

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE
CHINKUNGUNYA NEONATAL: UN ESTUDIO PROSPECTIVO**

Autor:

ROSSANA FORTICH GONZÁLEZ

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE POSGRADO Y EDUCACION CONTINUA

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA

CARTAGENA, COLOMBIA

2015

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE
CHINKUNGUNYA NEONATAL: UN ESTUDIO PROSPECTIVO**

Autor:

ROSSANA FORTICH GONZÁLEZ

Asesores:

**HERNANDO PINZÓN REDONDO, MD
MÉDICO PEDIATRA INFECTÓLOGO, HOSPITAL INFANTIL NAPOLEÓN
FRANCO PAREJA.**

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE POSGRADO Y EDUCACION CONTINUA

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA

CARTAGENA, COLOMBIA

2015

Características clínicas y de laboratorio de chinkungunya neonatal: Un estudio prospectivo

Autores

Hernando Pinzón-Redondo, MD; Angel Paternina-Caicedo, MD; Rossana Fortich, MD; Andrea Zarate-Vergara, MD; Carlos Gómez- Kleebauer, MD; Salim Mattar, PhD; Sady Roa-Valdelamar, MD; Laura Lara-Ortega, MD; Laura Duarte-Osorio, MD.

Instituciones

1. Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja, Cartagena, Colombia.
2. Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.
3. Universidad de Córdoba, Montería, Córdoba.

Título Abreviado: Chinkungunya neonatal un brote en Colombia.

Financiación: Este estudio fue financiado por el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja -Casa del Niño.

Conflicto de intereses: Ningún autor tiene ningún conflicto de intereses que declarar.

Palabras clave: Fiebre Chikungunya, epidemiología, cuidados críticos.

Resumen

Antecedentes: Chikungunya (CHINK) es una enfermedad tropical emergente que debutó en el segundo semestre de 2014 en Colombia. La mayoría de estudios en niños con infección por CHINK se han centrado en las manifestaciones neurológicas, y ninguno de ellos ha sido prospectivo. Nuestro objetivo es caracterizar a CHIK en los niños y detectar diferencias en la presentación y la gravedad entre los recién nacidos y otros grupos de edad.

Métodos: Un estudio de cohorte prospectivo fue diseñado para reunir a todos los pacientes que ingresan en el único centro pediátrico de referencia en la región norte de Colombia. Incluimos 171 pacientes con sintomatología sugestiva, de ellos a 59 se les realizó RT-PCR, de los cuales 54 (92%) fueron positivas. Hemos descrito los signos clínicos, la sintomatología, signos vitales y las características de laboratorio en neonatos (<1 mes de edad), lactante menor (1-11 meses) y niños (> 11 meses). Un valor de $p < 0,05$ fue considerado significativo.

Resultados: La mayoría de los niños eran varones ($n = 89$; 52,1%). La mediana de edad de los 171 niños fue 3,6 meses (IQR 1,3 meses a 4,9 años). La presentación del exantema era diferente al ingreso al servicio de urgencias en los distintos grupos etarios en todas las cohortes, siendo más frecuente en los recién nacidos de los pacientes confirmados ($n = 9$; 81,8%) que en los niños mayores confirmados con CHIK ($n = 12$; 63,2%). Además, por cada aumento de 10% en el registro de carga viral, la temperatura aumenta $0,0069^{\circ}\text{C}$ (IC del 95%, 0,0007 a 0,0132; $P = 0,030$). Por cada aumento de un año de edad, la carga viral disminuye en un 25% (IC del 95%, 6-53). Los recién nacidos tienen un riesgo relativo ajustado de ser ingresados a unidad de cuidados críticos de 7,77 (IC del 95%, 1,37-43,79).

Conclusión: Nuestro estudio muestra que la principal diferencia entre CHIK en recién nacidos y otros grupos de edad pediátrica son la mayor frecuencia de exantema y la mayor gravedad de la enfermedad lo que incrementa el riesgo de ingreso a unidad de cuidados intensivos.

Palabras clave: Fiebre Chikungunya, epidemiología, cuidados crítico.

Abstract

Background: Chikungunya (CHINK) is an emerging tropical disease that debuted in the second semester of 2014 in Colombia. Most children reports of CHINK infection have been focused in neurologic manifestations, and none to our knowledge has been prospective. We aim to characterize CHINK in children and detect differences in presentation and severity between neonates and other age-groups.

Methods: A prospective cohort was design to collect all patients entering the only pediatric center in the northern Colombian region. We collected 171 patients with

suggestive symptomatology, of them 59 patient samples were tested with RT-PCR, which 54 (92%) were positive. We described clinical signs, symptomatology, vital signs and laboratory characteristics in neonates (<1 month of age), infants (1-11 months), and children (>11 months). A p-value <0.05 was considered significant.

Results: Most children were male ($n = 89$; 52.1%). Median age in the 171 children was 3.6 months (IQR, 1.3 months to 4.9 years). Exanthema was different at emergency department presentation by age-groups in all cohorts, being more frequent in neonates of the confirmed patients ($n=9$; 81.8%) than in confirmed children with CHINK ($n=12$; 63.2%). Also, for each 10% increase in log-viral load, temperature increases 0.0069 (95% CI, 0.0007-0.0132; $P=0.030$). For each increasing year of age, log-viral load diminishes 25% (95% CI, 6-53). Neonates have an adjusted relative risk of being admitted to critical care of 7.77 (95% CI, 1.37-43.79).

Conclusion: Our study shows that the main difference between CHINK in neonates and other pediatric age groups are the more frequency of exanthema, and the higher risk of being severe enough that critical care.

Keywords: Chikungunya Fever, epidemiology, critical care.

Introducción

La infección por el virus Chikungunya (CHIK) es una enfermedad tropical emergente con una gran tasa de ataque [1]. El virus de chikungunya es un alfavirus de la familia Togaviridae, transmitido principalmente por los mosquitos *Aedes Aegypti* y *Aedes Albopictus*, las mismas especies involucradas en la transmisión del dengue, ampliamente distribuidos en regiones tropicales y subtropicales del mundo [2-4]. Esta enfermedad reemergente, inició su diseminación en la mayoría de países tropicales de América Latina susceptibles a transmisión epidémica, por lo que tiene un gran potencial para causar incrementos importantes en la morbilidad y en los costos sanitarios de la zona si no se controla [5].

Grandes brotes ocurrieron en La Reunión, una isla francesa situada en el Océano Índico, producto de la diseminación desde la costa de Kenya, donde se estima que ocurrieron cerca de 500.000 casos entre 2004 y 2006 [6,7]. La epidemia se propagó rápidamente desde el océano indico hasta la India, infectado a más de 1.39 millones de personas antes de finalizar el año 2006 [8], continuando su diseminación hasta llegar al punto máximo de preocupación en año 2007, cuando se detectó diseminación autóctona de la enfermedad en el norte de Italia [9]. Brotes más recientes se detectaron en el caribe, específicamente en Martinica, Estados Unidos y Guayana Francesa, donde se encontraron individuos viremicos con CHIK provenientes de áreas de transmisión endémica o epidémica de la enfermedad, por lo que inicialmente se descartó transmisión autóctona [10]. Sin embargo, estas áreas presentan vectores competentes y huéspedes susceptibles no expuestos previamente, que pudieron haber mantenido la transmisión endémica de CHIK en las Américas. Todos estos factores le brindan al CHIK la capacidad de emerger, reemerger y diseminarse de forma rápida en nuevas áreas geográficas, donde el continente americano no es la excepción.

CHIK puede afectar a personas de cualquier edad, sin embargo, los pacientes pediátricos y los ancianos son más propensos a desarrollar manifestaciones graves [8-11]. Aunque no existe un tratamiento específico para la infección por CHIK, la detección clínica precoz de los pacientes de riesgo permitiría llevar a cabo el tratamiento adecuado y el apoyo pertinente para prevenir la enfermedad severa por CHIK. Esto disminuiría el número de ingresos a unidad de cuidado crítico, así como la discapacidad asociada a estados crónicos de la enfermedad [14, 15].

A pesar de ser la población pediátrica un grupo de riesgo para enfermedad grave por CHIK, existen pocos informes y/o estudios que caractericen desde el punto de vista clínico y de laboratorio la infección por CHIK [12,13]. El objetivo de este informe es determinar las características clínicas y de laboratorio de la infección neonatal y pediátrica por CHIK, para evaluar la gravedad de la enfermedad en los recién nacidos en comparación con otros grupos etarios de edad pediátrica.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio de cohorte prospectivo para caracterizar un brote por CHIK en edades pediátricas en Cartagena (Bolívar, Colombia), ciudad que promedia 1 millón de habitantes. El Instituto Nacional de Salud de Colombia informa [14], que el estallido de CHIK comenzó en Mahates (Bolívar, Colombia) y San Juan Nepomuceno (Bolívar, Colombia). Posteriormente se extendió el brote de fiebre por chinkungunya a otras zonas rurales cercanas en el norte de Colombia, nuestro hospital como centro de referencia en pediatría, planteó un estudio de investigación para evaluar las características de la enfermedad en esta población. Nuestra recopilación de datos se inició el 22 de septiembre, y se prolongó hasta el 14 de diciembre del 2014.

Población y muestra

El escenario de nuestro estudio fue el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja (HINFP), único hospital pediátrico universitario con atención especializada las 24 horas en Cartagena y la región en general. La Junta de Revisión Institucional del HINFP y el comité de ética aprobó la investigación. Los pacientes pediátricos con sospecha de enfermedad por chinkungunya fueron incluidos en el estudio. Los pacientes con inicio agudo de fiebre ($> 38^{\circ} \text{C}$) fueron incluidos en el estudio. Los pacientes con fiebre mayor a 15 días o con prueba positiva para dengue tipo IgM o NS1 fueron excluidos. Se realizaron los estudios pertinentes para descartar sepsis neonatal en dicho grupo (hemocultivo, urocultivo y punción lumbar).

Definiciones de variables y la recolección de datos

Un formulario de recolección de datos fue diseñado para los niños que cumplían los criterios de inclusión. Los médicos y el personal de salud de la sala de urgencias fueron capacitados para detectar posibles casos de fiebre de chinkungunya.

Variables de laboratorio clínico- demográficos: Las variables se evaluaron el primer día de los síntomas y al ingreso al servicio de urgencia del HINFP. Se recogieron variables demográficas (edad, sexo y nivel socioeconómico), variables clínicas, signos vitales, y las variables de laboratorio, (ver Tabla 1,2 y 3). De acuerdo con la edad del paciente se analizaron los datos de laboratorio.

Confirmación de Chinkungunya: A una muestra aleatoria de 59 niños se les realizó pruebas diagnósticas para chinkungunya través de RT-PCR, con realización de carga viral. Se realizó un análisis de subgrupos para estos niños con infección confirmada.

Análisis de los datos

La base de datos se analizó en Stata 13 (Stata para Windows; StataCorp; TX, EE.UU.). Una $p < 0,05$ se consideró significativo para el análisis.

Se han reportado variables categóricas en porcentajes y las variables continuas en media o mediana, si la variable tenía una distribución normal o no, respectivamente. La normalidad se evaluó a través de la prueba de Shapiro-Wilk.

Valores de p para las variables categóricas fueron evaluadas a través de la prueba exacta de chi cuadrado o de Fisher, cuando eran apropiadas. Para el análisis continuo de las variables normales de la varianza (ANOVA) fue utilizado; para las variables no normales continuas se llevó a cabo la prueba de Kruskal-Wallis.

Para medir la magnitud del efecto, se calcularon los riesgos relativos mediante regresión logística crudo y ajustado. También se evaluó el efecto de incremento de la carga viral en algunas variables a través de regresión lineal. El análisis de regresión con intervalos de confianza del 95% (IC) se llevó a cabo.

Resultados

Descripción de la cohorte

Un total de 171 niños fueron ingresados al servicio de urgencias con infección por chikungunya. En 54/171 (31,6%) se confirmó la infección por RT-PCR. La mayoría de los niños eran varones (n = 89; 52,1%); 18/170 (10,6%) procedían de zonas rurales. La mediana de la edad al momento de la admisión fue de 3,6 meses (IQR, de 1,3 meses a 4,9 años). (Ver flujograma No. 1)

Características de laboratorio

La hemoglobina y el hematocrito se redujo significativamente en los neonatos (n = 11) con CHIK confirmado (p <0,001). Se encontró una disminución en el recuento de plaquetas (<100.000 células por mm³) en el 20% (n = 2) de los neonatos (p = 0,040). Los glóbulos blancos también fueron encontrados disminuidos de acuerdo a los valores normales para la edad, en el 80% (n = 8) de todos los recién (p <0,001).

Signos Clínicos

El exantema fue más frecuente en los recién nacidos en todas las cohortes, excepto la cohorte de pacientes confirmados en la admisión de urgencias (p = 0,269). La localización más frecuente del exantema fue generalizado. Además de la localización y el tipo de exantema, ningún otro dato clínico fue significativamente diferente por grupos de edad en las cohortes. (Ver Tabla 2 y la Tabla 3)

Carga Viral

La mediana con IQR de la carga viral en los recién nacidos, lactantes entre 1 y 11 meses y los niños mayores de 12 meses, se muestran en la Figura 1. Carga viral absoluta (en escala logarítmica) fue inversamente proporcional a la edad. Por cada año que aumentaba la edad, la carga viral disminuye un 25% (IC del 95%, 6-53). La temperatura también se relacionó con los valores de carga viral, por cada aumento del 10% en el el

registro de carga viral, la temperatura aumenta $0,0069^{\circ}\text{C}$ (IC del 95%, $0,0007-0,0132$; $P = 0,030$). La Figura 2 muestra la asociación entre la carga y la temperatura.

Los neonatos de la cohorte confirmada y no confirmada ($n = 171$) tienen un riesgo relativo crudo de ser admitido en cuidados intensivos en comparación con otros grupos de edad de $5,79$ (IC del 95%, $1,36-24,74$), y un riesgo relativo ajustado (por sexo) de $5,77$ (95% CI, $1,34$ a $24,74$).

Discusión

Este es el primer estudio que caracteriza los signos clínicos y los parámetros de laboratorio de CHIK en la población pediátrica y neonatal en las Américas. Nuestra principal conclusión es que la infección por CHIK es más grave en los recién nacidos, en quienes la carga viral es mayor que en el resto de los infantes.

La enfermedad por CHIK tiene dos fases: la aguda y crónica (15). Nuestro estudio caracteriza la fase aguda de la enfermedad, la búsqueda de fiebre (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$), y exantema, siendo estas las manifestaciones más frecuentes de CHIK en los niños. La presencia de artralgia y artritis no fueron establecidas con facilidad en los niños, especialmente en los recién nacidos, por lo tanto, es un signo de poco valor en la población pediátrica en la fase aguda de la enfermedad.

La presentación clínica de la enfermedad por CHIK el primer día de la enfermedad y a la admisión al servicio de urgencia varía según la edad. Se encontró que el exantema generalizado y la fiebre fueron la manifestación pediátrica más frecuente de CHIK. Estudios previos en adultos han demostrado otras manifestaciones importantes a tener en cuenta para el diagnóstico de CHIK (16), como edema, convulsiones, conjuntivitis, o vómito, teniendo frecuencia baja o muy baja en nuestro estudio; por lo que dichas manifestaciones no se tienen en cuenta como signos de CHIK en el paciente pediátrico. La disminución del recuento de plaquetas no fué un hallazgo clave para realizar el diagnóstico de la enfermedad. Aunque se encontró que el 20% de los recién nacidos tienen una disminución del recuento de plaquetas. Sin embargo sólo llega a ser del 4%, cuando incluimos los 171 pacientes de la cohorte pediátrica. Estos resultados son importantes desde el punto de vista clínico, porque la trombocitopenia no es una característica patológica importante de CHIK en pediatría, pero podría servir como herramienta de diagnóstico para diferenciar CHIK de dengue en niños mayores de 1 año.

El estudio mostró incremento en el recuento de glóbulos blancos sólo en 11% de los niños (sin diferencias significativas según la edad), mientras que la leucopenia se evidenció en el 80% de los recién nacidos y el 43,5% de la toda cohorte de niños confirmados.

En nuestra evaluación el grupo neonatal y los lactantes menores son más propensos a desarrollar formas graves de la enfermedad, con aumento de la carga viral. Además, los

recién nacidos tienen un riesgo cinco veces más alto para requerir hospitalización en unidad de cuidado crítico que los niños mayores. Esto es importante para establecer políticas de salud pública que protegerían a los recién nacidos, como la vacunación contra CHIK. Nuestro estudio es relevante para la vacuna que actualmente se está probando para la infección por CHIK. Si la vacunación no se administra al nacer, un efecto rebaño importante tendría que ocurrir a fin de disminuir la frecuencia de la enfermedad en los recién nacidos, el grupo de edad con mayor carga económica y de salud relativa de la enfermedad (17). Esto significa que la cobertura de vacunación tendría que ser muy alto para provocar un efecto en el grupo neonatal, en quienes el riesgo relativo de la enfermedad sería mayor. También, la transmisión vertical era relativamente rara en la epidemia de La Reunión (9), pero se produce si la madre está infectada en el trabajo de parto, lo que sugiere que si la vacuna está disponible, se necesita realizar cobertura para la mujer embarazada.

Es importante tener en cuenta las limitaciones en nuestro estudio, así como sus fortalezas. No hemos podido realizar la prueba confirmatoria en todos los niños con CHIK debido a la naturaleza abrumadora y nueva del brote. A pesar de ello, en esos 59 niños que probamos al azar de toda nuestra colección de datos, CHIK se encontró en el 92% de todas las muestras. Aunque debido a la naturaleza de la epidemia no pudimos recoger todos los valores de laboratorio, llegamos a ~ 90% de los datos completos para la mayoría de los análisis, consideramos el sesgo de selección es pequeño. El sesgo de información se consideró bajo en nuestro estudio debido al diseño prospectivo de nuestra evaluación

Conclusión

Este estudio muestra que la principal diferencia entre CHIK en recién nacidos y otros grupos de edad pediátrica son la mayor frecuencia de exantema y el mayor riesgo de ingreso a unidad de cuidado intensivo por la gravedad de la enfermedad en este grupo de pacientes.

Esto demuestra que a pesar de que CHIK es una enfermedad relativamente leve en la población adulta, los niños recién nacidos corren más riesgo de gravedad, y que el porcentaje de pacientes de este grupo etario que ingresan a cuidado crítico es del 14,3%, cinco veces mayor que otros grupos pediátricos .

Agradecimientos

Estamos agradecidos con el personal clínico del Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja -Casa del Niño por su ayuda en la realización de esta investigación.

Referencias

1. Queyriaux B, Simon F, Grandadam M, Michel R, Tolou H, Boutin JP. Clinical burden of chikungunya virus infection. *Lancet Infect Dis.* Jan 2008; 8(1):2-3.
2. Mohan A. Chikungunya fever: clinical manifestations & management. *Indian J Med Res.* 2006; 124:47164.
3. Simon F, Savini H, Parola P. Chikungunya: a paradigm of emergence and globalization of vector-borne diseases. *Med Clin North Am.* 2008; 92:1323643.
4. Pialoux G, Gaüzère BA, Jauréguiberry S, Strobel M. Chikungunya, an epidemic arbovirosis. *Lancet Infect Dis.* 2007; 7:319627.
5. Powers AM, Logue CH. Changing patterns of chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus. *J Gen Virol* 2007; 88:236362377.
6. Borgherini G, Poubeau P, Staikowsky F, et al. Outbreak of chikungunya on Reunion Island: early clinical and laboratory features in 157 adult patients. *Clin Infect Dis.* Jun 1 2007; 44(11):1401-1407.
7. Staikowsky F, Le Roux K, Schuffenecker I, et al. Retrospective survey of Chikungunya disease in Reunion Island hospital staff. *Epidemiol Infect.* Feb 2008; 136(2):196-206.
8. Rishnamoorthy K, Harichandrakumar KT, Krishna Kumari A, Das LK. Burden of chikungunya in India: estimates of disability adjusted life years (DALY) lost in 2006 epidemic. *J Vector Borne Dis.* 2009; 46:26635.
9. Angelini P, Macini P, Finarelli AC, et al. Chikungunya epidemic outbreak in Emilia-Romagna (Italy) during summer 2007. *Parassitologia.* Jun 2008; 50(1-2):97-98.
10. CDC. Chikungunya fever diagnosed among international travelers United States, 2005-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Sep 29 2006; 55(38):1040-1042.
11. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, et al. Atypical chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Reunion. *Epidemiol Infect.* 2009; 137(4):534-541.

12. Lemant J, Boisson V, Winer A, et al. Serious acute chikungunya virus infection requiring intensive care during the Reunion Island outbreak in 2005-2006. *Crit Care Med.* 2008; 36(9):2536-2541.
13. Gerardin P, Barau G, Michault A, et al. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Reunion. *PLoS Med.* 2008; 5(3):e60.
14. Vigilancia de CHIKV en Las Américas: Detección y diagnóstico por laboratorio. OMS 2014.
15. Staples JE, Breiman RF, Powers AM. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(6):942-948.
16. Sebastian MR, Lodha R, Kabra SK. Chikungunya infection in children. *Indian J Pediatr.* 2009; 76:18569. Epub 2009 Mar. 28.
17. Valampampil JJ, Chirakkarot S, Letha S, Jayakumar C, Gopinathan KM. Clinical profile of Chikungunya in infants. *Indian J Pediatr.* 2009; 76:15165. Epub 2009 Mar. 28.

Tabla 1. Características de la cohorte prospectiva de CHIK confirmada (n = 54) en la admisión a emergencia en una institución de salud en Cartagena (Colombia).

Variable	Age-group			Total	P-value
	<1 mes n = 11 (20.4%)	1-11 meses n = 24 (44.4%)	>12 meses n = 19 (35.2%)		
Edad, mediana (IQR)	0.6 (0.4-0.9)	2.1 (1.4-3.7)	93.4 (35.5-131.6)	2.9 (1.2-35.5)	<0.001
Sexo, n (%)					0.489
- Masculino	8 (72.7)	12 (50.0)	10 (52.6)	30 (55.6)	
- Femenino	3 (27.3)	12 (50.0)	9 (47.4)	24 (44.4)	
Residencia, n (%)					0.526
- Urbana	11 (100.0)	21 (87.5)	18 (94.7)	50 (92.6)	
- Rural	0 (0.0)	3 (12.5)	1 (5.3)	4 (7.4)	
Tiempo por con los síntomas, mediana (IQR)*	1 (0-1)	1 (1-2)	2 (1-3)	1 (1-3)	0.344
Signos vitales, mediana (IQR)					
- Pulso, frecuencia por minuto	145.0 (140.0-180.0)	135.5 (120.0-151.0)	120.0 (90.0-128.0)	130.0 (120.0-145.0)	<0.001
- Frecuencia respiratoria, frecuencia por minuto	36.0 (30.0-55.0)	33.5 (29.0-44.0)	25.0 (20.0-28.0)	30.0 (25.0-42.0)	<0.001
- Temperatura, °C	38.2 (36.5-38.7)	38.6 (38.0-39.3)	37.8 (37.0-38.5)	38.3 (37.5-39.0)	0.056
- Presión arterial sistólica	70.0 (69.5-80.0)	84.5 (59.5-100.0)	97.5 (90.0-110.0)	90.0 (79.0-100.0)	0.047
- Presión arterial diastólica	55.0 (50.0-66.0)	57.5 (51.5-65.0)	64.0 (60.0-70.0)	60.0 (55.0-70.0)	0.444
Laboratorios, mediana (IQR)					
- Hemoglobina, gr/dL	12.7 (10.1-13.0)	10.1 (9.2-10.7)	11.7 (11.4-13.7)	11.1 (10.0-12.7)	<0.001
o Incremento por edad	0 (0)	0 (0)	1 (6.3)	1 (2.0)	0.540
o Decremento por edad	11 (100)	5 (65.2)	4 (25.0)	30 (60.0)	<0.001
- Hematocrito, %	33.5 (29.8-39.5)	30.3 (28.9-32.2)	35.6 (34.0-40.5)	32.9 (29.9-36.1)	<0.001
o Incremento por edad	0 (0)	0 (0)	1 (6.3)	1 (2.1)	0.553
o Decremento por edad	9 (90)	15 (71.4)	2 (12.3)	26 (55.3)	<0.001
- Plaquetas, 1,000 células por mm ³	242.0 (200.0-324.0)	278.5 (219.0-372.0)	214.0 (190.0-246.0)	246.0 (203.0-303.0)	0.042
o Incremento por edad	1 (10)	4 (18.2)	0 (0)	5 (10.4)	0.204
o Decremento por edad	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	2 (4.2)	0.040
- Leucocitos, 1,000 células por mm ³	6.0 (4.3-7.3)	6.2 (4.5-10.3)	6.4 (5.6-9.8)	6.3 (4.8-9.8)	0.818
o Incremento por edad	1 (10.0)	3 (13.6)	1 (7.1)	5 (10.9)	1.000
o Decremento por edad	8 (80.0)	10 (45.5)	2 (14.3)	20 (43.5)	0.006
- Linfocitos	0.2 (0.1-0.3)	0.5 (0.3-0.6)	0.3 (0.2-0.4)	0.3 (0.2-0.5)	0.001
o Incremento por edad	0 (0)	6 (27.3)	14 (100)	20 (43.5)	<0.001
o Decremento por edad	10 (100)	15 (68.18)	0 (0)	25 (54.4)	<0.001
Admisión a unidad de cuidados intensivos, n (%)					0.304
- Admisión	1 (9.1)	0 (0)	1 (5.3)	2 (3.7)	
- Egreso sin UCI	10 (90.9)	24 (100.0)	18 (94.7)	52 (96.3)	

Nota: Sólo en 50/54 (92,6%) se recogieron pruebas de hemoglobina, 47/54 (87,0%) hematocrito, 46/54 (85,2%) de leucocitos y linfocitos y 48/54 (88,95%) recuento de plaquetas.

* El tiempo con síntomas previos a la admisión de emergencia.

Tabla 2. Sintomatología al ingreso hospitalario de los pacientes con CHIK en Cartagena (Colombia).

	Pacientes confirmados (n = 54)			Toda la cohorte (n = 171)		
	n = 11 (20.4)	n = 24 (44.4)	n = 19 (35.2)	<1 months	1-11 months	>12 months
	n = 11 (20.4%)	n = 24 (44.4%)	n = 19 (35.2%)	n = 28 (16.4%)	n = 75 (43.9%)	n = 68 (39.8%)
Presencia de exantema*	9 (81.8)	20 (83.3)	12 (63.2)	20 (71.4)	58 (77.3)	33 (48.5)
Localización del exantema						
– Exantema Generalizado *	9 (81.8)	20 (83.3)	12 (63.2)	20 (71.4)	56 (74.7)	32 (47.1)
– Cara	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2.7)	1 (1.5)
– Tórax	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.3)	1 (1.5)
– Abdomen	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
– Extremidades inferiores	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
– Extremidades Superiores	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tipo de exantema «						
– Eriemato-papular	2 (18.2)	7 (29.2)	5 (26.3)	6 (21.4)	19 (25.3)	14 (20.6)
– Maculopapular	3 (27.3)	6 (25.0)	3 (15.8)	6 (21.4)	22 (29.3)	7 (10.3)
– Islas blancas en mar rojo	0 (0)	1 (4.2)	1 (5.3)	0 (0)	1 (1.3)	1 (1.5)
– Papulo-biloso	0 (0)	0 (0)	1 (5.3)	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)
– Pruriginoso	0 (0)	1 (4.2)	0 (0)	1 (3.6)	4 (5.3)	1 (1.5)
– Descamación	1 (9.1)	1 (4.2)	0 (0)	1 (3.6)	1 (1.3)	0 (0)
– Petequia	1 (9.1)	0 (0)	0 (0)	1 (3.6)	0 (0)	1 (1.5)
– Hiperpigmentacion	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.6)	1 (1.3)	0 (0)
– Dermatitis exfoliativa	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fiebre	10 (90.9)	23 (95.8)	18 (94.7)	25 (89.3)	70 (93.3)	57 (83.8)
Diarrea	1 (9.1)	3 (12.5)	0 (0)	2 (7.1)	7 (9.3)	5 (7.4)
Conjuntivitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Estomatitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.6)	0 (0)	0 (0)
Úlceras orales	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.6)	0 (0)	0 (0)
Edema	0 (0)	2 (8.3)	0 (0)	2 (7.1)	5 (6.7)	1 (1.5)
Edema facial	0 (0)	1 (4.2)	0 (0)	0 (0)	4 (5.3)	1 (1.5)
Edema en extremidades inferiores	0 (0)	1 (4.2)	1 (5.3)	1 (3.6)	5 (6.7)	3 (4.4)
Ascitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Derrame pleural	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hematemesis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2.9)
Hematuria (macroscopica)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hemoptisis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hematoma	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Convulsiones	0 (0)	0 (0)	1 (5.3)	0 (0)	1 (1.3)	2 (2.9)

* La presencia de exantema fue estadísticamente significativa en los pacientes de toda la cohorte (n = 171; p = 0,001) y no en los pacientes confirmados (n = 54; p = 0,269). El exantema generalizado difería por grupos de edad en toda la cohorte (n = 171; p = 0,001) y no en los pacientes confirmados (n = 54; p = 0,269). El exantema maculopapular era diferente en toda la cohorte (n = 171; p = 0,019) y no en pacientes confirmados (n = 54; p = 0,696). Todas las demás asociaciones de signos clínicos entre los grupos de edad no fueron significativas.

Ä Tipo de exantema no se recogió en todos los casos, como tal, los denominadores pueden diferir.

Tabla 3. Sintomatología durante el primer día con CHIK en Cartagena (Colombia)

	Confirmed patients (n = 57)			All cohort (n = 171)		
	<1 meses n = 11 (20.4%)	1-11 meses n = 24 (44.4%)	>12 meses n = 19 (35.2%)	<1 meses n = 28 (16.4%)	1-11 meses n = 75 (43.9%)	>12 meses n = 68 (39.8%)
Presencia de exantema *	9 (81.8)	20 (83.3)	8 (42.1)	20 (71.4)	64 (85.3)	35 (35.5)
Localización del exantema						
– Exantema Generalizado *	9 (81.8)	20 (83.3)	8 (42.1)	20 (71.4)	61 (81.3)	29 (42.7)
– Cara	(0.0)	(0.0)	(0.0)	0 (0.0)	3 (4.0)	5 (7.4)
– Tórax	(0.0)	(0.0)	(0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (2.9)
– Abdomen	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
– Extremidades inferiores	(0.0)	(0.0)	(0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)
– Extremidades superiores	(0.0)	(0.0)	(0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Tipo de exantema «						
– Papuloeritematoso 01	4 (36.4)	7 (29.2)	4 (21.1)	9 (32.1)	20 (26.7)	15 (22.1)
– Maculopapuloeritematoso01	1 (9.1)	10 (41.7)	3 (15.8)	5 (17.9)	32 (42.7)	10 (14.7)
– Islas blancas en mar rojo01	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.5)
– Papuloampoloso01	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
– Pririginoso	(0.0)	(0.0)	(0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.4)
– Descamación	1 (9.1)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.3)	0 (0.0)
– Petequias	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.5)
– Hiperpigmentacion	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.3)	0 (0.0)
– Dermatitis exfoliativa	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
Fiebre	11 (100.0)	24 (100.0)	18 (94.7)	27 (96.4)	74 (98.7)	65 (95.6)
Diarrea	1 (9.1)	3 (12.5)	0 (0.0)	2 (7.1)	7 (9.3)	3 (4.4)
Conjuntivitis	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
Estomatitis	(0.0)	(0.0)	(0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ulceras Orales	(0.0)	(0.0)	(0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Edema	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	2 (7.1)	5 (6.7)	1 (1.5)
Facial edema	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.0)	1 (1.5)
Edema de miembros inferiores	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	2 (7.1)	7 (9.3)	2 (2.9)
Ascitis	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
Derrame pleural	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
Hematemesis	(0.0)	(0.0)	(0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Hematuria (macroscópica)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
Hemoptisis	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
Hematoma	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
Convulsiones	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.4)

* La presencia de exantema fue estadísticamente significativa en pacientes confirmados (n = 54; p = 0,009) y toda la cohorte (n = 171; p = 0,001). El exantema generalizado fue diferente por grupos de edad en toda la cohorte (n = 171; p <0,001) y en los pacientes confirmados (n = 54; p = 0,009). El exantema maculopapular fue diferente en toda la cohorte (P <0,001) y no en los pacientes confirmados (n = 54; p = 0,084). Todas las demás asociaciones de signos clínicos entre los grupos de edad no fueron significativas.

ÄTipo de exantema no se recogió en todos los casos, como tal, denominadores pueden diferir

Figura 1. Diagrama de caja carga viral de CHIK en neonatos versus niños mayores de 1 mes de vida (n=54)

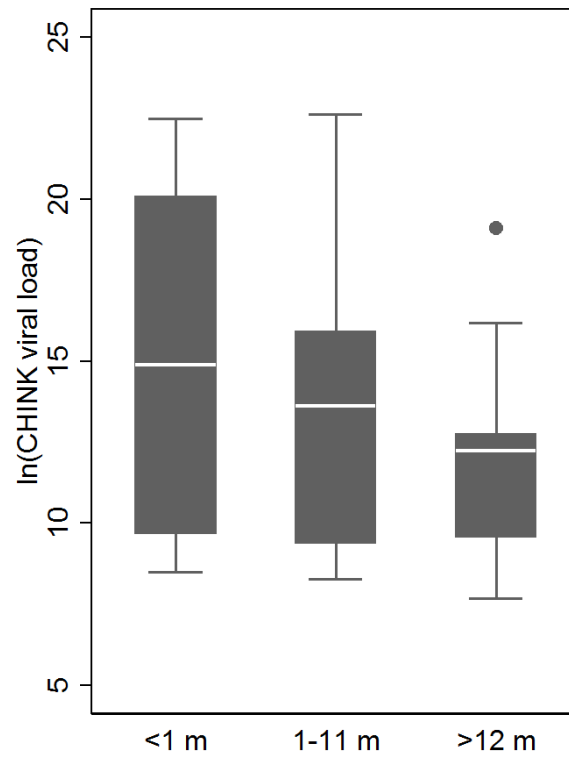


Figura 2. Regresión lineal entre la temperatura y la carga viral de CHIK ($n = 54$).

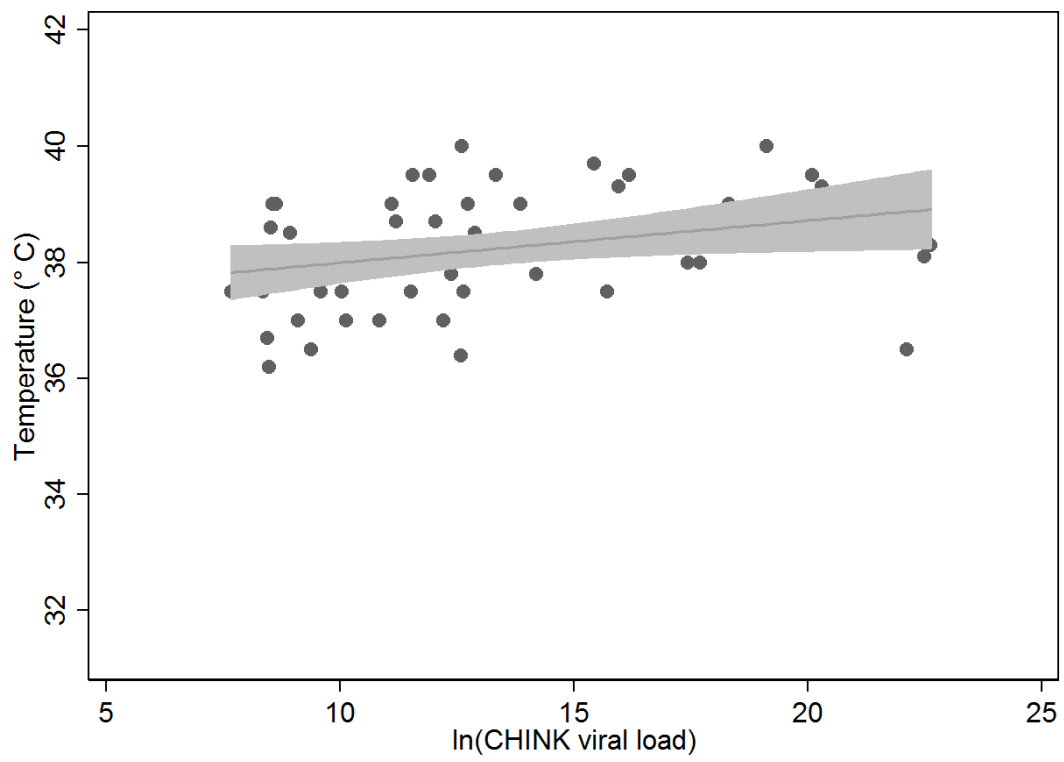
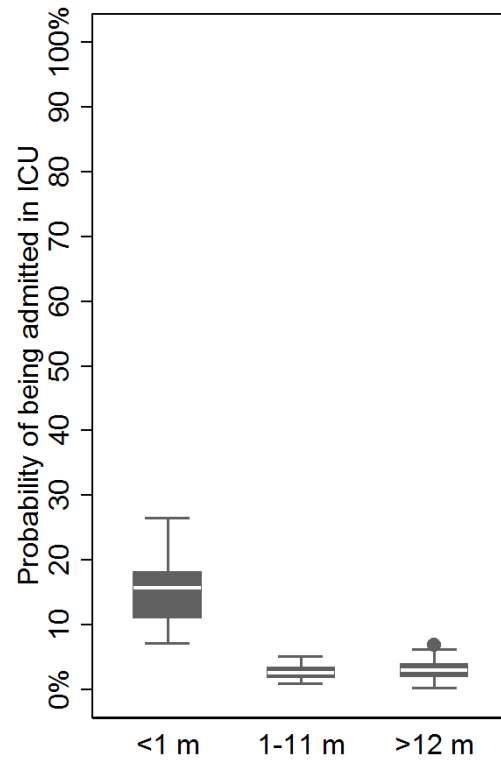


Figure 3. Probabilidad de ingreso a unidad de cuidado critico por grupo etario.
(*n*= 171).



FLUJOFRAMA NO. 1 FORMATO DE RECOLECCIÓN DE PACIENTES

