los individuos con síndrome febril, teniendo en cuenta los criterios de severidad del dengue de la OMS, variables hematológicas y hallazgos de imágenes diagnósticas. A partir de esta escala se establecieron tres categorías síndrome febril leves, moderado y grave. De los 320 pacientes, 165 (51.5%) como leve, 100 (31.2%) como moderado y 55(17.1%) se clasifico como grave.

Figura 3. Severidad de los casos dengue pertenecientes al grupo



DSSA: dengue sin signos de alarma, DSA: dengue con signos de alarma. DG: dengue grave

Comportamiento de biomarcadores en la población pediátrica con síndrome febril

De la población de estudio, se seleccionó una muestra de pacientes de cada grupo para evaluar la concentración de algunos marcadores niveles de angiopoyetina-2 (Ang-2), trombomodulina (TM), proteína de unión al complemento C4 (C4) e interleuquina humana ST2/IL-33R (ST2), marcadores endoteliales que se han relacionado con severidad de algunas enfermedades infecciosas entre ellas el dengue. Los niveles de Ang-2, y TM se observaron elevados en los pacientes con coinfección CHIKV-DENV ($p=0.0275$) al compararlos con el grupo de CHIKV ($p= 0.017$), respectivamente. Al comparar los valores séricos de Ang-2 y TM entre CHIKV y SFI, se observaron niveles de 2.9 ng/ml-2.2ng/ml y 4.2ng/ml-4.6 ng/ml respectivamente ($p=0.346$). Por el contrario, la comparación de estos mismos marcadores entre coinfección y SFI, fue estadísticamente significativo $p=0.001$ y 0.0053 respectivamente. (Tabla 4)

Tabla 4. Biomarcadores en la población pediátrica con síndrome febril

Biomarcador	Unidades	Total	CHIKV	DENV - CHIKV	OFI	<i>p</i> (Tres Dx)	<i>p</i> (CHIKV-Coinfecciones)	<i>p</i> (CHIKV-OFI)	<i>p</i> (Coinfección-OFI)
Angiopoyetina-2	ng/ml	3.3	2.9	3.7	2.2	0.0055	0.0275	0.3467	0.0019
		(2.2 - 4.2)	(2.2 - 3.6)	(3.2 - 4.7)	(1.8 - 3.6)				
Trombomodulina	ng/ml	4.8	4.2	5.1	4.6	0.0200	0.0176	0.1788	0.0053
		(4.1 - 5.5)	(4.0 - 5.6)	(4.4 - 6.9)	(3.8 - 5.3)				
C4	ug/ml	264.71	230.9	331.2	254.6	0.5659	0.4601	0.7048	0.2988
		(164.08 - 382.67)	(190.3 - 314.3)	(158.6 - 401.8)	(163.8 - 313.4)				
ST2	ng/ml	32.4	28.8	37.9	24.9	0.2328	0.4777	0.9434	0.1703
		(20.9 - 48.4)	(23.3 - 50.7)	(24.3 - 72.7)	(19.3 - 35.8)				

Diferencias calculadas mediante prueba de Kruskal-Wallis.

El chikungunya es una enfermedad reemergente, que afecta la salud del ser humano a nivel mundial y que se ha mantenido activa en la población colombiana desde los primeros brotes reportados en el departamento de Bolívar en el 2014(5). A pesar de que afecta todos los grupos poblacionales, en la población adulta las características clínicas están bien descritas, sin embargo, los signos y síntomas en los niños son inespecíficos. Por su ubicación, América Latina es una zona endémica para chikungunya, por lo tanto, la presencia de fiebre obliga a considerar este diagnóstico y en países como Colombia, debe realizarse la notificación obligatoria para la vigilancia epidemiológica nacional y la confirmación de los casos por el Instituto Nacional de Salud (INS).

Un estudio realizado en población pediátrica en Honduras mostró que el 76% de los casos de chikungunya se presentaron entre los 0 y 12 meses y solo un 8% ocurrió entre los 6 y 18 años, con un predominio en el género masculino(11). Igualmente, en la cohorte de Barbados se reportó un mayor número de casos en la población masculina(8). En este trabajo, el promedio de edad fue de 1 año, con una media de 11 meses a 5 años, con 48% de los casos ocurridos en el género masculino, similar a estas dos cohortes. El tiempo promedio desde el inicio de los síntomas y la consulta al servicio de urgencias fue 3 a 7 días, periodo más prolongado que el reportado por otros estudios, en los cuales el tiempo de la consulta fue aproximadamente a los 2 días del inicio de síntomas(11,47)

La literatura reporta que hasta el 40% de los pacientes pediátricos pueden cursar asintomáticos(3). En los pacientes sintomáticos, la fiebre es el principal motivo de consulta, sin embargo, no siempre se documenta en los servicios de urgencias o durante la estancia hospitalaria, posiblemente por el tiempo de presentación del cuadro o el uso de antipiréticos. En este estudio el 90.6% de los niños recibió

manejo antipirético previo al ingreso a los servicios médicos. Al comparar los grupos de estudio en la infección por chikungunya o coinfección dengue-chikungunya se encontró durante el seguimiento de los pacientes fiebre en mayor frecuencia que en el SFI, 49.3%, 42.7% y 8% respectivamente. Las mialgias y artralgias que suelen ser frecuentes en los adultos son menos comunes en los niños(3,23), sin embargo, los diferentes estudios son contradictorios. En el estudio de Honduras, se reportó la presencia de artralgias solo en el 27% de los pacientes(11), mientras que en la cohorte de Barbados y en un estudio realizado en una población de la India se presentaron en 98% y 94% de los niños respectivamente(8,48). En este estudio las artralgias se presentaron con muy baja proporción en los pacientes con chikungunya, siendo mayor en las coinfecciones con dengue, 20% y 53% respectivamente.

La literatura reporta, que en los lactantes se observan manifestaciones dermatológicas como hiperpigmentación hasta en el 42% de pacientes, eritema generalizado, erupción maculopapular entre el 33 y 60% de los casos y lesiones vesiculobulosas hasta en el 48% de casos(49). En la cohorte de Barbados se reportó exantema en 46% de los casos y en el estudio de Honduras estuvo presente en el 90% de los pacientes diagnosticados por RT-PCR y 85% de los que tenían nexo epidemiológico, sin embargo, en ninguno de los dos diferenciaban los tipos de brote(8,11). En este estudio la presentación de exantema en el grupo de CHIKV fue del 18.2%, sin embargo, se presentó en el 40,6% de casos comparado con el 14% presente en el SFI, sin diferencias estadísticamente significativas. La cefalea y mialgias descritas en otros estudios, fue muy baja en el grupo de pacientes estudiados.

Existen reportes de manifestaciones clínicas menos frecuentes como diarrea, dolor abdominal, cianosis o manifestaciones hemorrágicas(14). En el estudio de Raghavendhar en la India, el dolor abdominal y la diarrea se presentaron en 62% y 4 % respectivamente de los pacientes con RT-PCR positiva en comparación con los negativos(50). En este estudio al comparar los tres grupos se observó una proporción de síntomas gastrointestinales mayor en los pacientes con chikungunya y coinfección con dengue. La diarrea estuvo presente en 18 (56.3%) pacientes del grupo de CHIKV, en comparación con 5 (15.6%) pacientes del grupo de SFI, sin embargo, no se presentó significancia estadística.

La presencia de síntomas respiratorios no se describe frecuentemente en los pacientes con infecciones arbovirales, incluida el chikungunya. Sin embargo, la presencia de tos o rinorrea no debe hacernos excluir el diagnóstico de arbovirosis en áreas endémicas. En este estudio se comparó la presencia de tos entre los 3 grupos, encontrándola presente en el 44,3% del grupo de CHIKV en comparación con 23% del grupo de SFI. En el estudio de Raghavendhar se reportó tos en 93 niños, correspondientes a 37.6% de los pacientes con infección por chikungunya, una proporción similar a la encontrada en este estudio(50).

En la literatura, el hallazgo de hepatomegalia es frecuente en pacientes con arbovirosis, especialmente en infección por dengue con signos de alarma. Este estudio evidenció hepatomegalia en 6.9% de los casos de CHIKV, más bajo que el porcentaje encontrado en el estudio de la India donde se presentó en el 14.8%(48). A pesar de la baja frecuencia fue un hallazgo encontrado en mayor proporción en las infecciones por arbovirus, pero sin significancia estadística.

Respecto a los hallazgos de laboratorio, se evidenció que el conteo de plaquetas y leucocitos fue menor en los grupos con infección por chikungunya y coinfección comparado con el SFI, sin embargo,

no permite diferenciar entre el grupo de pacientes con arbovirosis. Se ha encontrado que el valor medio de plaquetas en paciente con chikungunya varía entre $150 \times 10^3/\text{mm}^3$ y $350 \times 10^3/\text{mm}^3$ (8), valores similares a los encontrados en este estudio, con una mediana de $257 \times 10^3/\text{mm}^3$ (RI: $152\text{-}360 \times 10^3/\text{mm}^3$). La mediana de leucocitos para el grupo de CHIKV fue $7.89 \times 10^3/\text{mm}^3$ (RI: $5.41\text{-}11.05 \times 10^3/\text{mm}^3$) similar en los 3 grupos de análisis. Otros estudios han demostrado la utilidad del hemograma en la diferenciación de los casos de dengue, de otros síndromes febriles, sin embargo, en este trabajo no se identificaron diferencias entre los grupos

El análisis de las enzimas hepáticas mostró una mayor elevación del aspartato aminotransferasa (AST) en los pacientes con infección por chikungunya al compararlo con la coinfección y el SFI con significancia estadística $p=0,004$. Sin embargo, valores por encima de 100U/L pueden relacionarse más con coinfecciones. El alanino aminotransferasa (ALT) no evidenció mayor variación. En un estudio publicado en Brasil con 14 pacientes, se observó que el 78% tenían niveles de ALT por encima del límite de referencia(51). Otros paraclínicos como el nivel de bilirrubinas, electrolitos, albumina o tiempos de coagulación no mostraron diferencias significativas, que nos orienten en el diagnóstico.

La co-circulación de dengue, chikungunya y zika en áreas endémicas es frecuente. Se han descrito coinfecciones DENV-CHIKV, DENV-ZIKV y CHIKV-ZIKV alrededor del mundo, principalmente en Angola, Gabón, India, Madagascar, Malasia, Myanmar, Nigeria, San Martín, Singapur, Sri Lanka, Tanzania, Tailandia y Yemen(37). En Colombia se realizó un estudio en 2019, donde se tomaron 157 muestras de pacientes con síndrome febril compatible con dengue y se les realizaron PCR para dengue, chikungunya y zika. De estas muestras 82 fueron positivas para uno o

más virus, con una prevalencia de coinfección DENV / CHIKV, DENV / ZIKV y CHIKV / ZIKV de 7.64%, 6.37% y 5.10% respectivamente(39). Este estudio demostró 123 (38.4%) casos que tenían coinfección del virus chikungunya y dengue, de los cuales la mayoría al ingreso del estudio tenían diagnóstico de sospecha de dengue. Esto reafirma la dificultad para diferenciar estas dos entidades clínicamente y, aún más difícil establecer cuando se presenta coinfección. Esto obliga a instaurar herramientas de diagnóstico adicionales para el chikungunya como pruebas moleculares o serológicas para chikungunya en centros de referencia nacional que nos permitan estimar la incidencia real de estas dos entidades.

La angiopoyetina-2 (Ang-2) y la trombomodulina (TM) son biomarcadores que evidencian activación y disfunción endotelial en enfermedades infecciosas y se han usado para determinar el pronóstico en pacientes con sepsis(43). Se han visto niveles elevados de angiopoyetina 2 en infecciones por *S. pyogenes* como el síndrome de shock tóxico o la infección por malaria. En pacientes con arbovirosis específicamente con dengue, existen estudios donde se ha observado el aumento de la Ang-2 especialmente en dengue hemorrágico, con disminución de los niveles en la fase de convalecencia(44). También se ha demostrado *in vitro* que la infección por el virus del dengue aumenta la expresión de trombomodulina en las células endoteliales lo que los relaciona como marcadores de gravedad para infección por dengue(52). Un estudio realizado en niños en Indonesia observó niveles de Ang-2 elevados al ingreso en comparación con los niveles del alta o con controles sanos(44). Otro estudio realizado en Bangkok comparó los niveles de TM en niños infectados con dengue y otras enfermedades febriles. Este estudio demostró concentraciones más altas en pacientes con Síndrome de Shock por dengue (SSD) que en aquellos con dengue hemorrágico y otras enfermedades febriles(45).

En este estudio se analizaron biomarcadores (Ang-2, TM, C4 y ST2) en la muestra de ingreso al estudio, encontrando diferencias significativas para la Ang-2 y la TM al comparar los tres grupos, el grupo de CHIKV y DENV-CHIKV y el grupo DENV-CHIKV y SFI; pero no se observaron diferencias al evaluar estas variables en los individuos con diagnóstico de CHIKV- SFI. Se observaron valores promedio más altos para el grupo de coinfección DENV-CHIKV que en los individuos con CHIKV para ambos biomarcadores, Ang-2 fue 3.7 ng/ml (3,2 ng/ml -4,7 ng/ml) y 2.9ng/ml (2.2 ng/ml -3.6 ng/ml) y TM 5,1 ng/ml (4,4 ng/ml -6,9 ng/ml) y 4,2 ng/ml (4.0 ng/ml -5.6 ng/ml) respectivamente. Estos hallazgos pueden estar relacionados con un mayor daño endotelial producido por el virus del dengue en comparación con el virus del chikungunya y podría plantearse como biomarcador para diferenciar estas dos entidades. Se requieren más estudios para determinar su importancia y estandarizar puntos de corte en caso de ser útil para la población pediátrica.

En Colombia en los años 2018 y 2019 se notificaron 652 casos y 535 casos de chikungunya respectivamente(7). En 2018, 69.9 % confirmados por laboratorio, 26.2 % por clínica y 3.8% sospechosos. De los confirmados por laboratorio 3.7% fueron menores de 5 años y 7.2% menores de 13 años. En el 2019, se confirmaron por clínica o laboratorio 504 casos, donde el 4.9% fueron menores de 5 años. Durante el periodo de este estudio entre mayo de 2018 y septiembre de 2019, fueron confirmados por nuestro laboratorio 320 pacientes pediátricos con chikungunya solo en el Valle del Cauca, lo que sugiere un gran subregistro de casos de chikungunya en todo el país. Esto puede deberse quizás a la dificultad para diferenciar esta entidad de otras infecciones por arbovirus principalmente el dengue, además de no tener pruebas disponibles (IgM o PCR) para la confirmación diagnóstica en todo el territorio nacional.

Como fortalezas del estudio se destaca el número de pacientes registrado en comparación con otros estudios realizados en la población pediátrica y reportados en la literatura. De todos los pacientes se contó con muestras de suero, lo que permitió realizar el panel completo de diagnóstico disponible en el Laboratorio de Virología y así confirmar y clasificar los pacientes en los grupos de estudio. Durante el estudio se contó además con la posibilidad de acceder a las historias clínicas y reportes de laboratorio para intentar completar la información faltante en las encuestas aplicadas al grupo de pacientes. En cuanto a las limitaciones a pesar de poder acceder a la historia clínica y estudios paraclínicos como se mencionó anteriormente, se evidenció información incompleta, además de que no se encontraron detalles de algunos datos relevantes como por ejemplo el tipo y localización del exantema o la descripción de la auscultación pulmonar. Otra limitación es que no todos los pacientes contaban con el mismo grupo de paraclínicos lo que no permitió realizar algunas comparaciones o dar resultados con mayor significancia.

En resumen, los hallazgos de este trabajo muestran que los signos y síntomas de la infección por chikungunya en la población pediátrica colombiana son inespecíficos, y su presentación es más baja que la reportada en la literatura, incluidas las principales manifestaciones como las artralgias y el exantema. Los hallazgos de laboratorio como la leucopenia o la trombocitopenia pueden ayudar para diferenciar entre infecciones por arbovirus y SFI, sin embargo, no son útiles para el diagnóstico entre infecciones por arbovirus y pueden necesitarse pruebas confirmatorias. La AST se observa frecuentemente elevada, sin embargo, no todos los pacientes del estudio tenían AST reportada, lo que quizás requiere estudios con mayor número de población. Otras pruebas de laboratorio no son útiles ni orientan la sospecha diagnósticas de síndrome febril secundario a chikungunya.

La alta tasa de coinfección presentada reafirma la co-circulación en áreas endémicas de Colombia y la posibilidad de tener coinfección por 2 o 3 virus (ZIKA, CHIKV y DENV) que son difícilmente identificados con una evaluación clínica y paraclínica convencional, por lo que se requieren nuevas estrategias de vigilancia para identificar rápidamente los casos agudos e implementar medidas de control y prevención. Para finalizar se considera que los biomarcadores evaluados en este estudio como la Ang-2 y TM pueden ser útiles en diferenciar infección por dengue y chikungunya y/o sugerir posible coinfección, ya que pueden elevarse en pacientes con daño endotelial presentado por el virus del dengue, sin embargo, se requieren estudios adicionales.

1. La infección por chikungunya puede presentarse en todos los grupos etáreos. En este estudio se evidencio una edad mediana de 1 año, con mayor frecuencia de presentación entre 1 mes y los 23 meses de edad; donde posiblemente los signos y síntomas pueden ser menos precisos.

2. Se encontró, que los signos y síntomas de la infección por Chikungunya en la población pediátrica colombiana estudiada fueron inespecíficos. Incluso manifestaciones frecuentemente reportadas en la literatura, como las artralgias, el exantema y las mialgias, se presentaron en un bajo porcentaje en esta población. Lo anterior refleja el posible problema que existe para realizar un diagnóstico adecuado de infección por chikungunya en la población pediátrica teniendo en cuenta solo las manifestaciones clínicas.

3. Los valores bajos de variables hematológicas como plaquetas, leucocitos y linfocitos y la elevación de AST pueden ayudarnos a orientar el diagnóstico de síndrome febril en un área endémica hacia infecciones arbovirales, pero no nos permite realizar una diferenciación entre ellas (CHIKV-DENV).

4. Este estudio nos demuestra la alta proporción que existe de pacientes con coinfecciones por arbovirus en Colombia, asociado a la cocirculación frecuente de estos virus y su vector común en áreas endémicas.

5. Este estudio evidenció niveles de biomarcadores endoteliales como la Ang-2 y TM más elevados en los pacientes con infección DENV-CHIKV, que en los pacientes con infección por chikungunya lo que podría ser de utilidad para realizar diagnóstico diferencial entre estas dos entidades, sin embargo, se necesitan más estudios.

6. Realizar la diferenciación, de infección por chikungunya de otras arbovirosis o síndromes febriles en la población pediátrica, no es posible por las manifestaciones clínicas; se necesitan herramientas de laboratorios para reforzar y confirmar el diagnóstico.

15 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Silva JVJ, Ludwig-Begall LF, Oliveira-Filho EFd, Oliveira RAS, Durães-Carvalho R, Lopes TRR, et al. A scoping review of Chikungunya virus infection: epidemiology, clinical characteristics, viral co-circulation complications, and control. *Acta Tropica* 2018;188:213-224.
- (2) Beltrán-Silva, S.L.|Chacón-Hernández, S.S.|Moreno-Palacios, E.|Pereyra-Molina, J.Á. Clinical and differential diagnosis: Dengue, Chikungunya and Zika. *Revista Médica del Hospital General de México* 2016;81(3):146-153.
- (3) Ritz N, Hufnagel M, Gérardin P. Chikungunya in Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2015 Jul;34(7):789-791.
- (4) Pan American Health Organization, (PAHO). Tool for the Diagnosis and Care of Patients with Suspected Arboviral Diseases. 2017; Available at: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/33895/9789275119365_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- (5) Rodríguez Reyes AJ. Informe de evento Chikungunya, Colombia, 2017. 2018; Available at: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/CHIKUNGUNYA%202017.pdf>.
- (6) Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal. Semana 18. 2019; Available at: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2019%20Boletín%20epidemiológico%20semana%2018.pdf>.
- (7) Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal. Semana 52. 2020; Available at: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Paginas/Vista-Boletin-Epidemilogico.aspx>.
- (8) Kumar A, Best C, Benskin G. Epidemiology, Clinical and Laboratory Features and Course of Chikungunya among a Cohort of Children during the First Caribbean Epidemic. *Journal of tropical pediatrics* 2017 Feb;63(1):43-49.
- (9) Nunes MRT, Faria NR, de Vasconcelos JM, Golding N, Kraemer MUG, de Oliveira LF, et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. *BMC Medicine* 2015 Apr 30;13(1):102.
- (10) Montero A. Chikungunya fever – A new global threat. *Medicina Clínica (English Edition)* 2015 Aug 7;145(3):118-123.
- (11) Samra JA, Hagood NL, Summer A, Medina MT, Holden KR. Clinical Features and Neurologic Complications of Children Hospitalized With Chikungunya Virus in Honduras. *J Child Neurol* 2017 Jul;32(8):712-716.
- (12) Galán-Huerta KA, Rivas-Estilla AM, Fernández-Salas I, Farfan-Ale JA, Ramos-Jiménez J. Chikungunya virus: A general overview. *Medicina Universitaria* 2015 Jul;17(68):175-183.

- (13) Martínez JD, Garza, Jesús Alberto Cárdenas-de la, Cuellar-Barboza A. Going Viral 2019: Zika, Chikungunya, and Dengue. *Dermatologic Clinics* 2019 Jan;37(1):95.
- (14) Thiberville S, Moyen N, Dupuis-Maguiraga L, Nougairede A, Gould EA, Roques P, et al. Chikungunya fever: Epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Research* 2013;99(3):345-370.
- (15) Higuera A, Ramírez JD. Molecular epidemiology of Dengue, Yellow fever, Zika and Chikungunya arboviruses: An update. *Acta Tropica* 2019;190:99-111.
- (16) Gómez S, Salas D. Informe Quincenal Epidemiológico Nacional. IQEN. Ministerio de Salud y Protección Social 2015 , Mar 15:78-101.
- (17) da Silva-Júnior EF, Leoncini GO, Rodrigues ÉES, Aquino TM, Araújo-Júnior JX. The medicinal chemistry of Chikungunya virus. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2017;25(16):4219-4244.
- (18) Solignat M, Gay B, Higgs S, Briant L, Devaux C. Replication cycle of chikungunya: A re-emerging arbovirus. *Virology* 2009;393(2):183-197.
- (19) Lum F, Ng LFP. Cellular and molecular mechanisms of chikungunya pathogenesis. *Antiviral Research* 2015;120:165-174.
- (20) Silva LA, Dermody TS. Chikungunya virus: epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies. *The Journal of clinical investigation* 2017 Mar 1;127(3):737-749.
- (21) Mejía C, López-Vélez R. Alfavirus tropicales artritogénicos. *Reumatología Clínica* 2018;14(2):97-105.
- (22) Contopoulos-Ioannidis D, Newman-Lindsay S, Chow C, LaBeaud AD. Mother-to-child transmission of Chikungunya virus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS neglected tropical diseases* 2018;12(6):e0006510.
- (23) Ward C, Chapman J. Chikungunya in Children: A Clinical Review. *Pediatric Emergency Care* 2018 Jul;34(7):510-515.
- (24) Appassakij H, Silpapojakul K, Promwong C, Rujirojindakul P. The Potential Impact of Chikungunya Virus Outbreaks on Blood Transfusion. *Transfusion Medicine Reviews* 2019.
- (25) Mercado M, Acosta Reyes J, Parra E, Guzman L, Beltrán M. Renal involvement in fatal cases of chikungunya virus infection. *Journal of Clinical Virology* 2018;103:16–18.
- (26) Cunha RVd, Trinta KS. Chikungunya virus: clinical aspects and treatment - A Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2017;112(8):523-531.

- (27) Almeida Bentes A, Geessien Kroonb E, De Castro Romanellia, Roberta Maia. Neurological manifestations of pediatric arboviral infections in the Americas. *Journal of clinical virology* 2019;116:49-57.
- (28) Instituto Nacional de Salud, (INS). Protocolo de vigilancia en salud pública. Chikungunya: código217. 2017; Available at: <https://www.ins.gov.co>.
- (29) Stacey K. Mardekian, Amity L. Roberts. Diagnostic Options and Challenges for Dengue and Chikungunya Viruses. *BioMed research international* 2015;2015:834371-8.
- (30) Calvo EP, Coronel-Ruiz C, Velazco S, Velandia-Romero M, Castellanos JE. Dengue and Chikungunya differential diagnosis in pediatric patients. *Biomedica* 2015 Oct 26;36(0):35-43.
- (31) Hua C, Combe B. Chikungunya Virus-Associated Disease. *Curr Rheumatol Rep* 2017;19(11):69.
- (32) Staples JE, Breiman RF, Powers AM. Chikungunya Fever: An Epidemiological Review of a Re-Emerging Infectious Disease. *cid* 2009;49(6):942-948.
- (33) Petitdemange C, Wauquier N, Vieillard V. Control of immunopathology during chikungunya virus infection. *Journal of Allergy and Clinical Immunology, The* 2015;135(4):846-855.
- (34) Couderc T, Lecuit M. Chikungunya virus pathogenesis: From bedside to bench. *Antiviral Research* 2015 Sep;121:120-131.
- (35) Tanabe ISB, Tanabe ELL, Santos EC, Martins WV, Araújo, Isadora M T C, Cavalcante MCA, et al. Cellular and Molecular Immune Response to Chikungunya Virus Infection. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2018;8:345.
- (36) Mercado-Reyes Marcela., Acosta-Reyes Jorge., et al. Dengue, chikungunya and zika virus coinfection: results of the national surveillance during the zika epidemic in Colombia. *Epidemiology and Infection* 2019;147(e77):1-7.
- (37) Furuya-Kanamori L, Liang S, Milinovich G, Soares Magalhaes RJ, Clements ACA, Hu W, et al. Co-distribution and co-infection of chikungunya and dengue viruses. *BMC infectious diseases* 2016 Mar 3;16(84):84.
- (38) Waggoner JJ, Gresh L, Vargas MJ, Ballesteros G, Tellez Y, Soda KJ, et al. Viremia and Clinical Presentation in Nicaraguan Patients Infected With Zika Virus, Chikungunya Virus, and Dengue Virus. *Clinical Infectious Diseases* 2016 Dec 1;63(12):1584.
- (39) Carrillo-Hernández MY, Ruiz-Saenz J, Villamizar LJ, Gómez-Rangel SY, Martínez-Gutierrez M. Co-circulation and simultaneous co-infection of dengue, chikungunya, and zika viruses in patients with febrile syndrome at the Colombian-Venezuelan border. *BMC infectious diseases* 2018 Jan 30;18(1):61.

- (40) Marques CDL, Duarte, Angela Luzia Branco Pinto, Ranzolin A, Dantas AT, Cavalcanti NG, Gonçalves RSG, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis and treatment of chikungunya fever. Part 2 – Treatment. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)* 2017;57(suppl 2):438-451.
- (41) Padmakumar B, Jayan JB, Menon RM, Krishnankutty B, Payippallil R, Nisha RS. Comparative evaluation of four therapeutic regimes in chikungunya arthritis: a prospective randomized parallel-group study. *Indian Journal of Rheumatology* 2009;4(3):94-101.
- (42) Javelle E, Ribera A, Degasne I, Gaüzère B, Marimoutou C, Simon F. Specific Management of Post-Chikungunya Rheumatic Disorders: A Retrospective Study of 159 Cases in Reunion Island from 2006-2012. *PLoS neglected tropical diseases* 2015 Mar;9(3):e0003603.
- (43) Page AV, Liles WC. Biomarkers of endothelial activation/dysfunction in infectious diseases. *Virulence* 2013 Aug 15;4(6):507-516.
- (44) Michels M, van der Ven, A. J., Djamiatun K, Fijnheer R, de Groot PG, Griffioen AW, et al. Imbalance of angiopoietin-1 and angiopoietin-2 in severe dengue and relationship with thrombocytopenia, endothelial activation, and vascular stability. *Am J Trop Med Hyg* 2012 Nov;87(5):943-946.
- (45) Butthep P, Chunhakan S, Tangnararatchakit K, Yoksan S, Pattanapanyasat K, Chuansumrit A. Elevated soluble thrombomodulin in the febrile stage related to patients at risk for dengue shock syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2006 Oct;25(10):894-897.
- (46) Organización Mundial de la Salud, (OMS). Dengue. Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. 2009.
- (47) Laoprasopwattana K, Kaewjungwad L, Jarumanokul R, Geater A. Differential diagnosis of Chikungunya, dengue viral infection and other acute febrile illnesses in children. *Pediatr Infect Dis J* 2012 May;31(5):459-463.
- (48) B SR, Patel AK, Kabra SK, Lodha R, Ratageri VH, Ray P. Virus load and clinical features during the acute phase of Chikungunya infection in children. *PLoS One* 2019 Feb 1;14(2):e0211036.
- (49) Sebastian MR, Lodha R, Kabra SK. Chikungunya infection in children. *The Indian Journal of Pediatrics* 2009;76(2):185.
- (50) Raghavendhar BS, Ray P, Ratagiri VH, Sharma BS, Kabra SK, Lodha R. Evaluation of chikungunya virus infection in children from India during 2009-2010: A cross sectional observational study. *J Med Virol* 2016 Jun;88(6):923-930.
- (51) Beserra, F. L. C. N., Oliveira GM, Marques TMA, Farias, L. A. B. G., Santos JRD, Daher EF, et al. Clinical and laboratory profiles of children with severe chikungunya infection. *Rev Soc Bras Med Trop* 2019 Apr 11;52:e20180232-2018.

(52) Del Moral-Hernández O, Martínez-Hernández NE, Mosso-Pani MA, Hernández-Sotelo D, Illades-Aguilar B, Flores-Alfaro E, et al. Association DENV1 and DENV2 infection with high serum levels of soluble thrombomodulin and VEGF in patients with dengue fever and dengue hemorrhagic fever. *Int J Clin Exp Med* 2014 Feb 15;7(2):370-378.

16 ANEXOS

16.1 ANEXO 1

 Club Noel FUNDACIÓN CLÍNICA INFANTIL		 UNIVERSIDAD EL BOSQUE Por una Cultura de la Vida, su Calidad y su Sentido		
SÍNDROME FEBRIL POR ARBOVIRUS EN NIÑOS DE CALI-COLOMBIA, DIAGNÓSTICO INTEGRADO Y HERRAMIENTAS PARA LA CLASIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD				
FECHA (día/mes/año)	Historia Clínica No.	Sexo	Edad	CÓDIGO

1. IDENTIFICACIÓN Y DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

1. Nombres y apellidos: _____

2. Fecha de nacimiento (día/mes/año):

3. Lugar de nacimiento: _____

4. Documento de identidad (Marque con una X el tipo de documento)

1. RC 2. TI 3. CC 4. CE 4.1. No. _____

5. Grupo sanguíneo

O

A

B

AB

6. RH: Positivo Negativo

7. Grupo étnico Blanco Mestizo Negro, mulato, afrocolombiano Indígena Otra

7.1. Especifique comunidad indígena _____

8. Lugar de residencia actual (Municipio/vereda/barrio): Rural Urbana

9. Dirección de residencia: _____ Barrio: _____

10. Municipio residencia: _____

11. Tiempo residencia No. días No. semanas No. meses No. años

12. Nombre y apellidos de la persona con quien vive el menor: _____

13. Parentesco: _____

14. Características de la Vivienda

14.1. Techo Teja Cemento o ladrillo Paja Madera Otro

14.2. Piso Cemento Baldosa Madera Tierra Otro

14.3 Cercana a zonas húmedas Si No

INFORMACIÓN DEL PADRE O TUTOR

15. Nombres y apellidos _____

16. Dirección _____

17. Teléfono fijo: _____

18. Celular _____

19. Ocupación _____

2. INFORMACIÓN PSICOLOGÍA

Después de la valoración psicológica se define que el niño es apto para la firma del asentimiento informado y participación en el estudio

SI NO Fecha

Firma profesional: _____

Observaciones: _____

INSTRUCCIONES:

Para obtener los siguientes datos es necesario interrogar al paciente, en caso de pacientes menores de 12 años debe interrogarse al padre o acudiente.

* Si la respuesta es afirmativa debe marcar una X en la columna SI

* En caso de respuesta negativa marcar una X en la columna NO

* Si el paciente o el acudiente no proporciona información relacionada con la presencia del síntoma debe marcar una X en la columna NS/NR (No Responde)

3. ANTECEDENTES (Síndrome Febril reciente)

20. ¿Ha presentado alguna de las siguientes enfermedades en los últimos 12 meses?

1. Dengue	1. SI	☐	2.NO	☐	3.NS/NR	☐
2. Chikungunya	1. SI	☐	2.NO	☐	3.NS/NR	☐
3. Zika	1. SI	☐	2.NO	☐	3.NS/NR	☐
4. Otra	1. SI	☐	2.NO	☐	3.NS/NR	☐

¿Cuál?

21. ¿Alguien de la familia ha tenido los mismos síntomas en los últimos 20 días? 1.SI ☐ 2.NO ☐

21.1 Parentesco _____

4. ANTECEDENTES ARBOVIROSIS

22. Ha estado enfermo por dengue, zika o chikungunya anteriormente

Dengue	SI	☐	NO	☐	Chikungunya	SI	☐	NO	☐
Zika	SI	☐	NO	☐	Otra	SI	☐	NO	☐

23. Hace Cuanto tiempo estuvo enfermo por esta enfermedad

	DENGUE	CHIKV	ZIKV
1.El último mes	☐	☐	☐
2.Entre 2-6 meses	☐	☐	☐
3.Entre 7 -12 meses	☐	☐	☐
4.Más de 1 año	☐	☐	☐
5. NS/NR	☐	☐	☐

24. Ha estado hospitalizado por estas enfermedades

	DENGUE	CHIKV	ZIKV
1. SI	☐	☐	☐
2. NO	☐	☐	☐

25. ¿Ha recibido alguna transfusión en el último año? 1.SI ☐ 2.NO ☐ 3.NS/NR ☐

26. ¿Ha sido vacunado en los últimos 6 meses? 1.SI ☐ 2.NO ☐ 3.NS/NR ☐

26.1. Tipo de vacuna recibida: _____

5. ANTECEDENTES MÉDICOS PERSONALES Y FAMILIARES

Antecedentes perinatales (Responder las preguntas 22 a 26 si la edad del niño(a) es menor de 1 año

27. Nacimiento 1. Pre-término ☐ Semana ☐ 2.Término ☐

28. Peso al nacer g

29. ¿Presentó retardo el crecimiento intrauterino? SI ☐ NO ☐

30. ¿Requirió hospitalización (UCI-Neonatal)? SI ☐ NO ☐

31. ¿Requirió transfusión? SI ☐ NO ☐

Antecedentes

32. ¿Presenta alguna enfermedad adicional o concomitante? 1.SI ☐ 2.NO ☐ 3.NS/NR ☐

33. Especifique el tipo de enfermedad (Marque con una X)

1.Enfermedad crónica infecciosa	☐	6. Historia de convulsiones – desorden neurológico	☐
2. Enfermedad crónica respiratoria	☐	7. Enfermedad metabólica, osteomuscular	☐
3. Enfermedad gastrointestinal	☐	8. Enfermedad renal (Síndrome nefrótico/nefritico)	☐
4. Enfermedad hemato-oncológica	☐	9. Toxico alérgicos (AINES, Acetaminofén)	☐
5. Enfermedad cardiovascular	☐	10. Antecedentes quirúrgicos	☐
Cardiopatía Congénita	☐		

34. ¿A qué enfermedad corresponde? Diagnóstico: _____

35. ¿Qué tratamiento recibe para esta(s) enfermedad(es)? Especifique

36. Antecedentes familiares																		
¿Qué enfermedades están relacionadas en familiares co-sanguíneos? (Preguntar específicamente enfermedad Hematológica)																		
1.																		
2.																		
3.																		
6. EPISODIO ACTUAL (HISTORIA DE LA ENFERMEDAD)																		
37. Síntomas		1. SI				Fecha inicio síntomas (día/mes/año)				2.NO		3.NS/NR						
38. Fiebre		1. SI				Fecha inicio fiebre (día/mes/año)				2.NO		3.NS/NR						
39. Hora de inicio de fiebre		Hora:				AM				PM								
40. ¿Ha recibido algún tratamiento para la enfermedad actual?						SI				NO								
41. ¿Cuál medicamento?		AINES				Corticoides				Otro								
42.1. Descripción (Dosis, frecuencia)																		
1.																		
2.																		
7. SIGNOS Y SINTOMAS GENERALES																		
	Día 1			Día 2			Día 3			Día 4			Día 5			Día 6		
Fecha (día/mes/año)																		
43. Cefalea	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO
44. Escalofrío	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO
45. Dolor retroocular	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO
46. Mialgias	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO
47. Artralgias	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO
48. Dolor de garganta	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO
49. Debilidad	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO
50. Alteración Diuresis	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO
51. Rinorrea	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO
52. Tos	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO
53. Prurito	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO
54. Exantema	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO
55. Inflamación	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO
56. Observaciones																		
8. SINTOMAS GASTROINTESTINALES																		
	Día 1			Día 2			Día 3			Día 4			Día 5			Día 6		
Fecha (día/mes/año)																		
57. Nauseas	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO

58. Mareo	SI		NO		SI		NO		SI		NO		SI		NO		SI		NO	
59. Vómito	SI		NO		SI		NO		SI		NO		SI		NO		SI		NO	
No Episodios últimos 24 h																				
60. Diarrea	SI		NO		SI		NO		SI		NO		SI		NO		SI		NO	
No eventos últimos 24 h																				
61. Dolor abdominal	SI		NO		SI		NO		SI		NO		SI		NO		SI		NO	
Descripción																				
62. Hiporexia	SI		NO		SI		NO		SI		NO		SI		NO		SI		NO	
63. Tolerancia Vía Oral	SI		NO		SI		NO		SI		NO		SI		NO		SI		NO	
Descripción																				
64. Observaciones																				
9. SIGNOS HEMORRÁGICOS																				
	Día 1			Día 2			Día 3			Día 4			Día 5			Día 6				
Fecha (día/mes/año)																				
65. Epistaxis	SI		NO		SI		NO		SI		NO		SI		NO		SI		NO	
66. Gingivorragia	SI		NO		SI		NO		SI		NO		SI		NO		SI		NO	
67. Hematemesis	SI		NO		SI		NO		SI		NO		SI		NO		SI		NO	
68. Hematoquexia	SI		NO		SI		NO		SI		NO		SI		NO		SI		NO	
69. Melena	SI		NO		SI		NO		SI		NO		SI		NO		SI		NO	
70. Sangrado menstrual abundante	SI		NO		SI		NO		SI		NO		SI		NO		SI		NO	
71. Observaciones																				
10. INFORMACIÓN (SIGNOS VITALES)																				
	Día 1			Día 2			Día 3			Día 4			Día 5			Día 6				
Fecha (día/mes/año)																				
72. Talla																				
73. Peso																				
74. Temperatura (°C)																				
75. Día de defervescencia																				
76. Frecuencia cardiaca (lat/min)																				
77. Frecuencia respiratoria (Resp/min)																				
78. TA																				
79. Diuresis (Gasto urinario)																				

80. Observaciones												
11. HALLAZGOS (EVALUACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE)												
	Día 1		Día 2		Día 3		Día 4		Día 5		Día 6	
Fecha (día/mes/año)												
81. Postración	SI		NO		SI		NO		SI		NO	
Descripción												
82. Palidez	SI		NO		SI		NO		SI		NO	
Descripción												
83. Ictericia	SI		NO		SI		NO		SI		NO	
Descripción												
84. Deshidratación	SI		NO		SI		NO		SI		NO	
Descripción												
85. Alteración ocular	SI		NO		SI		NO		SI		NO	
Descripción												
86. Alteración cardiopulmonar	SI		NO		SI		NO		SI		NO	
Descripción												
87. Dificultad respiratoria	SI		NO		SI		NO		SI		NO	
Descripción												
88. Dolor a palpación abdominal	SI		NO		SI		NO		SI		NO	
Localización												
Descripción												
89. Hepatomegalia	SI		NO		SI		NO		SI		NO	
Descripción												
Cm por debajo reborde costal												
90. Esplenomegalia	SI		NO		SI		NO		SI		NO	
Descripción												
91. Alteración osteomuscular	SI		NO		SI		NO		SI		NO	
Descripción												
92. Alteración Neurológica	SI		NO		SI		NO		SI		NO	
Descripción												
93. Convulsiones	SI		NO		SI		NO		SI		NO	
Descripción												

	Día 1			Día 2			Día 3			Día 4			Día 5			Día 6		
Fecha (día/mes/año)																		
94. Ascitis	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO
Descripción																		
Perímetro abdominal																		
95. Edema	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO
Descripción																		
96. Alteración llenado capilar	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO
Descripción																		
97. Exantema	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO
Descripción																		
98. Petequias	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO
Descripción																		
99. Sangrado espontáneo	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO
Descripción																		
100. Equimosis	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO
Descripción																		
101. Prueba de torniquete	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO	SI		NO
Resultado																		
12. HALLAZGOS IMÁGENES DIAGNÓSTICAS																		
102. Radiografía de tórax																		
103. Ecografía abdominal																		
104. Ecocardiograma																		
105. TAC cerebral																		
13. HALLAZGOS LABORATORIO (Especificar variaciones por ejemplo: hemoconcentración, aumento transaminasas)																		
106. Hemograma																		
107. Transaminasas																		
108. Tiempos de Coagulación																		
14. MANEJO DE LA ENFERMEDAD																		
109. Ambulatorio (A) Hospitalización (H) Traslado a UCI (U) Remitido (R) Muerte (M)																		
110. Días de hospitalización																		

15. TRATAMIENTO																			
Fecha (día/mes/año)		Día 1			Día 2			Día 3			Día 4			Día 5			Día 6		
111. Inotrópicos	SI		NO		SI		NO		SI		NO		SI		NO		SI		NO
Descripción																			
Dosis																			
Frecuencia																			
112. Hemoderivados	SI		NO		SI		NO		SI		NO		SI		NO		SI		NO
Descripción																			
113. Medicamento 1 Via administración Dosis Frecuencia																			
114. Medicamento 2 Via administración Dosis Frecuencia																			
115. Medicamento 3 Via administración Dosis Frecuencia																			
116. Medicamento 4 Via administración Dosis Frecuencia																			
16. DIAGNÓSTICO																			
DIAGNÓSTICO CLÍNICO																			
Fecha (día/mes/año)		Día 1			Día 2			Día 3			Día 4			Día 5			Día 6		
117. Dx clínico																			
118. Clasificación																			
DIAGNOSTICO POR LABORATORIO																			
119. PDR IgM																			
120. PDR IgG																			
121. PDR NS1																			
122. Pruebas Diagnóstico diferencial																			

Nombre, firma, registro médico	Código digitador

16.2 ANEXO 2



FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

SÍNDROME FEBRIL POR ARBOVIRUS EN NIÑOS DE CALI-COLOMBIA, DIAGNÓSTICO INTEGRADO Y HERRAMIENTAS PARA LA CLASIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD

FUNDACIÓN CLÍNICA INFANTIL CLUB NOEL – UNIVERSIDAD EL BOSQUE

Código:

No. Protocolo:

Financiación: Colciencias

Investigador principal: Jaime E. Castellanos, Director Grupo de Virología. Universidad El Bosque

Este documento explica en qué consiste este estudio de investigación. Es importante que usted lea cuidadosamente esta información, si tiene alguna pregunta relacionada con el estudio, pregúntele a la persona responsable y tome la decisión si acepta que su hijo(a) participe en el estudio. Recuerde que usted es libre de decidir si desea que su hijo(a) participe en el estudio o no.

Introducción:

Las arbovirosis constituyen un grupo de enfermedades transmitidas por mosquitos (p. ej. Dengue, Chikungunya, Zika), consideradas como un problema de salud pública porque afectan a gran parte de la población de nuestro país, especialmente a los niños.

• ¿Para qué se está haciendo esta investigación?

El propósito de la investigación es evaluar si las diferentes actividades (en la Clínica, el Laboratorio y el Laboratorio de Virología) cuando se realizan al tiempo, pueden ayudar a hacer un mejor diagnóstico de dengue en niños con fiebre que van a la Clínica Noel.

• ¿Cómo se está haciendo esta investigación?

Se invitará a participar a 341 niños que tengan fiebre por máximo 7 días y que asistan a la Clínica Noel. Se les realizará el examen médico y la toma de una muestra de sangre en diferentes momentos de la enfermedad, para los análisis de laboratorio y para el diagnóstico de dengue, chikungunya y zika.

• ¿Qué tengo que hacer si mi hijo(a) participa en esta investigación?

Si su hijo(a) participa en el estudio, usted debe permitir un médico de la institución realice un examen médico completo a su hijo, responda unas preguntas relacionadas con los síntomas que ha presentado su hijo(a) desde el inicio de la enfermedad, y se le tome una muestra de sangre (4 ml) durante el seguimiento de la enfermedad.

• ¿Qué hacen con las muestras de sangre que se toman a mi hijo (a) durante esta investigación?

La sangre que se toma será utilizada para los análisis que solicita el médico durante el seguimiento de la enfermedad (por ejemplo: conocer el número de glóbulos blancos). Adicionalmente, una parte de esta muestra se analiza para saber cuál virus causa la infección. Se realizarán pruebas para la detección de anticuerpos (Inmunoglobulina M, Inmunoglobulina G), pruebas para identificación del virus dengue (PCR, aislamiento del virus). Adicionalmente se realizarán las pruebas para la identificación de virus Chikungunya y virus Zika (PCR anidada). Las muestras negativas serán analizadas para el diagnóstico de otras infecciones.

Usted puede decidir si las muestras tomadas a su hijo (a) pueden ser usadas para investigaciones que se realicen más adelante, relacionadas con las infecciones virales en los niños. En cualquier momento usted puede cambiar de decisión y contactar al personal del estudio para informar su decisión acerca del uso de las muestras. Esta decisión no afectará la participación en este estudio.

Por favor indique su decisión acerca del permiso del uso futuro de las muestras de su hijo (a) en las líneas que se presentan a continuación:

☐ Acepto que las muestras se almacenen durante un período indefinido y se utilicen en futuras investigaciones relacionadas con enfermedades infecciosas*

☐ No se pueden utilizar las muestras en investigaciones futuras**

*En el caso de que usted acepte que las muestras de su hijo(a) se utilicen en investigaciones futuras, solamente se podrán hacer en trabajos relacionados con enfermedades infecciosas de los niños.

** Si usted decide que las muestras de su hijo(a) no se utilicen en futuras investigaciones, las muestras serán eliminadas por una compañía de desechos hospitalarios.

• **¿Cuánto tiempo estará mi hijo(a) participando en esta investigación?**

El tiempo que su hijo(a) participa en esta investigación estará sujeto al número de controles médicos y de laboratorio que determine el médico tratante durante el seguimiento de la enfermedad. Cada valoración médica puede tener una duración aproximada de 30 minutos.

• **¿Recibiré algún beneficio por la participación de mi hijo(a) durante esta investigación?**

Usted no recibirá dinero por la participación de su hijo(a). Las valoraciones médicas, las pruebas de laboratorio clínico que se realizan en el estudio hacen parte del protocolo de atención del paciente dentro de la institución, y las pruebas de diagnóstico de dengue especializadas serán cubiertas por el estudio. Los resultados de las pruebas de diagnóstico rápido de dengue le servirán al médico para orientar el diagnóstico de su hijo(a). Las otras pruebas serán importantes para describir las enfermedades en niños de Cali y ayudarán en el futuro al diagnóstico y tratamiento de los niños que tengan enfermedades similares.

• **¿Cuáles son los riesgos a los que está expuesto mi hijo(a) en esta investigación?**

No se prevé ningún riesgo serio para los voluntarios que participan en este proyecto.

*En el momento de la toma de las muestras de sangre, se puede sentir un poco de dolor en el brazo por el pinchazo, moretón en el sitio de punción que puede desaparecer en unos días, o sangrado.

*La toma de la muestra puede en algunos casos generar desmayo o infección. El riesgo de infección será minimizado con el uso de alcohol antiséptico, realizando el procedimiento con material estéril (tubos, agujas nuevas estériles, desechables).

*Durante la extracción de sangre es posible que se filtre sangre en la piel, se forme un hematoma debido a dificultades en el momento de encontrar la vena. La sensación de dolor disminuirá aplicando presión en el sitio de sangrado unos minutos después de la toma de la muestra.

• **¿Cómo se conservará la confidencialidad de la información personal de mi hijo(a) durante el estudio?**

Las muestras de sangre y los formatos serán identificados con un código asignado a cada voluntario durante su participación en el estudio. Sólo los investigadores tendrán acceso a la base de datos en la que se almacena la información, por lo que su hijo(a) no será identificado por su nombre o documento de identidad en la publicación de los resultados del estudio. Los documentos originales del estudio se almacenarán en el archivo del Grupo de Virología de la Universidad El Bosque por un período de 5 años.

• **¿Cuáles son los derechos de mi hijo(a) como sujeto de investigación?**

Usted sabe que la participación de su hijo (a) es totalmente voluntaria. Si usted acepta que su hijo(a) participe y en cualquier momento desea retirarlo del estudio, puede contactar a los investigadores para retirar el consentimiento, y para que las muestras no sean procesadas, analizadas y almacenadas.

• **¿En qué momento voy a conocer los datos finales de la investigación?**

Los resultados finales de la investigación se socializarán a la comunidad por medio de un boletín informativo que se entregará al padre o tutor legal del voluntario. Adicionalmente se realizará la publicación de los resultados generales del estudio en la página de internet www.dengolombia.org

• **¿Qué hago si tengo alguna pregunta o problema?**

Si durante la participación en el estudio, usted tiene alguna pregunta adicional relacionada con el estudio, puede contactar a los investigadores del estudio

Dr. Jaime E. Castellanos
Investigador principal
Director Grupo de virología
Dirección: Avenida Carrera 9 No. 131A-02
Teléfono: (571)- 6489066, 6489000 Ext 1271
Celular: 3102425944
Correo electrónico: castellanosjaime@unbosque.edu.co

Dra. Luz Myriam Claros Giraldo
Médico Fundación Clínica Infantil Club Noel
Dirección: Calle 5 #22-76
Cali (Valle)
Teléfono: (572) – 4854404
Celular: 3156603531
Correo electrónico: luzmyclagi@yahoo.es

Si tiene alguna pregunta relacionada con los derechos de su hijo(a) como participante en este estudio, puede comunicarse con el Comité de Ética de la Universidad El Bosque

Comité Ética en Investigaciones, Universidad El Bosque
Dirección: Calle 132 No. 7A - 63 Piso 2 y 3.
Bogotá, Colombia
Teléfono: (571)- 6489000 Ext. 1520
Correo electrónico: comiteetica@unbosque.edu.co

FORMULARIO DE FIRMAS.

He sido invitado(a) a participar en el estudio: **“Síndrome febril por arbovirus en niños de Cali-Colombia, diagnóstico integrado y herramientas para la clasificación de la severidad”**. Entiendo que mi participación consistirá en permitir que se realice a mi hijo(a) un examen médico y la toma de una muestra de sangre en diferentes momentos de la enfermedad para el diagnóstico de estas enfermedades.

He leído y entendido este documento de Consentimiento Informado o el mismo se me ha leído o explicado. Todas mis preguntas han sido contestadas claramente y he tenido el tiempo suficiente para pensar acerca de mi decisión. No tengo ninguna duda sobre mi participación, por lo que estoy de acuerdo en hacer parte de esta investigación. Cuando firme este documento de Consentimiento Informado recibiré una copia del mismo. Autorizo el uso y la divulgación de mi información al Grupo de Virología de la Universidad El Bosque para los propósitos descritos en el presente documento. Acepto voluntariamente que mi hijo(a) participe en él y sé que tengo el derecho de finalizar su participación en cualquier momento. Al firmar esta hoja de Consentimiento Informado no he renunciado a ninguno de mis derechos legales.

Nombre del participante	Firma Participante	 Fecha (día/mes/año)
Nombre Tutor legal del participante	Firma Tutor legal	 Fecha (día/mes/año)
Nombre Testigo 1	Firma Testigo 1	 Fecha (día/mes/año)
Nombre Testigo 2	Firma Testigo 2	 Fecha (día/mes/año)
Investigador principal	Firma investigador principal	 Fecha (día/mes/año)

16.3 ANEXO 3



FORMATO DE ASENTIMIENTO INFORMADO

SÍNDROME FEBRIL POR ARBOVIRUS EN NIÑOS DE CALI-COLOMBIA, DIAGNÓSTICO INTEGRADO Y HERRAMIENTAS PARA LA CLASIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD

FUNDACIÓN CLÍNICA INFANTIL CLUB NOEL – UNIVERSIDAD EL BOSQUE

Código:

No. Protocolo:

Financiación: Colciencias

Investigador principal: Jaime E. Castellanos, Director Grupo de virología. Universidad El Bosque

Antes que decidas participar el estudio debes leer este documento y si tienes alguna pregunta puedes comentar a tu padre o acudiente y al médico del estudio, para tratar de responder tu pregunta. Puedes preguntar varias veces, hasta que esté claro el tema del estudio.

Las arbovirosis son las enfermedades transmitidas por mosquitos, que se consideran un problema de salud pública porque afectan a gran parte de la población de nuestro país, especialmente a los menores de edad.



1. Mosquito que transmite el virus dengue, Chikungunya y Zika



2. Persona enferma

- **¿Por qué se está haciendo esta investigación?**

El propósito de la investigación es evaluar si el examen médico y las pruebas de laboratorio que se hacen a los niños enfermos pueden ayudar a hacer un mejor diagnóstico de las infecciones causadas por virus que son transmitidos por mosquitos.

- **¿En qué consiste esta investigación?**

Se invitarán a participar a 341 niños y niñas, que presenten fiebre acompañada de otros síntomas, y que reciben atención en la Fundación Clínica Infantil Club Noel en la ciudad de Cali.

- **¿Qué tengo que hacer si decido participar en esta investigación?**

Aceptar que el médico de la clínica me realice un examen, y si el médico ordena unos exámenes permitir la toma de una muestra de sangre en el brazo, con una aguja delgada y en un tubo plástico para analizarla en el laboratorio.

- **¿Qué hacen con las muestras de sangre?**

La sangre que se toma a las personas, será utilizada en los análisis que el médico solicita para conocer si la persona tiene dengue, chikungunya, zika o tiene otra enfermedad.

¿Cómo se maneja la privacidad de la información de las personas?

Los apuntes que el médico toma durante el examen y los resultados se marcan con un número para proteger a participante. Sólo los investigadores tendrán acceso a la información

- **¿Recibiré algún beneficio por mi participación?**

El estudio no pagará a las personas que participen en él. El valor de la consulta del médico y los exámenes de laboratorio hacen parte de la atención dentro de la Clínica y las pruebas especiales serán cubiertas por la investigación.

- **¿Cuáles son los riesgos de participar?**

Después del pinchazo puedes sentir dolor en el brazo, mareo, que desaparece en unos minutos. En algunos casos puede aparecer un morado en el sitio del pinchazo que desaparecerá en unos días.

- **¿Cuáles son mis derechos como participante de la investigación?**

Debes saber que la participación en el estudio es voluntaria. Si al inicio aceptas y más adelante decides no continuar en el estudio, nadie se enfadará. Es importante informar a tus padres y a la persona responsable del estudio para eliminar las muestras y la información.

• **¿En qué momento voy a conocer los datos finales de la investigación?**

Los resultados finales de la investigación se presentarán a la comunidad por medio de un boletín informativo que se entregará al padre o acudiente del voluntario. Adicionalmente se realizará la publicación de los resultados generales del estudio en la página de internet www.dengolombia.org

• **¿Qué hago si tengo alguna pregunta o problema?**

Si durante la participación en el estudio, tienes alguna pregunta adicional relacionada con el estudio, puedes contactar a los investigadores para que puedas tener respuesta de la pregunta.

Dr. Jaime E. Castellanos

Investigador principal

Director Grupo de virología

Dirección: Avenida Carrera 9 No. 131A-02

Teléfono: (571)- 6489066, 6489000 Ext 1271

Celular: 3102425944

Correo electrónico: castellanosjaime@unbosque.edu.co

Dra. Luz Myriam Claros Giraldo

Director Médico Fundación Clínica Infantil Club Noel

Dirección: Calle 5 #22-76

Cali (Valle)

Teléfono: (572) – 4854404

Celular: 3156603531

Correo electrónico: luzmyclagi@yahoo.es

Si tienes alguna pregunta relacionada con tus derechos como participante en este estudio, puedes comunicarte con el Comité de Ética de la Universidad El Bosque

Comité Ética en Investigaciones, Universidad El Bosque

Dirección: Calle 132 No. 7A - 63 Piso 2 y 3

Bogotá, Colombia

Teléfono: (571)- 6489000 Ext. 1520

Correo electrónico: comiteetica@unbosque.edu.co

FORMULARIO DE FIRMAS.

- He sido invitado(a) a participar en el estudio: **“Síndrome febril por Arbovirus en niños de Cali-Colombia, diagnóstico integrado y herramientas para la clasificación de la severidad”**
- Leí el documento, y sé que puedo hacer preguntas sobre el estudio
- El investigador respondió mis preguntas y comprendí que puedo hacer más preguntas durante mi participación en el estudio.
- Ni las personas de la Clínica ni mis familiares se molestarán, si decido no participar en el estudio.
- Si cambio de opinión después de aceptar, informaré a mis padres y al médico responsable del estudio.

Nombre del participante
Documento de identidad:

Firma Participante

Huella

Fecha
(día/mes/año)

Nombre Tutor legal del participante
Documento de identidad:

Firma Tutor legal

Fecha
(día/mes/año)

Nombre Testigo 1

Firma Testigo 1

Fecha
(día/mes/año)

Nombre Testigo 2

Firma Testigo 2

Fecha
(día/mes/año)

Investigador principal

Firma Investigador principal

Fecha
(día/mes/año)

16.4 ANEXO 4



COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIONES DE LA UNIVERSIDAD EL BOSQUE

MIEMBROS

NADIA YADIRA CASTAÑEDA G.
Lic. Biología y Química
MSc. cPhD. Biotecnología
Investigadora
Presidenta

MARÍA CRISTINA MEJÍA G.
Psicóloga
Representante de la Comunidad
Secretaria Ejecutiva

NOHORA JOYA RAMÍREZ
Psicóloga MSc. PhD.
Experta en Bioética

NELSON HAMID HERMIDA.
Médico MSc.
Especialista en Epidemiología

LILIANA OVIEDO ALBÁN
Psicóloga
Representante de la Comunidad

ABELARDO LEAL HERNÁNDEZ
Abogado MSc. cPhD.
Abogado

DIANA MARCELA BUITRAGO R.
Bacterióloga
PhD Ciencias Farmacéuticas
Experta en Metodología de la
Investigación

LILIAN MARITZA NÚÑEZ F.
Bacterióloga
Especialista en Epidemiología
General
Experta en Metodología de la
Investigación.

EDGAR ORLANDO BELTRAN.
Odontólogo
Farmacólogo

FÉLIX GIOVANNI DELGADO
MSc Bioquímica
Químico Farmacéutico

Bogotá, D.C., 20 de Mayo de 2016

Doctor
MIGUEL OTERO CADENA
Vicerrector de Investigaciones
UNIVERSIDAD EL BOSQUE
Ciudad

Protocolo: "Síndrome febril por *arbovirus* en niños de Cali-Colombia, diagnóstico integrado y herramientas para la clasificación de la severidad"

Cód.: UB 406 -2016

Respetado Doctor Otero:

Atentamente me permito informarle que el Comité Institucional de Ética en Investigaciones de la Universidad El Bosque, en la sesión extra ordinaria del 20 de Mayo 2016, Acta No.012-2016, revisó y aprobó el protocolo ya que se realizaron las correcciones solicitadas.

Atentamente,



Nadia Yadira Castañeda G.
NADIA YADIRA CASTAÑEDA GARCIA

Presidenta
Comité Institucional de Ética en Investigaciones

Diana M.

PBX (57-1) 6 33 13 68 Ext. 1520 Fax (57-1) 6489006
Calle 132 No. 7 A – 85 Casa X.5
comiteetica@unbosque.edu.co
Bogotá D.C., Colombia