

**INCIDENCIA DE INFECCIÓN VERTICAL EN RECIÉN NACIDOS DE
GESTANTES CON CHIKUNGUNYA PERIPARTO**

VALENTINA HERRERA GARCÍA



**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD - ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
BUCARAMANGA
2018**



**INCIDENCIA DE INFECCIÓN VERTICAL EN RECIÉN NACIDOS DE
GESTANTES CON CHIKUNGUNYA PERIPARTO**

VALENTINA HERRERA GARCÍA

**Trabajo de Investigación para optar al título de
Especialista en Pediatría**

Director

**LUIS ALFONSO PÉREZ VERA
Médico pediatra neonatólogo**

Codirector

**LUIS ÁNGEL VILLAR CENTENO
Médico Epidemiólogo**

Asesor epidemiológico:

**LUIS ALFONSO DÍAZ
Médico pediatra y magíster en epidemiología**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD - ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
BUCARAMANGA**

2018

DEDICATORIA

Es normal tener miedo. Es normal llorar. Todo es normal, pero rendirse no debería ser una opción.

La verdadera felicidad se encuentra en la gratitud. Debemos estar agradecidos de estar vivos y vivir cada momento con felicidad.

A Dios, la virgen María, los Ángeles y los Santos, mi familia, mis amigos que permitieron que este sueño fuera real.

AGRADECIMIENTOS

A todas las personas que hicieron posible la realización de este trabajo.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	15
1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	16
2 JUSTIFICACIÓN	18
3 OBJETIVOS	19
3.1 OBJETIVO GENERAL.....	19
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
4 MARCO REFERENCIAL.....	20
4.1 VIROLOGÍA Y MECANISMO DE TRANSMISIÓN.....	20
4.2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS	20
4.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	24
4.4 COMPLICACIONES	25
4.5 GRUPOS DE RIESGO DE SEVERIDAD.....	25
4.6 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	26
5 DISEÑO METODOLÓGICO	27
5.1 TIPO DE ESTUDIO.....	27
5.2 POBLACIÓN.....	27
5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	27
5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	27
5.5 TAMAÑO DE MUESTRA	28
5.6 VARIABLES.....	28
5.7 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN	31

5.8	GRAFICO ACÍCLICO DIRIGIDO	33
5.9	ANÁLISIS.....	34
5.10	ÉTICA	36
6	RESULTADOS	38
6.1	POBLACIÓN ESTUDIADA	38
6.2	CARACTERISTICAS GENERALES	40
6.3	MADRES CON INFECCIÓN CHIKV CONFIRMADA.....	44
6.4	NIÑOS CON INFECCIÓN CHIKV CONFIRMADA.....	48
6.5	CASOS REPRESENTATIVOS	50
7	DISCUSIÓN	52
8	CONCLUSIONES.....	57
9	DIVULGACIÓN.....	58
	CITAS	59
	BIBLIOGRAFÍA.....	64
	ANEXOS	66

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Flujograma de inclusión de pacientes.....	32
Figura 2. Flujograma conceptual del diseño del estudio	33
Figura 3. Flujograma de pacientes incluidos en el estudio	38
Figura 4. Calendario de ocurrencia de eventos de transmisión vertical de Chikungunya durante el 2015. *	39

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Casos de Chikungunya notificados en Colombia	21
Tabla 2. Chikungunya en la región Oriental de Colombia, acumulado 2015	22
Tabla 3. Frecuencia de los síntomas de infección aguda por CHIKV	24
Tabla 4. Manifestaciones clínicas congénitas (20).....	25
Tabla 5. Diagnóstico diferencial CHIKV/DENGUE (20)	26
Tabla 6. Operacionalización de las variables a captar en Gestantes.....	28
Tabla 7. Operacionalización de las variables a captar en RN.....	29
Tabla 8. Clasificación de los casos	36
Tabla 9. Clasificación de casos neonatales según pruebas diagnósticas.....	39
Tabla 10. Madres incluidas en el estudio. Hospital Universitario de Santander.....	41
Tabla 11. Características generales de los RN incluidos en el estudio. Hospital Universitario de Santander	42
Tabla 12. Datos de interés de las gestantes con infección CHIKV confirmada	45
Tabla 13. Gestantes madres de neonatos con infección CHIKV confirmada.....	46
Tabla 14. Recién nacidos confirmados con CHIKV congénito.....	48

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Aprobación comité de ética	67
Anexo B. Ficha de recolección.....	69
Anexo C. Soportes de divulgación	71

RESUMEN

TÍTULO: INCIDENCIA DE INFECCIÓN VERTICAL EN RECIÉN NACIDOS DE GESTANTES CON CHIKUNGUNYA PERIPARTO.*

AUTOR: VALENTINA HERRERA GARCÍA.**

PALABRAS CLAVE: CHIKUNGUNYA, TRANSMISIÓN VERTICAL, GESTANTES, NEONATOS, SÍNDROME HIPERALGÉSICO, ENCEFALOPATÍA

DESCRIPCIÓN:

La transmisión vertical de la infección por el virus del Chikungunya (CHIKV) es mucho más frecuente en el periodo periparto respecto a las otras etapas del embarazo. Colombia estaba libre de la infección por el CHIKV hasta Julio de 2014, el primer caso reportado en Santander apareció en septiembre de 2014. De ahí la importancia epidemiológica, investigar el comportamiento de la transmisión vertical en una población como Bucaramanga sin historia de infección por CHIKV, y con alta endemicidad por dengue. Los niños que nacen de gestantes infectadas periparto se ven comprometidos en una proporción alta, estimada del 50%; este dato proviene de dos epidemias razonablemente estudiadas (1). De los afectados, el 52% son sintomáticos (síndrome de hiperalgesia, fiebre, exantema) y 12% presentan manifestaciones graves como coagulación intravascular diseminada o compromiso del sistema nervioso central (convulsiones, edema o hemorragias cerebrales, con un alto riesgo para desarrollar discapacidades cognitivas persistentes) (1). Sin embargo, no hay sustento en la literatura si las manifestaciones en sistema nervioso central son secundarias a encefalitis o encefalopatía. Teniendo en cuenta el impacto social y de salud que se genera con la infección vertical de CHIKV, se realizó un estudio cohorte retrolectiva para caracterizar el porcentaje de recién nacidos afectados por madres con caso sospechoso de CHIKV, atendidas en el Hospital Universitario de Santander (HUS); se revisaron los aspectos epidemiológicos, clínicos, biológicos, e imagenológicos. En los casos de recién nacidos con infección vertical de CHIKV, se describió el cuadro clínico que presentaron; en caso de tener compromiso del sistema nervioso central, se revisaron las pruebas virológicas de líquido cefalorraquídeo (LCR) e imagenológicas. Se halló una tasa de infección vertical del 65%.

* Trabajo de Investigación

** Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Departamento de Pediatría. Director: Luis Alfonso Pérez Vera.

ABSTRACT

TITLE: INCIDENCE OF VERTICAL INFECTION IN NEWBORNS OF PREGNANT WITH CHIKUNGUNYA PERIPARTO.†

AUTHOR: VALENTINA HERRERA GARCÍA.‡

KEY WORDS: CHIKUNGUNYA, VERTICAL TRANSMISSION, PREGNANT WOMEN, NEWBORNS, HYPERALGESIC SYNDROME, ENCEPHALOPATHY

DESCRIPTION:

Vertical transmission of Chikungunya virus infection (CHIKV) is much more frequent in the peripartum period than in the other stages of pregnancy. Colombia was free of CHIKV infection until July 2014, the first case reported in Santander appeared in September 2014. Hence the epidemiological importance of investigating the behavior of vertical transmission in a population such as Bucaramanga without a history of CHIKV infection, and with high endemicity due to dengue. Children born to infected peripartum pregnant women are compromised in a high proportion, estimated at 50%, but this data is only recorded in two reasonably studied epidemics. Of these, 52% have symptoms (hyperalgesia syndrome, fever, exanthema), 12% severe manifestations (e.g. disseminated intravascular coagulation) or central nervous system (seizures, brain edema or cerebral hemorrhage, with high risk for developing persistent cognitive disabilities). However, there is no support in the literature if manifestations in the central nervous system are secondary to encephalitis or encephalopathy. Considering the social and health impact of CHIKV vertical infection, a retrospective cohort study was conducted to characterize the percentage of newborns affected by mothers with a suspected case of CHIKV treated at the Hospital Universitario de Santander (HUS); epidemiological, clinical, biological, and imaging aspects were reviewed. In the cases of infants with CHIKV vertical infection, the clinical picture they presented was described; in the case of central nervous system involvement, cerebrospinal fluid (CSF) and imaging virologic tests were reviewed. We found a 65% vertical infection ratio.

† Postgraduate research study

‡ Faculty of Health. Medicine School. Department of Pediatrics. Director: Luis Alfonso Pérez

INTRODUCCIÓN

Durante las últimas dos décadas, han ocurrido varias epidemias por el virus Chikungunya con varios registros y cada vez se reúne más evidencia e inquietud sobre el compromiso en la edad neonatal y las implicaciones de la transmisión vertical.

Se conoce que la transmisión vertical es más importante en el último trimestre, fundamentalmente en el periodo perinatal; los niños afectados suelen expresar la enfermedad en los primeros días de vida y parecieran tener más riesgo de presentar encefalitis.

En Colombia, la ocurrencia de la epidemia, con la mayor proporción de casos durante el 2015, representó una oportunidad para evaluar los desenlaces de los niños. Como se mencionó previamente, han ocurrido varias epidemias, pero la circulación del virus luego de terminar éstas, disminuye notoriamente, por lo que es de gran valor la información que se pueda recolectar dentro de cada epidemia.

1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La transmisión vertical de la infección por el virus del Chikungunya (CHIKV) es mucho más frecuente en el periodo periparto respecto a las otras etapas del embarazo (1). Colombia estaba libre de la infección por el CHIKV hasta Julio de 2014, el primer caso reportado en Santander apareció en septiembre de 2014 (2).

De ahí la importancia epidemiológica, investigar el comportamiento de la transmisión vertical en una población como Bucaramanga sin historia de infección por CHIKV, y con alta endemicidad por dengue.

Los niños que nacen de gestantes infectadas periparto se ven comprometidos en una proporción alta, estimada del 50%; este dato proviene de dos epidemias razonablemente estudiadas (1). De los afectados, el 52% son sintomáticos (síndrome de hiperalgesia, fiebre, exantema) y 12% presentan manifestaciones graves como coagulación intravascular diseminada o compromiso del sistema nervioso central (convulsiones, edema o hemorragias cerebrales, con un alto riesgo para desarrollar discapacidades cognitivas persistentes) (1).

Sin embargo, no hay sustento en la literatura si las manifestaciones en sistema nervioso central son secundarias a encefalitis o encefalopatía.

Teniendo en cuenta el impacto social y de salud que se genera con la infección vertical de CHIKV, se realizará un estudio cohorte retrolectiva para caracterizar el porcentaje de recién nacidos afectados por madre con caso sospecho de CHIKV, atendidas en el Hospital Universitario de Santander (HUS); los aspectos epidemiológicos, clínicos, biológicos, e imagenológicos.

En los casos de recién nacidos con infección vertical de CHIKV, se describirá el cuadro clínico que presente, y en caso de tener compromiso del sistema nervioso central, se harán pruebas virológicas de líquido cefalorraquídeo (LCR) e imagenológicos.

2 JUSTIFICACIÓN

Teniendo en cuenta el impacto social y de salud que se genera con la infección vertical de CHIKV, se realizó un estudio cohorte retrolectiva para caracterizar el porcentaje de recién nacidos afectados por madre con caso sospechoso de CHIKV, atendidas en el Hospital Universitario de Santander (HUS); también se revisaron los aspectos epidemiológicos, clínicos, biológicos, e imagenológicos.

En los casos de recién nacidos con infección vertical de CHIKV, se describió el cuadro clínico que presentaron; en caso de tener compromiso del sistema nervioso central, se revisaron las pruebas virológicas de líquido cefalorraquídeo (LCR) e imagenológicas.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Establecer el riesgo de transmisión vertical y el cuadro clínico de los recién nacidos de madres con Chikungunya periparto nacidos en el HUS.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar el riesgo de transmisión vertical del CHIKV, mediante RT-PCR-serología en madres sintomáticas 7 días antes del parto y en los recién nacidos.
- Describir el cuadro clínico y de laboratorio que presentan los recién nacidos con transmisión vertical comprobada.
- Realizar detección en líquido cefalorraquídeo del CHIKV en los recién nacidos con infección por transmisión vertical que presenten síntomas neurológicos.
- Describir los hallazgos de resonancia nuclear magnética simple y contrastada en los neonatos con manifestaciones neurológicas secundarias a infección vertical confirmada del CHIKV.

4 MARCO REFERENCIAL

4.1 VIROLOGÍA Y MECANISMO DE TRANSMISIÓN

La fiebre Chikungunya es una enfermedad ocasionada por infección con el virus Chikungunya (CHIKV) un Alfavirus de la familia Togaviridae, con un diámetro de 60-70 nm, de genoma ARN, monocatenario; el cual es transmitido por la picadura de mosquitos hembra *Aedes aegypti* o *Aedes albopictus*, con nomenclatura actual (*Stegomyia aegypti* o *Stegomyia albopicta*) (3–5).

El periodo de incubación oscila entre 1 y 12 días en promedio de 3 a 7 días. La viremia dura entre 5 a 6 días, incluso hasta 10 días luego del inicio del cuadro febril (4,5).

Se han descrito otras formas de transmisión como a partir de transfusiones sanguíneas o sus derivados, así como la transmisión madre a hijo (vertical), en última semana de gestación (4).

4.2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Los primeros datos sobre esta enfermedad se remontan a 1770- 1788, cuando se describieron epidemias clínicamente compatibles con esta enfermedad en la India y el sudeste de Asia (6–8).

En 1952 – 1953 es conocida la enfermedad a partir de los trabajos de Robinson y Lumsdem, cuando aislaron el virus de suero humano y de mosquitos de campo, en un brote ocurrido en una aldea en la meseta de Makonde entre Tanzania y Mozambique (África) (9–12).

En los últimos años ha habido diversas epidemias de virus de Chikungunya; en el 2005 se presentó una epidemia en Islas del Océano Indico, en el 2006 en India y Asia sudoriental, seguido en 2007 de un brote reportado en Italia (primero en Europa), reportándose en el 2013 por primera vez en las Américas (13).

En Colombia según el Instituto Nacional de Salud en el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) se reportaron 106,592 casos, en lo acumulado del año 2014, y un acumulado de 311.065 casos notificados para el 11 de julio de 2015 (correspondiente a la semana epidemiológica número 26 del 2015) (tabla 1). La distribución de casos autóctonos de Chikungunya en la región Oriental (comprendida por los departamentos de Boyacá, Norte de Santander y Santander) por entidad territorial de procedencia, cuenta con un acumulado para la semana 26 del 2015 de 14.294, donde la mayoría han sido casos confirmados por clínica (98%), 52 casos confirmados por laboratorio (0,4%), y 109 fueron casos sospechosos (0,8%), ver Tabla 2 (2).

Tabla 1. Casos de Chikungunya notificados en Colombia, a 11 de julio de 2015 (2)

	Casos confirmados	Casos confirmados por laboratorio	Casos sospechosos	Total
SEM 26- 2015	5.641	0	51	5.692
Acumulado 2015	301.609	561	3.203	305.373
Acumulado 2014	104.389	1.410	793	106.592

Fuente: SIVIGILA, Laboratorio de Virología, Instituto Nacional de Salud. Colombia.

Tabla 2. Distribución de casos autóctonos de Chikungunya en la región Oriental por entidad territorial de procedencia, Colombia, acumulado 2015. (2)

Región	Entidad territorial	Casos confirmados por clínica	Casos confirmados por laboratorio	Casos sospechosos	Total general
Región oriental	-Boyacá	558	18	43	619
	-Norte de Santander	5.907	27	61	5.995
	-Santander	7.588	7	85	7.680
	Total	14.053	52	109	14.294

Fuente: SIVIGILA, Laboratorio de Virología, Instituto Nacional de Salud. Colombia.

Hasta el momento según las unidades de análisis del Instituto Nacional de Salud; hay registro acumulado desde el año 2014, a la semana epidemiológica 27 de 2015, de cuarenta muertes confirmadas de infección por CHIKV en el país. En seis de los cuales se identificó coinfección con dengue, con una tasa de letalidad correspondiente al 0.0098% (2).

Fritel & cols. en el 2006 (14), realizaron un estudio en la Isla Reunión, colonia francesa, con la finalidad de determinar las consecuencias de la infección CHIKV durante el embarazo. De 1400 gestantes incluidas, se describen como principales manifestaciones encontradas, la presencia de fiebre, exantema, artralgias y edema. Se evidenció tras los eventos febriles; inicio de contracciones uterinas, y trabajo de parto pretérmino secundario. La identificación de manifestaciones hemorrágicas en las madres estudiadas fue rara.

La sospecha clínica de infección por CHIKV, tuvo un valor predictivo positivo alto, pues se confirmó infección en el 93% de las mujeres con síntomas sugestivos y descartó en <1% de dichas mujeres. De las diferentes etapas gestacionales, la transmisión vertical se presentó más frecuentemente en el periodo periparto, encontrando que el tejido del sincitiotrofoblasto humano es refractario a la infección

CHIKV y la transmisión viral es secundaria al paso directo de la sangre materna a la circulación fetal; por rupturas pequeñas de la placenta durante el parto, así como por microtransfusiones materno-fetales; no se encontró a la cesárea como factor protector para adquirir la infección, ni se demostró transmisión por la leche materna (14).

Gérardin & cols., en el año 2008 (15), realizaron un estudio prospectivo multidisciplinario de la infección por Chikungunya del binomio madre hijo, en la Isla Reunión, el cual tuvo un comportamiento epidémico, pues afectó a más de un tercio de la población entre marzo de 2005 y diciembre de 2006 (aproximadamente 300.000 de 785.000 habitantes de la isla). En junio de 2005, se identificó el primer caso de la transmisión de madre a hijo del virus Chikungunya, por lo que realizaron una descripción de las características y resultados de todos los casos epidemiológicos, clínicos, biológicos y radiológicos de las infecciones de transmisión vertical por Chikungunya, durante 22 meses (1).

De 7.504 mujeres que tuvieron 7.629 neonatos viables, 678 (9,0%) de estas madres se infectaron durante el periodo preparto (con RT-PCR o serología IgM positiva) y 61 (0,8%) antes o durante el parto. La transmisión vertical fue observada exclusivamente en el contexto de la viremia intraparto. Se encontraron 19 casos de transmisión vertical de 39 mujeres con viremia durante el parto, observándose transmisión vertical en el 48,7% de los casos. La cesárea no tuvo un efecto protector sobre la transmisión. Todos los recién nacidos infectados fueron asintomáticos al nacimiento, el inicio de enfermedad neonatal fue en promedio al cuarto día, con un rango de 3 a 7 días. Dentro de los signos y síntomas encontrados en los recién nacidos se citan dolor, postración y fiebre, los cuales estuvieron presentes en el 100% de los casos. Se reportó la presencia de trombocitopenia en el 89%, enfermedad grave en el 52,6%, y encefalopatía en 9 pacientes (90% de los pacientes sintomáticos); estos últimos fueron sometidos a realización de RNM

cerebral contrastada, y se encontró edema cerebral, hemorragias cerebrales, y discapacidad neurológica persistente como principales manifestaciones (1,15).

4.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos clínicos típicos de la enfermedad descritos fuera el periodo neonatal son fiebre, artralgia severa o artritis de comienzo agudo. En la tabla 3, se muestra la frecuencia de los síntomas de la infección por CHIKV en niños mayores y adultos.

La enfermedad se presenta como un cuadro autolimitado, con duración aproximada de 10 días, con evolución a la mejoría en la mayoría de los casos; aunque en algunos pacientes los síntomas pueden persistir por semanas o meses (presentación subaguda-crónica) (4,10,16–18).

Tabla 3. Frecuencia de los síntomas de infección aguda por CHIKV (19)

Síntoma o signo	Rango de frecuencia (% de pacientes sintomáticos)
Fiebre	76-100
Poliartralgias	71-100
Cefalea	17-74
Mialgias	46-72
Dolor de espalda	34-50
Náuseas	50-69
Vómito	4-59
Erupción (Exantema)	28-77
Poliartritis	12-32
Conjuntivitis	3-56

Domínguez & cols. (2008), describen que, en el periodo neonatal, los síntomas se presentan a partir del tercer día de nacido y hasta el séptimo día, con una media de 4 días. Dentro de las manifestaciones clínicas descritas se encuentran fiebre, dolor, edema distal, inapetencia, así como también se han descrito diversas manifestaciones dermatológicas (erupción máculo-papular, vesículas o bulas), crisis

convulsivas, meningoencefalitis y anomalías ecocardiográficas y otras (tabla 4) (20).

Tabla 4. Manifestaciones clínicas congénitas (20)

Manifestaciones	Número de casos/44 (%)
Síndrome hiperálgico	38 (86)
Erupción cutánea	23 (52)
Edemas en las extremidades	11 (25)
Meningo-encefalitis	9 (20)
Insuficiencia respiratoria	7 (16)
Descamación grave	3 (7)
Hiperpigmentación	2 (5)
Dermatosis bullosa	2 (5)

4.4 COMPLICACIONES

Se describen manifestaciones clínicas atípicas y complicaciones de la enfermedad; dentro de las que se encuentran compromiso a nivel neurológico (meningoencefalitis, encefalopatía, convulsiones, síndrome de Guillain-Barré, síndrome cerebeloso, paresia, parálisis, neuropatía), ocular (neuritis óptica, iridociclitis, epiescleritis, retinitis, uveítis), cardiovascular (miocarditis, pericarditis, insuficiencia cardíaca, arritmias, inestabilidad hemodinámica), a nivel dermatológico (hiperpigmentación fotosensible, úlceras intertriginosas similares a úlceras aftosas, dermatosis vesículo-bulosas), renal (nefritis, insuficiencia renal aguda) y otros (18).

4.5 GRUPOS DE RIESGO DE SEVERIDAD

Dentro de los grupos de riesgo para presentar manifestaciones clínicas severas están los neonatos (con o sin síntomas), de madres virémicas durante el parto o en los últimos 7 días antes del parto, menores de 1 año, mayores de 65 años, y personas con comorbilidades como diabetes, hipertensión, insuficiencia renal

crónica, enfermedades cardiovasculares, VIH-SIDA, tuberculosis, cáncer, y pacientes con enfermedades hematológicas (19).

4.6 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Existen múltiples patologías descritas como diagnóstico diferencial a la infección por CHIKV, en pacientes por fuera del periodo neonatal, dentro de las que se encuentran la leptospirosis, malaria, enfermedades exantemáticas de la infancia, primo infección por VIH, mononucleosis infecciosa, enfermedades reumáticas, y artritis post-infecciosa (18).

Pero al ser el dengue una enfermedad endémica en Colombia, transmitida por el mismo vector y con características clínicas similares a la infección por CHIKV, pero potencialmente mortal; se debe establecer como primera posibilidad diagnóstica (18).

En la tabla 5, se describen tanto manifestaciones clínicas como algunos resultados de laboratorio, que ayudan a establecer el diagnóstico diferencial entre la fiebre de CHIKV y el dengue.

Tabla 5. Diagnóstico diferencial CHIKV/DENGUE (20)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	Fiebre CHIKV	Dengue
Fiebre	+++	++
Mialgias	+	++
Artralgias	+++	+/-
Erupciones cutáneas	++	+
Discrasias hemorrágicas	+/-	++
Choque	-	+/-
Leucopenia	+++	++
Linfopenia	+	+++
Neutropenia	+	++
Trombocitopenia	+	+++

5 DISEÑO METODOLÓGICO

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio de cohorte retrolectiva.

5.2 POBLACIÓN

Hijos de madre con cuadro clínico compatible con infección por CHIKV periparto atendido en el Hospital Universitario de Santander en el periodo establecido.

5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- A. Gestantes con cuadro clínico sugestivo de infección por CHIKV, y sus hijos en la primera semana del nacimiento.
- B. Neonatos pretérmino y término vivos, sanos o sintomáticos, atendidos en el HUS, entre el primer a séptimo día de vida; producto de gestantes que cursaron con caso clínico sospechoso o confirmado de infección por el virus de Chikungunya, en el periodo periparto (últimos 7 días); siguiendo los parámetros establecidos en los lineamientos de manejo propuestos por el Ministerio de Protección Social.

5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- A. Se excluirán aquellos recién nacidos pretérmino o término que hayan iniciado con síntomas después del séptimo día de vida.
- B. Recién nacidos con sospecha de transmisión vectorial del CHIKV, en lugar de vertical.

5.5 TAMAÑO DE MUESTRA

Dado que es un estudio cohorte retrolectiva, establecido durante una epidemia, sin ningún estudio investigativo nacional previo, se captaron todas las madres y sus hijos que cumplían los criterios de inclusión y exclusión dentro del periodo de observación entre 2015 y 2016.

5.6 VARIABLES

Se listan las variables en las siguientes tablas

Tabla 6. Operacionalización de las variables a captar en Gestantes

Variables	Tipo de variable	Escala	Descripción
Edad materna	Cuantitativa continua	Edad en años	Edad en años cumplidos del paciente
Fiebre	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo Negativo	Temperatura axilar mayor de 38 °C
Exantema	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo Negativo	Exantema
Artralgias	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo Negativo	Dolor en las articulaciones
Trombocitopenia	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo Negativo	Recuento plaquetario <150.000/mm ³
Edad gestacional	Continua independiente	Semanas de edad gestacional.	Edad gestacional al nacer
Procedencia	Cualitativa nominal	Rural Urbana	Lugar donde vive
RT-PCR	Cualitativa nominal dicotómica	Positiva Negativa	<i>Ver más adelante</i>
Serología	Cualitativa nominal dicotómica	Positiva Negativa	<i>Ver más adelante</i>

Tabla 7. Operacionalización de las variables a captar en RN

Variable	Tipo de variable	Escala	Descripción
Modo de nacimiento	Nominal dicotómica	1. Vaginal 2. Cesárea	Según modo de nacimiento.
Peso al nacer	Cuantitativa continua	En gramos	Peso del paciente en gramos al nacer
Edad	Cuantitativa continua	Edad en días	Edad en días cumplidos del paciente
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	1.hombre 2. mujer	Según examen físico
Apgar al minuto	Ordinal	0-10 puntos	Test de vitalidad del recién nacido
Apgar a los 5 minutos	Ordinal	0-10 puntos	Test de vitalidad del recién nacido
Día de aparición de los síntomas y signos clínicos	Ordinal	Primer – séptimo día de vida	Día de inicio de la enfermedad neonatal.
Fiebre	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo Negativo	Temperatura axilar mayor de 38 °C
Síndrome hiperálgico	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo Negativo	Estado de irritabilidad, llanto persistente, facies de dolor en el recién nacido que se exagera con la manipulación y movilización de las extremidades.
Exantema	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo Negativo	Erupción máculo-papular
Artralgias	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo Negativo	Llanto y facies de dolor a la movilización de las articulaciones
Edemas periféricos	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo Negativo	Edemas en las extremidades distales (manos y pies)

Dermatosis vesículo-bulosas	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo Negativo	Trastorno cutáneo caracterizado por vesículas y ampollas grandes
Trastorno de succión	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo Negativo	Dificultades para la succión secundarias a dolor.
Alteración del estado de conciencia	Cualitativa nominal dicotómica	Positiva Negativa	Cualquier cambio anormal del estado de conciencia en los primeros siete días de vida
Convulsiones	Cualitativa nominal dicotómica	Positiva Negativa	Actividad neuronal en el cerebro que conlleva a hallazgos físicos
Signos de focalización neurológica	Cualitativa nominal dicotómica	Positiva Negativa	Alteración motora localizada
Tipo de complicaciones	Cualitativa nominal dicotómica de carácter dependiente		Describir cual es la complicación que presenta el paciente durante la estancia hospitalaria
Recuento de plaquetas al ingreso	Cuantitativa discreta		Número absoluto de plaquetas en el hemograma
Recuento mínimo de plaquetas durante la hospitalización	Cuantitativa discreta		Número absoluto de plaquetas en el hemograma
Trombocitopenia al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	Positiva Negativa	<150.000 plaquetas/mm ³
Trombocitopenia durante la hospitalización	Cualitativa nominal dicotómica	Positiva Negativa	<150.000 plaquetas/mm ³
Recuento de leucocitos al ingreso	Cuantitativa discreta		Número absoluto de leucocitos en el hemograma
Recuento de linfocitos al ingreso	Cuantitativa discreta		Número absoluto de linfocitos en el hemograma

Recuento mínimo de leucocitos durante la hospitalización	Cuantitativa discreta		Número absoluto de leucocitos en el hemograma
Recuento mínimo de linfocitos durante la hospitalización	Cuantitativa discreta		Número absoluto de linfocitos en el hemograma
Prolongación del TP al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	Positiva Negativa	Valor por encima del intervalo de referencia del laboratorio.
Prolongación de TP durante la hospitalización	Cualitativa nominal dicotómica	Positiva Negativa	Valor por encima del intervalo de referencia del laboratorio.
Prolongación de TPT al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	Positiva Negativa	Valor por encima del intervalo de referencia del laboratorio.
Prolongación de TPT durante la hospitalización	Cualitativa nominal dicotómica	Positiva Negativa	Valor por encima del intervalo de referencia del laboratorio.
RT-PCR	Cualitativa nominal dicotómica	Positiva Negativa	Prueba diagnóstica de identificación de ARN del CHIKV.
Serología	Cualitativa nominal dicotómica	Positiva Negativa	Inmunoglobulinas séricas (IgG – IgM) del CHIKV.
RNM cerebral	Cualitativa nominal	Positiva Negativa	Hallazgos imagenológicos anormales en SNC.

5.7 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN

A partir del momento de la aprobación del estudio por el comité de Ética, se incluyeron madres con antecedente de sospecha infección periparto por CHIKV entre los meses de enero 2015 - abril 2016, cuyos hijos hayan estado hospitalizados en el periodo neonatal por riesgo de infección vertical por el CHIKV.

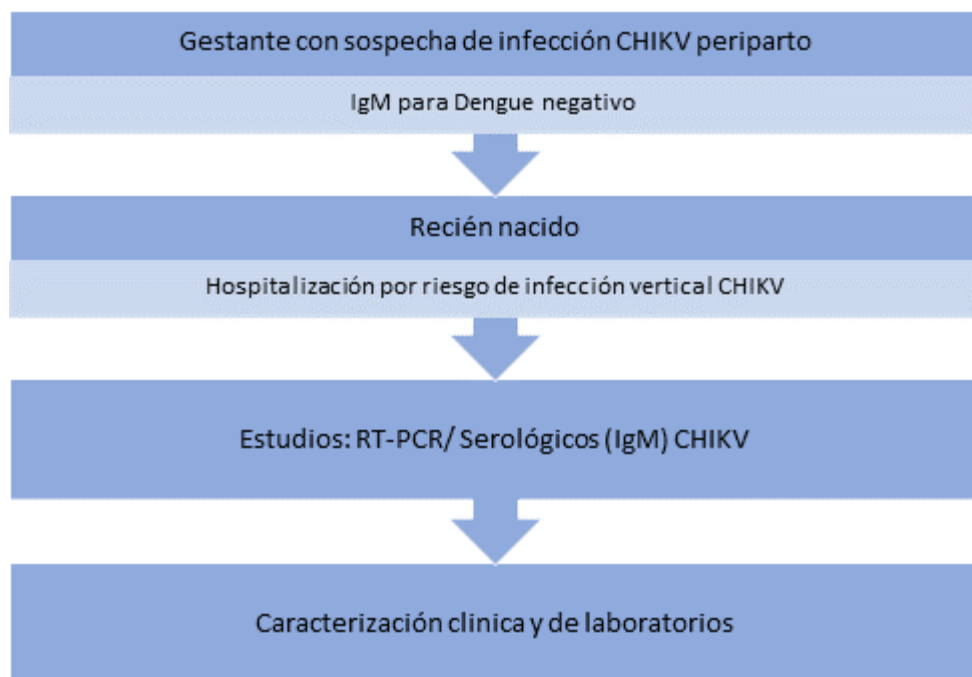
Se incluyeron a todos los recién nacidos con caso sospechoso de Chikungunya de transmisión vertical, atendidos en la unidad de cuidados intermedios por mínimo 5

días, siguiendo los lineamientos del Ministerio de Protección Social(21), realizando observación clínica estrecha, dentro de los procedimientos realizados los pacientes requirieron aislamiento vectorial, para evitar la transmisión en la sala de recién nacidos, vigilancia de curva térmica, vigilancia estrecha de la aparición de exantema, movimientos anormales, convulsiones, o deterioro neurológico.

Dentro de las funciones también se estableció el diligenciamiento obligatorio de la ficha de notificación epidemiológica (código INS 217). Ninguno de los recién nacidos incluidos en el estudio presento malformaciones mayores. Todos los pacientes tenían IgM para dengue negativo. En ninguno de los pacientes hubo evidencia serológica o clínica de infecciones por TORCH.

Se le realizaron estudios RT- PCR o serológicos para determinar anticuerpos tipo IgM contra el virus Chikungunya; para confirmar la infección.

Figura 1. Flujo de inclusión de pacientes

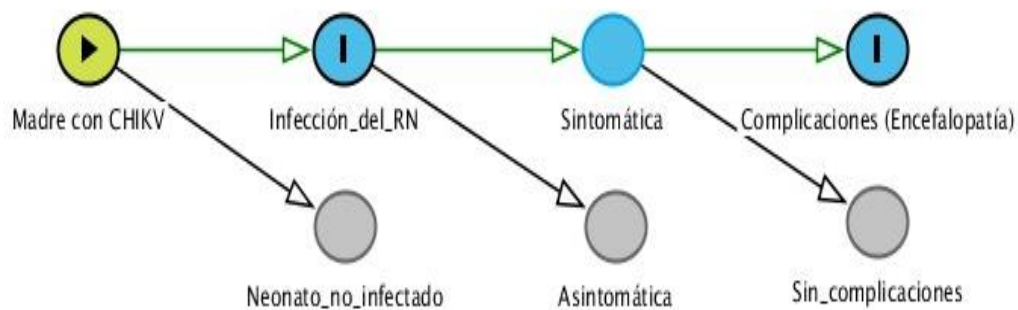


La valoración del recién nacido fue un procedimiento del estudio, que se realizó por personal médico entrenado en atención de recién nacidos, se explicó a las madres y familiares, y se hizo orientación al respecto. Los exámenes realizados fueron solicitados por los médicos tratantes dentro del protocolo de manejo establecido para la patología.

Una vez se contó con el aval del comité de ética del HUS, se inició la recolección de la información a partir del sistema y se incluyeron los casos identificados y se revisó su información en forma retrolectiva. El último caso fue reportado en el mes de marzo del 2016.

5.8 GRAFICO ACÍCLICO DIRIGIDO

Figura 2. Flujograma conceptual del diseño del estudio



En el gráfico dirigido acíclico se diseñó estudio de cohorte retrolectiva, evaluándose desde aquellas madres con infección por el CHIKV cuyos recién nacidos cursarán o no con infección, y a su vez cuantos, de los infectados por el CHIKV, se tornarán sintomáticos o no, y cuántos de los sintomáticos desarrollan complicaciones; entre ellas con encefalopatía.

5.9 ANÁLISIS

Las variables nominales y ordinales se expresaron como proporciones, las variables discretas y continuas con medidas de tendencia central y dispersión según la naturaleza de la distribución, definida por la prueba de Shapiro Wilks. Se agruparon las variables en demográficas, clínicas, de laboratorio e imagenológicas.

Se procedió con el análisis de las variables de las gestantes en forma bivariada, así:

- La edad materna (en años cumplidos) y la procedencia con la finalidad de determinar si hay alguna relación con la tasa de transmisión vertical encontrada
- La edad gestacional por agrupaciones como (pretérmino, término, postérmino), buscando si existía asociación entre infección por el CHIKV y prematurez
- Las manifestaciones clínicas maternas más representativas definidas como criterios de diagnóstico clínico de infección por CHIKV (fiebre, exantema, artralgias); así como el antecedente o no de trombocitopenia dentro de los resultados de laboratorio

Dentro de la Operacionalización de las variables a captar en las gestantes, se incluyó la RT-PCR y serología (IgM) de CHIKV, para analizar los resultados de confirmación por laboratorio de infección por CHIKV materna.

Dentro de los datos de los recién nacido, a estudiar se incluyeron el modo del parto, si fue vaginal o por cesárea, el peso al nacer en gramos según las definiciones

establecidas (pequeño, adecuado, grande) para su edad gestacional, así como el sexo. Se incluyó el Apgar al minuto y a los 5 minutos como marcadores de vitalidad y adaptación a la vida extrauterina del RN.

Luego se describió el día de inicio encontrado de la enfermedad neonatal (primero al séptimo día de vida), los principales síntomas y signos que presenten, como fiebre, síndrome hiperálgico, exantema, artralgias, edemas periféricos, dermatosis vesículo-bulosas, trastorno de succión, así como otras manifestaciones clínicas, o cualquier complicación que presentaran.

Dentro de las manifestaciones neurológicas se estableció la presencia de alteración del estado de conciencia, convulsiones y signos de focalización neurológica, como los más importantes a caracterizar, y al tiempo condicionante para la realización de RNM cerebral contrastada, y el posterior análisis de los hallazgos encontrados.

Dentro de las variables de laboratorio, se incluyeron el recuento de leucocitos, linfocitos y plaquetas al ingreso a hospitalización, así como el recuento mínimo reportado para cada uno de los anteriores durante la estancia hospitalaria. La identificación o no de trombocitopenia, prolongación al ingreso o en la estancia hospitalaria de los tiempos de coagulación (TP- TPT) que pudieran indicar un posible trastorno de la coagulación, sólo en casos específicos.

Finalmente se corroboró por RT-PCR o por serología (IgM) de CHIKV; la sospecha clínica de infección vertical por CHIKV.

Usando la información disponible se hizo la siguiente clasificación de los casos (ver tabla):

- Confirmado: madre con resultados positivos - neonato sintomático - con o sin trombocitopenia - pruebas al neonato positivas

- Muy probable: madre resultados positivos - neonato con síntomas - con o sin trombocitopenia - pruebas al neonato negativas
- Probable: madre resultados positivos - neonato asintomático - con o sin trombocitopenia - pruebas al neonato negativas
- Sospechoso: madre con resultados negativos - neonato asintomático - trombocitopenia aislada - pruebas al neonato negativas
- Descartado: madre con resultados negativos - neonato asintomático - plaquetas normales - pruebas de neonato negativas

Tabla 8. Clasificación de los casos

	Confirmados	Muy probables	Probables	Sospechosos	Descartados
PCR/Serología (+) materna	+	+	+	-	-
PCR/Serología (+) RN	+	-	-	-	-
Trombocitopenia RN	+ / -	+/-	+/-	+	-
Síntomas RN	+/-	+	-	-	-

5.10 ÉTICA

El protocolo de Investigación fue sometido a aprobación del Comité de Ética y la Dirección de Investigaciones de la facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander, todos los procedimientos fueron de acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki 2000 de la Asociación Médica Mundial, del Reporte Belmont, de las pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2002, las Guías de las Buenas Prácticas Clínicas de la

Conferencia Internacional de Armonización y las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud de la Resolución 008430 del 04 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia. Se garantizó el cumplimiento de principios éticos, como respeto - autonomía, beneficencia/no maleficencia, justicia y confidencialidad, de la siguiente manera:

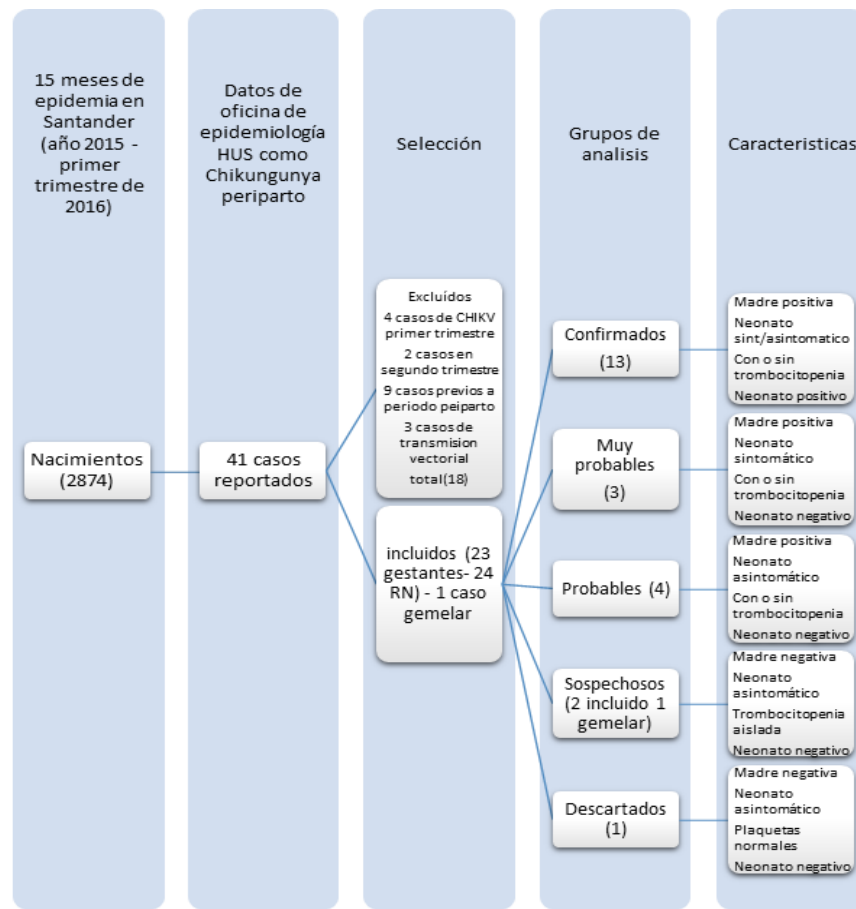
- Respeto y autonomía: se dispuso con adecuado manejo del material de registros clínicos y de laboratorio respetando su dignidad, protegiendo sus derechos y su bienestar
- Beneficencia/ No maleficencia: Esta investigación se clasificó como estudio "sin riesgo", según el numeral A del Artículo 11, de la Resolución 008430 del 04 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, dado que es un estudio que empleara técnicas y métodos de investigación documental retroactivos (revisión de registros clínicos y de laboratorio), y no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio; lo anterior dispensó la necesidad de consentimiento y asentimiento informado
- Justicia: No se discriminó a ningún recién nacido en ningún momento por razones de etnicidad, sexo o creencias religiosas. Ningún paciente involucrado en el estudio recibió beneficios sociales, políticos, económicos o laborales, como pago por su participación
- Confidencialidad: La información se mantuvo bajo estricta confidencialidad y solo estuvo disponible para los investigadores. Los resultados se publicarán, pero en ningún caso se utilizará el nombre o cualquier otro dato que pueda identificar personalmente a cualquier participante.

6 RESULTADOS

6.1 POBLACIÓN ESTUDIADA

Durante el tiempo de la epidemia en el departamento de Santander, nacieron 2874 niños en el Hospital Universitario de Santander; repartidos entre el primer (1169) y segundo (1198) semestres del 2015, y primer trimestre del 2016 (507). Fueron reportados 41 casos presuntivos de transmisión vertical. Luego de aplicar criterios de inclusión y exclusión, se analizaron 23 madres y 24 recién nacidos por un caso de embarazo gemelar. A continuación, se presenta el flujograma de selección de pacientes:

Figura 3. Flujograma de pacientes incluidos en el estudio



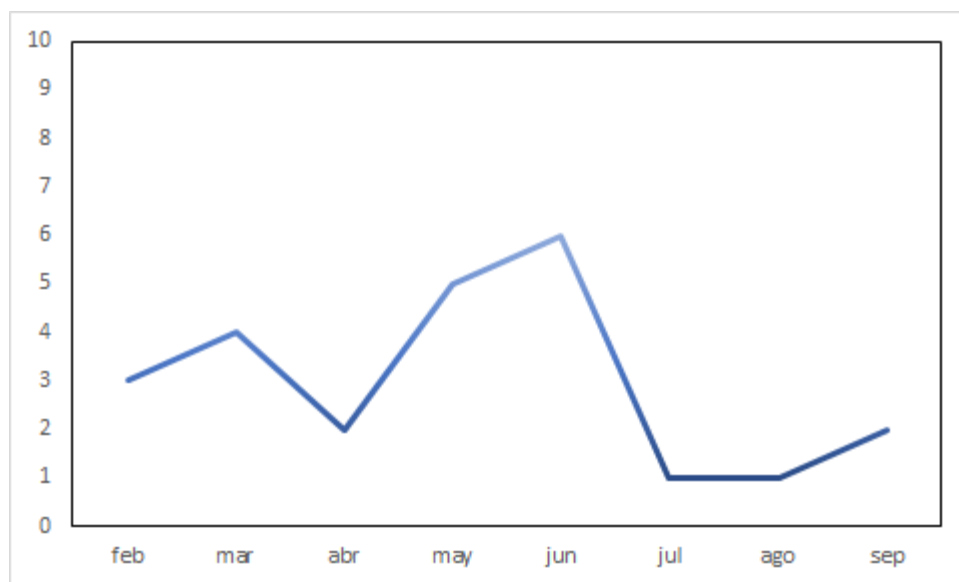
Luego de realizar las pruebas diagnósticas y aplicar la clasificación presentada en la tabla 8, se lograron confirmar el 54,2% de los casos notificados.

Tabla 9. Clasificación de casos neonatales según pruebas diagnósticas

Análisis de grupos:	n: (%)
Confirmados:	13(54,2)
Muy probables:	3(12,5)
Probables:	4(16,7)
Sospechosos:	3(12,5)
Descartados:	1(4,2)

En la siguiente gráfica se presentan los casos incluidos a lo largo del periodo de recolección.

*Figura 4. Calendario de ocurrencia de eventos de transmisión vertical de Chikungunya durante el 2015. **



* La ventana de reclutamiento fue entre febrero de 2015 a abril de 2016. Sólo se presentan los meses donde ocurrieron eventos.

Se incluyeron 23 casos. Todos los neonatos nacieron entre el 05 de febrero y el 16 de septiembre de 2015. El 52,2% de los casos se alcanzaron para el 21 de mayo 2015 y el 78,3% para el 15 de junio de 2015.

El 95,6% se encontraban asegurados al régimen subsidiado. El 69,6% de los casos fueron de Bucaramanga y su área metropolitana. El 34,8% provenían de otros municipios cercanos en Santander. Sólo un caso provino fuera de Santander (Santa Rosa, Bolívar).

6.2 CARACTERISTICAS GENERALES

Los diagnósticos CIE-10 bajo los que ingresaron los participantes al estudio, fueron:

- R509 fiebre no especificada
- A920 enfermedad por el virus Chikungunya
- A928 otras fiebres virales específicas transmitidas por mosquitos
- P002 feto y neonato afectados por enfermedades infecciosas y parasitarias de la madre

Tabla 10. Características generales de las madres incluidas en el estudio. Hospital Universitario de Santander

Características	n:23 (%)
Gravidez	
Primípara	9(39,1)
Multípara	14(60,8)
Mediana de edad materna (años)	
<20	1 (4,3)
20-29	11 (47,8)
>30	11 (47,8)
Mediana de edad gestacional (semanas)	
< 32	0
32-36 6/7	6 (26)
>37	17 (74)
Modo del parto	
Vaginal	9 (39,1)
Cesárea	14(60,9)
Clínica	
Fiebre	22 (95,6)
Exantema	20 (87,0)
Artralgias	21 (91,3)
Trombocitopenia	3 (13,0)
Sangrado	3 (13,0)
Comorbilidad	14(60,9)
RT-PCR/	n:7 (%) 30,4
Positiva	2 (8,7)
Negativa	5 (21,7)
IgM CHIKV	n:20 (%) 87,0
Positiva	18 (78,3)
Negativa	2 (8,7)

Tabla 11. Características generales de los RN incluidos en el estudio. Hospital Universitario de Santander

Mediana de peso al nacer (gramos)	<i>n: 24 (%)</i>
<2500	2 (8,3)
>2500	23 (95,8)
Sexo	
Masculino	12(50,0)
Femenino	12(50,0)
Clínica	
Sintomáticos	12(50,0)
Asintomáticos	12(50,0)
Comorbilidades	16 (70,8)
Fiebre	9 (37,5)
Síndrome hiperálgico	7 (29,2)
Exantema	10 (41,7)
Artralgias	7 (29,3)
Edema	6 (25,0)
Dermatosis vésico-bullosa	1 (4,2)
Trastorno de succión	7 (29,2)
Convulsiones	1 (4,2)
Encefalitis viral	1 (4,2)
Alteraciones hematológicas	(n:10)
Trombocitopenia	8 (33,3)
Linfopenia	8 (33,3)
RT-PCR/	<i>n:10 (%) 41,7</i>
Positiva	2 (8,3)
Negativa	8 (33,3)
IgM CHIKV	<i>n:17 (%) 70,8</i>
Positiva	11 (45,8)
Negativa	6 (25,0)

Todas las madres eran mayores de 18 años (media 30 años, DE 9 años). Las edades estaban entre 19 – 43 años. El 39,1% eran mayores de 35 años. Eran primigestantes el 39,1% y el 34,8% tenían más de 3 gestaciones. Se encontraron comorbilidades en el 60,9% de las madres, pero ninguna severa.

Dentro de los síntomas maternos, estuvieron febriles el 95,6%, con exantema el 86,9%, con artralgias el 91,3% y con sangrados mucocutáneos el 13,0%. De las 23 gestantes, 17 (73,9%), presentaron 3 síntomas (fiebre, exantema, artralgias), 6

restantes (26,0%) presentaron al menos 2 síntomas. Todas las madres incluidas, presentaron al menos 2 síntomas de la triada de caso sospechoso de Chikungunya (fiebre, exantema, artralgias).

Dentro de los exámenes maternos, presentaron trombocitopenia el 13,0% de las madres, con plaquetas entre 74.000 – 145.000/ μ L. Ninguna de las madres tuvo serología positiva para dengue. Se confirmó la enfermedad por CHIKV en 20 casos, dos (8,7%) por RT-PCR y dieciocho (78,3%) por serología (IgM).

Las edades gestacionales de los niños estuvieron entre 32 – 41 semanas. Fueron pretérminos el 26% de los casos. El 60,9% de los casos nacieron por cesárea. Los pesos al nacer estuvieron entre 1.910 – 3.640 g (mediana 3.015 g, RIQ 2.680 – 3.620 g). Tuvieron bajo peso sólo el 8,3% y ninguno fue grande para la edad gestacional.

Los niños se reclutaron entre el 1 – 5 días de vida. El 75% dentro del primer día de vida. La distribución por sexos fue equitativa. El puntaje de Apgar al minuto estuvo entre 5 – 8, con sólo un caso menor a 6; a los 5 minutos, todos estuvieron por encima de 8.

Dentro de los síntomas de enfermedad, el 50% de los niños tuvo alguna manifestación. El 33,3% entre el primer y segundo día de vida. Para el tercer día los afectados sumaban el 66,7% y para el cuarto día el 91,7%. Sólo hubo un caso sintomático hasta el quinto día de vida.

En cuanto a síntomas específicos de la enfermedad, presentaron fiebre el 37,5%, síndrome hiperálgico el 29,2%, exantema el 41,7%, artralgias el 29,2%, edemas el 25% y dermatitis vesiculosa el 4,2%.

Otros síntomas menos específicos fueron menos frecuentes; se presentaron trastorno de succión (29,2%) y alteración de conciencia – convulsiones – focalización neurológica (4,2%).

Dentro de comorbilidades diagnosticadas, se presentaron 70,8% de casos (16 niños). Incluyendo 1 caso con estatus convulsivo, 2 hipoglucemias, 1 hipotonía en estudio, 5 ictericias neonatales, 2 sospechas de sepsis.

Dentro de los laboratorios, se encontró un 33,3% de trombocitopenias, con plaquetas entre 57.000 – 135.000 / μ L (mediana 258.500, RIQ 180.000 – 323.500). Respecto del total de niños, el 16,7% presentaron trombocitopenia al inicio de la enfermedad y el otro 16,7% durante la evolución posterior. Hubo leucopenia en un solo caso (4,2%), pero linfopenia en el 33,3%, con linfocitos entre 660 – 1.260/ml. (mediana 3.167, RIQ 2.065 – 3.962) Ninguno de los niños tuvo serología dengue positiva. Sólo dos casos (8,3%) tuvieron RT-PCR positiva, pero 11 niños (45,8%) tuvieron IgM CHIKV positiva. En total se confirmaron 13 casos (54,2%).

Dentro de las comorbilidades sólo se confirmó un caso de sepsis. Hubo otros 23 casos con otras patologías como SFA, RCIU, hidrocele, ZikaV, hipoxemia transitoria y encefalitis viral.

6.3 CARACTERISTICAS DE LAS MADRES CON INFECCIÓN CHIKV CONFIRMADA

Se presentan en la siguiente tabla los aspectos poblacionales de mayor interés:

Tabla 12. Datos de interés de las gestantes con infección CHIKV confirmada

Características	n:20 (%)
Gravidez	
Primípara	9 (45,0)
Multípara	11 (55,0)
Mediana de edad materna (años)	
<20	1 (5,0)
20-29	10 (50,0)
>30	9 (45,0)
Modo del parto	
Vaginal	9 (45,0)
Cesárea	11 (55,0)
Mediana de edad gestacional (semanas)	
< 32	0
32-36 6/7	3 (15,0)
>37	17 (85,0)
Mediana de peso al nacer (gramos)	
<2500	1 (5,0)
>2500	19 (95,0)
Clínica	
Fiebre	19 (95,0)
Exantema	18 (90,0)
Artralgias	19 (95,0)
Trombocitopenia	3 (15,0)
Sangrado	2 (10,0)
Comorbilidad	12 (60,0)
RT-PCR	(n:4) (20)
Positiva	2
Negativa	2
IgM CHIKV	(n:19) (95)
Positiva	18
Negativa	1

Dentro de las características de las gestantes con infección CHIKV confirmada, eran primíparas el 45% (9 mujeres), multíparas el 55% (11 mujeres), 5% (1 mujer) era menor de 20 años, 50% se encontraban entre los 20 a 29 años (10 mujeres), y 45% fueron mayores de 30 años (9 mujeres), presentaron parto vaginal el 45% de las pacientes (9 mujeres), y 55% por cesárea (11 mujeres).

No se presentó ningún parto pretérmino extremo, 15% fueron prematuros con edad gestacional entre los 32 y 36 6/7 semanas (3 casos), 85% nacieron a término (edad

gestacional > 37 semanas). 95% tuvieron adecuado peso para la edad gestacional, el 5% bajo peso al nacer.

Dentro de las características clínicas de las madres 95% tuvieron fiebre y artralgias, 90% exantema descrito como exantema máculo – papular, trombocitopenia en el 15% de las pacientes (3 mujeres), sangrados en 10% (2 mujeres), y 60% tenían alguna comorbilidad. Se pudo realizar en el 20% de las madres RT-PCR y al 95% IgM para CHIKV; con 20 casos confirmados, 10% por RT-PCR y 90% por serología.

Dada la relevancia, se presentan las características generales de las madres de los neonatos con infección confirmada:

Tabla 13. Datos de interés de las gestantes madres de neonatos con infección CHIKV confirmada

Características	n:13 (%)
Gravidez	
Primípara	7 (53,8)
Multípara	6 (46,1)
Mediana de edad materna (años)	
<20	1 (7,7)
20-29	6 (46,1)
>30	6 (46,1)
Modo del parto	
Vaginal	6 (46,1)
Cesárea	7 (53,8)
Mediana de edad gestacional (semanas)	
< 32	0
32-36 6/7	1 (7,7)
>37	12 (92,3)
Mediana de peso al nacer (gramos)	
<2500	1 (7,7)
>2500	12 (92,3)
Clínica	
Fiebre	13 (100)
Exantema	12 (92,3)
Artralgias	13 (100)
Trombocitopenia	2 (15,3)
Sangrado	2 (15,3)
Comorbilidad	8 (61,5)

RT-PCR	(n:3) (23,1)
Positiva	1
Negativa	2
IgM CHIKV	(n:12) (92,3)
Positiva	12
Negativa	0

Estas mujeres tenían entre 19 – 41 años (media 30 años, DE 8 años), siendo madres añosas el 38,5% de ellas. Fueron primigestantes el 53,8% (7 casos). Presentaron comorbilidades de bajo riesgo el 69,2%.

Dentro de los síntomas de estas mujeres, presentaron fiebre el 100%, exantema el 92,3%, artralgias el 100% y sangrados el 15,4%.

Dentro de los exámenes, presentaron trombocitopenia sólo el 15,4%, con un mínimo plaquetario de 145.000.

Se descartó infección por virus dengue en todas ellas mediante IgM. Se confirmó un caso de Chikungunya por RT-PCR (7,7%) y doce casos por serología IgM (92,3%).

6.4 CARACTERÍSTICAS DE LOS NIÑOS CON INFECCIÓN CHIKV CONFIRMADA

Tabla 14. Características de los recién nacidos catalogados como caso confirmado de CHIKV congénito

Características	n:13 (%)
Clínica	
Sintomáticos	9 (69,2)
Asintomáticos	4 (30,8)
Sintomáticos:	(n: 9)
Día de vida de inicio de enfermedad	
1-2	3
3-4	4
5	2
Fiebre	6 (46,2)
Síndrome hiperálgico	4 (30,8)
Exantema	7 (53,4)
Artralgias	4 (30,8)
Edema	3 (23,1)
Dermatosis vésico - bullosa	1 (7,7)
Trastorno de succión	6 (46,2)
Convulsiones	1 (7,7)
Encefalitis viral	1 (7,7)
Alteraciones hematológicas	(n:6)
Trombocitopenia	2 (15,4)
Linfopenia	4 (30,8)
Diagnóstico de sepsis neonatal	(n:7)
Hemocultivos negativos	6
Hemocultivos positivos	1
Asintomáticos:	(n:4)
Alteraciones hematológicas	(n:1)
Trombocitopenia	1
Linfopenia	1
Diagnóstico de sepsis neonatal	(n:2)
Hemocultivos negativos	2
Hemocultivos positivos	0
RT-PCR	(n:5) (38,4)
Positiva	2
Negativa	3
IgM CHIKV	n:11 (84,6)
Positiva	11
Negativa	0

En cuanto a las gestaciones, variaron entre 32 – 41 semanas, con un caso pretérmino (7,7%) y otro posfechaado. Los neonatos nacieron por cesárea en el

53,8% de los casos. El peso al nacer varió entre 1.910 – 2.890 g (mediana 3.260 g, RIQ 3.000 – 3.440 g), siendo de bajo peso sólo un caso (7,7%) y ningún niño macrosómico. Fueron de sexo femenino el 61,5% (8 casos). Tuvieron Apgar al primer minuto de 8 en su mayoría (76,9%), ninguno fue menor a 6. Al quinto minuto, todos fueron mayor a 8.

Ingresaron al estudio en el primer día el 61,5% (8 casos), para el cuarto día ya se había presentado el 76,9% de los casos (10 niños) y los restantes, se identificaron al quinto día de vida.

Eran sintomáticos el 69,2% de los neonatos (9 casos). De dichos niños, iniciaron síntomas el 11,1% en el primer día, para el segundo día ya eran sintomáticos un tercio (33,3%), para el tercer día estaban afectados el 66,7% y para el quinto día ya estaban afectados todos los nueve.

Por síntomas, presentaron fiebre el 46,1% de todos los niños, síndrome hiperálgico el 30,8%, exantema el 53,8%, artralgias el 30,8%, edemas el 23,1%, dermatosis vesiculosa el 7,7%, trastorno de succión el 46,2% y un solo caso con alteración de conciencia y convulsiones (7,7%). Agrupando síntomas, el 69,2% se clasificaron como sepsis clínica (9 casos).

Dentro de los laboratorios, hubo dos casos de trombocitopenia al ingreso (15,4%) [rango 57.000 – 393.000, mediana 238.548 y RIQ 188.000 – 290.000], aumentando a tres casos durante la evolución de la enfermedad (23,1%). Hubo un caso de leucopenia (7,7%) [rango 3.810 – 27.230, mediana 14.160 y RIQ 8.470 – 20.980] y tres casos de linfopenia (23,1%) al ingreso [rango 660 – 5.304, mediana 3.144 y RIQ 1.920 – 4.150]. Durante la estancia aumentaron a cinco casos (38,5%). Todos tuvieron serología negativa para dengue.

Se confirmaron dos casos mediante RT-PCR (15,4%) y mediante IgM los otros once casos (84,6%).

6.5 CASOS REPRESENTATIVOS

Descripción paciente con zika:

Se trata de un recién nacido de sexo masculino, producto de segunda gestación, madre de 20 años con inicio tardío de controles prenatales, sin comorbilidades, quien curso con clínica compatible con caso probable de Chikungunya gestacional Periparto (dado por fiebre, exantema, artralgias, descenso del recuento plaquetario en rango de trombocitopenia, sin sangrados, ni otras complicaciones. Nacimiento por parto vaginal a las 36 6/7 semanas de edad gestacional, Apgar de 8 al minuto, Apgar de 9 a los 5 minutos, peso al nacer de 3.030 gramos, sin complicaciones tempranas; quien ingresa al servicio de hospitalización de neonatología bajo el protocolo del Ministerio; estando en observación clínica hospitalaria presenta inicio de sintomatología al segundo día de vida, dado por facies de dolor, y posición en flexión de las extremidades, mejoría parcial de estos síntomas al día cuarto de vida, posteriormente presenta fiebre de 38- 38.5°C e ictericia al sexto día de vida, requiriendo inicio de manejo antibiótico de primera línea con ampicilina y amikacina, laboratorios mostraron linfopenia (591), disminución progresiva del recuento plaquetario, pero sin alcanzar índice de trombocitopenia; los demás resultados fueron normales. Al día siete de vida se evidencia exantema eritematoso generalizado que desaparece a la digitopresión, edema en pie izquierdo, hipoactividad, con posterior mejoría clínica progresiva, siendo egresado al día catorce de vida. Se obtuvo resultado de serología negativa para dengue, así como IgM negativa para Chikungunya. Posteriormente y no bajo el protocolo del estudio, el paciente fue procesado para Zika por el Instituto Nacional de Salud, siendo positivo; evento conocido en forma retrolectiva.

Descripción de caso paciente con encefalitis viral

Se trata de recién nacido femenino, producto de primera gestación, madre de 22 años, sin comorbilidades, con controles prenatales adecuados, quien cursó con fiebre, exantema cutáneo abdominal y en región de tercio distal de extremidades, asociado a artralgias y edema de miembros inferiores, sin trombocitopenia, ni sangrados, serología negativa para dengue. Nace por parto vaginal de 39.2 semanas, con adecuada adaptación neonatal, peso adecuado para la edad gestacional, al tercer día de vida, cursa con exantema generalizado, fiebre de 38,4°C, e hiporexia; por lo que se le inicio manejo antibiótico - protocolo de sepsis neonatal. Se identifico linfopenia (641) y edema en miembros inferiores al día cuatro de vida, presentó dos eventos de movimientos tónico-clónicos de miembro superior derecho y mirada fija de un minuto de duración (catalogado como convulsión parcial compleja), post-ictal estimado de tres minutos, glucometría normal, LCR negativo, diferencial leucocitario normal para la edad, cultivo negativo. Ecografía transfontanelar normal, manejo con fenobarbital, se traslada a UCIN ante diagnóstico de encefalitis viral. Se solicitó TAC cerebral, la cual fue valorada por radiología y neurología infantil, que descarta lesiones hemorrágicas y edema cerebral. Al quinto día de vida se documenta descenso del recuento plaquetario, sin trombocitopenia. Posterior a esto, mejora, logrando egreso hospitalario. En seguimiento ambulatorio no se documentó alteración en el neurodesarrollo.

De los 18 pacientes excluidos (4 que se presentaron en el primer trimestre de gestación, 2 casos en el segundo trimestre, 9 casos previos al periodo peri-parto, y 3 casos de infección neonatal confirmados de transmisión vectorial), no se documentaron complicaciones peri-parto, en el periodo neonatal inmediato, ni tardío, así como tampoco a largo plazo, dentro del seguimiento por consulta externa de pediatría en el HUS.

7 DISCUSIÓN

El Chikungunya es una enfermedad febril autolimitada y responde a la terapia de apoyo. A diferencia del dengue, las manifestaciones hemorrágicas son relativamente raras.

En América Latina y el Caribe, la infección viral del Chikungunya emergió como una enfermedad arboviral significativa. Esta enfermedad viral de rápida expansión geográfica se asocia con una carga sustancial de enfermedad en términos de enfermedad aguda y también en términos de secuelas a largo plazo (15,22).

Colombia se considera como uno de los países más afectados por infección de fiebre por CHIKV, hubo más de 480.000 casos notificados entre agosto de 2014 y febrero de 2016. En Santander, se documentaron más de 10.000 casos (> 95% en 2015) que afectaron a diferentes grupos etarios.

En los departamentos de procedencia de las gestantes analizadas (Santander y Bolívar), ya se habían confirmado casos de transmisión autóctona de infección por CHIKV al inicio del estudio. En estas áreas, consideradas también endémicas para infección por dengue, debe descartarse siempre la coinfección mediante la realización de IgM para DENV. No se presentó ningún caso de infección o coinfección por dengue entre estas mujeres ni sus bebés.

Durante la valoración de los casos sospechosos de infección CHIKV en el periodo de la epidemia; no había evidencia de circulación del virus Zika e infección humana en la región. Retrospectivamente se consideró posibilidad de circulación de virus Zika, después de septiembre de 2015. Se pudo corroborar un caso positivo para infección por virus Zika dentro de la cohorte estudiada.

El estado virémico de la madre durante la semana antes del parto parece ser el principal factor de riesgo para la transmisión vertical de CHIKV, como había sido descrito en la Isla Reunión, con tasa de transmisibilidad que puede llegar a ser superior al 50% (23,24). En el presente estudio, se encontró una tasa de transmisibilidad del 65%, lo que concuerda con lo reportado en la literatura. No hubo características diferenciales entre las madres con CHIKV y el subgrupo de las madres que transmitieron el virus a sus hijos. Sin embargo, estando en un área de alta endemicidad para enfermedades vectoriales, se presumiría que fuesen más casos teniendo en cuenta que no se pudo realizar RT-PCR a todos los neonatos y es biológicamente posible que haya detección antigénica cuando no se hallan anticuerpos.

Se conoce que la mayor transmisibilidad ocurre en el último trimestre, pero Robillard PY & cols. (24), reportaron la posibilidad de transmisión transplacentaria de Chikungunya antes de la semana 16, sugiriendo que el virus jugó un papel directo en las muertes fetales encontradas. Dado el diseño del estudio, determinar cuántos casos de transmisión vertical transplacentaria temprana ocurrieron, escapó al alcance del presente trabajo.

Dentro de las manifestaciones clínicas presentes en las gestantes, es característico la presencia de fiebre generalmente de bajo grado, exantema y artralgias; como síntomas cardinales. Pese a la frecuencia de éstos en las madres incluidas en el estudio y a la alarma epidemiológica durante el periodo de la epidemia, muchas madres fueron ingresadas con diagnóstico de síndrome febril en estudio, a pesar de tener criterios diagnósticos de caso probable de Chikungunya. Como hallazgo adicional fue frecuente evidenciar descenso de los recuentos de plaquetas, sin cursar con trombocitopenia absoluta, ni sangrados graves. Se confirmó en este estudio que la cesárea no es un factor protector de la infección, pues el 53,8% de los casos confirmados nacieron por esta vía.

Según lo reportado en las series de casos en el mundo, el CHIKV conduce al desarrollo de síntomas en el recién nacido como fiebre, erupción máculo-papular, dermatosis vésico - bullosa, artralgias, síndrome hiperálgico y edemas periféricos, así como al alto riesgo descrito de complicaciones, como encefalitis. Dentro de la casuística presentada, todos los síntomas se presentaron con una frecuencia relativa comparable a dichos reportes (15,23,25). Se resalta que en el presente estudio se documentó una ocurrencia más temprana de los síntomas (primer versus tercer día), a diferencia del reporte de la isla Reunión (23). No se pudo identificar un factor específico que ocasionara este fenómeno.

No es claro si hay factores de riesgo o protectores para desarrollar la enfermedad luego de la transmisión vertical, puesto que un 30,8% de los infectados no mostraron síntomas en el presente estudio, aunque un 25% de dichos niños exhibieron alteraciones hematológicas. Podría ser prudente considerar realizar un hemograma a todos los niños de madres con alta sospecha de infección por Chikungunya y riesgo de transmisión vertical.

Para finalizar esta parte del análisis, se consideró ante la clínica inespecífica inicial, evaluar cuántos casos podrían ser malinterpretados como sepsis neonatal, encontrando que entre los niños sintomáticos por Chikungunya, el 77,8% tuvieron un diagnóstico presuntivo y el 11,1% terminó confirmada la etiología bacteriana. Ante esta situación, los neonatólogos deberían incluir la infección CHIKV en el diagnóstico diferencial de la sepsis neonatal cuando las madres tienen signos clínicos de la enfermedad y viven en una zona afectada, incluso aunque se haya corroborado bacteriemia.

Wilmer Villamil-Gómez et al en 2015 (26), publicó un reporte de casos (7 gestantes y 8 recién nacidos) en una clínica privada en Sincelejo, Colombia. Los neonatos presentaron manifestaciones clínicas neonatales severas: dificultad respiratoria, sepsis, enterocolitis necrotizante, meningoencefalitis, miocarditis, edema, dermatitis

ampollosa y pericarditis. Lo llamativo en este estudio fue que ocurrieron tres muertes (tasa de letalidad del 37,5%).

Considerando lo descrito en la literatura previa, la tasa de letalidad en la infección congénita por CHIKV oscila entre 0,8 - 37,5%. Las razones que explican esta variación tan notoria, no son conocidas aún (13,16,27). Entre los niños del HUS no se presentó ningún caso de mortalidad perinatal.

Resumiendo, los datos que se reportan en este estudio concuerdan con que hay una carga importante de enfermedad aguda ente los infectados por CHIKV; se halló un 69,2% de neonatos infectados sintomáticos y un 7,7% de complicaciones neurológicas, que podrían conducir a discapacidad permanente. Atendiendo a este último dato, se concuerda con que los neonatólogos y pediatras deben ser conscientes que estas secuelas ocurren especialmente en neonatos y lactantes menores, por lo que se requiere seguimiento clínico (10,13,28,29).

A pesar de lo anterior, no se documentaron en el estudio complicaciones tardías, dentro de los pacientes a los que se les pudo realizar seguimiento institucional por consulta externa (procedimiento externo al estudio). Incluso al caso con encefalitis viral, en valoraciones posteriores por pediatría y servicio de neurología pediátrica, se le retiró la medicación anticonvulsivante y hasta la fecha tiene valoraciones normales del neurodesarrollo.

Finalmente, se debe anotar que todo niño afectado o con sospecha de infección vertical por CHIKV, requiere manejo intrahospitalario, en una unidad de cuidados intermedios – intensivos, dado el potencial riesgo de complicaciones. Como medida preventiva importante, se recomienda la utilización de mosquiteros si no es posible aislar en incubadoras.

Una limitante importante de este estudio fue el diseño retrolectivo que tuvo que realizarse; esto sucedió debido a que no fue posible iniciar el reclutamiento paralelo al inicio de la ocurrencia de los casos, mientras se esperaba la aprobación del Comité de Ética. Esto podría haber conducido a un subregistro de casos por falta de información o datos imprecisos, lo cual no es posible de establecer.

8 CONCLUSIONES

- A. Hay una carga importante de enfermedad aguda ente los infectados por CHIKV; se halló un 69,2% de neonatos infectados sintomáticos y un 7,7% de complicaciones neurológicas
- B. Los neonatólogos y pediatras deben ser conscientes que estas secuelas ocurren especialmente en neonatos y lactantes menores, por lo que se requiere seguimiento clínico
- C. Todo niño afectado o con sospecha de infección vertical por CHIKV, requiere manejo en una unidad neonatal, dado el potencial riesgo de complicaciones
- D. Podría ser prudente considerar realizar un hemograma a todos los niños de madres con alta sospecha de infección por Chikungunya
- E. Se debería incluir la infección CHIKV en el diagnóstico diferencial de la sepsis neonatal, incluso aunque se haya corroborado bacteriemia
- F. Como medida preventiva importante, se recomienda la utilización de mosquiteros si no es posible aislar en incubadoras

9 DIVULGACIÓN

Se han divulgado los datos de este proyecto de la siguiente manera:

- A. V Congreso Nacional de Neonatología. 11 – 14 de octubre de 2017. Mención de calidad en el Concurso de Trabajos Científicos, en modalidad Póster.
- B. Foro de salud, 01 de diciembre de 2017. Universidad Industrial de Santander, Departamento de pediatría.

CITAS

1. Barau G, Michault A, Bintner M, Randrianaivo H, Choker G, Ge P, et al. Multidisciplinary Prospective Study of Mother-to-Child Chikungunya Virus Infections on the Island of La Réunion. *PLoS Med.* 2008;5(3):e60.
2. Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública - Instituto Nacional de Salud. *Boletín Epidemiológico Semanal.* Vol. Semana 27. 2015.
3. Porterfield J. Antigenic characteristics and classification of the Togaviridae. In: *The Togaviruses: biology structure, replication* [Internet]. 1980. p. 13–46. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/book/9780126253801>
4. Sam I-C, Kümmerer BM, Chan Y-F, Roques P, Drosten C, AbuBakar S. Updates on Chikungunya Epidemiology, Clinical Disease, and Diagnostics. *Vector-Borne Zoonotic Dis* [Internet]. 2015;15(4):223–30. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/vbz.2014.1680>
5. Diallo M, Thonnon J, Traore-Lamizana M, Fontenille D. Vectors of Chikungunya virus in Senegal: Current data and transmission cycles. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;60(2):281–6.
6. Martín-Farfán A, Calbo-Torrecillas F, Pérez-de Pedro I. Fiebre importada por el virus de Chikungunya. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2008;26(6):343–4. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X08727241>
7. Tsetsarkin KA, Chen R, Leal G, Forrester N, Higgs S, Huang J, et al. Chikungunya virus emergence is constrained in Asia by lineage-specific adaptive landscapes. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2011;108(19):7872–7.

Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1018344108>

8. Hammon W, Rudnick A, Sather G. Virus associated with hemorrhagic fevers of the Philippines and Thailand. *Science* (80-). 1960;131:1102–3.
9. Porta L. Fiebre Chikungunya. Amenaza para la Región de las Américas. *Salud Mil.* 2012;3(1):25–33.
10. Lumsden W. An epidemic of virus disease in southern province, Tanganyika territory, in 1952-53. II - General description and epidemiology. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1955;49(1):33–57.
11. Robinson M. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952–1953. I - Clinical Features. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1957;51(3):238–40.
12. Ross RW. The Newala epidemic. III. The virus: isolation, pathogenic properties and relationship to the epidemic. *J Hyg [Internet].* 1956;54(2):177–91. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2218030/pdf/jhyg00148-0027.pdf>
13. Weaver SC, Forrester NL. Chikungunya: Evolutionary history and recent epidemic spread. *Antiviral Res [Internet].* 2015;120:32–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166354215001084>
14. Fritel X, Rollot O, Gérardin P, Gaüzère BA, Bideault J, Lagarde L, et al. Chikungunya virus infection during pregnancy, Réunion, France, 2006. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(3):418–25.

15. Gérardin P, Sampéris S, Ramful D, Boumahni B, Bintner M, Alessandri JL, et al. Neurocognitive Outcome of Children Exposed to Perinatal Mother-to-Child Chikungunya Virus Infection: The CHIMERE Cohort Study on Reunion Island. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(7).
16. Valampampil JJ, Chirakkarot S, Letha S, Jayakumar C, Gopinathan KM. Clinical profile of Chikungunya in infants. *Indian J Pediatr*. 2009;76(2):151–5.
17. Simon F, Javelle E, Cabie a., Bouquillard E, Troisgros O, Gentile G, et al. French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). November 2014. *Médecine Mal Infect* [Internet]. 2015;45(7):243–63. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X15001444>
18. Ministerio de salud y protección social de Colombia. Lineamientos de vigilancia en salud pública, entomológica y de laboratorio ante la introducción del virus Chikungunya en Colombia. 2014.
19. OPS - OMS. Actualización Epidemiológica Fiebre por Chikungunya [Internet]. 2014. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9053&Itemid=39843&lang=es
20. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, et al. Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005–2006 outbreak on Réunion. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2009;137(4):534. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0950268808001167
21. Ministerio de salud y protección social de Colombia. Anexo 4. Lineamientos

para el manejo clínico de los pacientes con el virus Chikungunya. 2015.

22. van Aalst M, Nelen CM, Goorhuis A, Stijns C, Grobusch MP. Long-term sequelae of chikungunya virus disease: A systematic review. *Travel Med Infect Dis.* 2017;15:8–22.
23. Gérardin P, Désirée LaBeaud A, Ritz N, Fritel X. Chikungunya Fever During Pregnancy and in Children: An Overview on Clinical and Research Perspectives. In: *Current Topics in Chikungunya*. INTECH; 2016. p. 19–41.
24. Robillard P-Y, Boumahni B, Gérardin P, Michault A, Fourmaintraux A, Schuffenecker I, et al. Transmission verticale materno-foetale du virus chikungunya. *Presse Med [Internet]*. 2006;35(5):785–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0755498206746905>
25. Torres JR, Falleiros-Arlant LH, Dueñas L, Pleitez-Navarrete J, Salgado DM, Castillo JB Del. Congenital and perinatal complications of chikungunya fever: a Latin American experience. *Int J Infect Dis.* 2016;
26. Villamil-gómez W, Alba-silvera L, Menco-ramos A, Gonzalez-vergara A, Molinares-palacios T, Barrios-corrales M, et al. Congenital chikungunya virus infection in Sincelejo, Colombia: A case series. *J Trop Pediatr.* 2015;
27. McIntosh B, Jupp P, Santos I. Rural Epidemic of Chikungunya in South-Africa with Involvement of *Aedes-(Diceromyia)-Furcifer-(Edwards)* and Baboons. *S Afr J Sci.* 1977;73(9):267–9.
28. Shah K, Gibbs C, G B. Virological Investigation of the epidemic of haemorrhagic fever in Calcutta: Isolation of three strains of Chikungunya virus. *Indian J Med Res.* 1964;52:676–83.

29. Lum F-M, Ng LFP. Cellular and molecular mechanisms of chikungunya pathogenesis. *Antiviral Res* [Internet]. 2015;120:165–74. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166354215001400>

BIBLIOGRAFÍA

BARAU, G. *et al.* Multidisciplinary Prospective Study of Mother-to-Child Chikungunya Virus Infections on the Island of La Réunion. *PLoS Med.* 2008, Vol. 5, N° 3 [Citado: 10 mayo 2015]. pp. e60.

ECONOMOPOULOU, A. *et al.* Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005–2006 outbreak on Réunion. *Epidemiol Infect* 2009, Vol. 137, N° 4 [Citado: 10 mayo 2015]. pp. 534

FRITEL, X. *et al.* Chikungunya virus infection during pregnancy, Réunion, France, 2006. *Emerg Infect Dis.* 2010, Vol.16, N° 3 [Citado: 10 mayo 2015]. pp. 418–25

GÉRARDIN, P. *et al.* Neurocognitive Outcome of Children Exposed to Perinatal Mother-to-Child Chikungunya Virus Infection: The CHIMERE Cohort Study on Reunion Island. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014, Vol. 8, N° 7 [Citado: 10 mayo 2015]

GÉRARDIN, P. *et al.* Chikungunya Fever During Pregnancy and in Children: An Overview on Clinical and Research Perspectives. In: *Current Topics in Chikungunya.* INTECH; 2016 [Citado: 10 junio 2017]. pp. 19–41

PORTERFIELD, J. Antigenic characteristics and classification of the Togaviridae. In: *The Togaviruses: biology structure, replication* [Internet]. 1980 [Citado: 10 mayo 2015]. pp. 13–46

ROBILLARD, P. Y. *et al.* Transmission verticale materno-fœtale du virus chikungunya. *Presse Med* [Internet]. 2006, Vol. 35, N° 5 [Citado: 10 mayo 2015]. pp. 785–8

SAM, IC. *et al.* Updates on Chikungunya Epidemiology, Clinical Disease, and Diagnostics. *Vector-Borne Zoonotic Dis* [Internet]. 2015, Vol. 15, N° 4 [Citado: 10 mayo 2015]. pp. 223–30

SIMON, F. *et al.* French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). November 2014. *Médecine Mal Infect* 2015, Vol. 45, N° 7 [Citado: 10 enero 2016]. pp. 243–63

TORRES, J. R. *et al.* Congenital and perinatal complications of chikungunya fever: a Latin American experience. *Int J Infect Dis*. 2016 [Citado: 10 junio 2017]

VALAMPARAMPIL, J. J. *et al.* Clinical profile of Chikungunya in infants. *Indian J Pediatr*. 2009, Vol. 76, N° 2 [Citado: 10 mayo 2015]. pp. 151–5



VAN AALST, M. *et al.* Long-term sequelae of chikungunya virus disease: A systematic review. *Travel Med Infect Dis*. 2017, Vol. 15 [Citado: 20 octubre 2017]. pp. 8–22

VILLAMIL-GÓMEZ, W. *et al.* Congenital chikungunya virus infection in Sincelejo, Colombia: A case series. *J Trop Pediatr*. 2015 [Citado: 18 junio 2016]

WEAVER, S. C., FORRESTER, N. L. Chikungunya: Evolutionary history and recent epidemic spread. *Antiviral Res* [Internet]. 2015, Vol. 120 [Citado: 18 junio 2016]. pp 32–9

ANEXOS

Anexo A. Aprobación comité de ética

4110 *PM.02*
Bucaramanga, **18 MAY 2016** *016- 06938*

Estudiante
VALENTINA HERRERA GARCÍA
Especialización en Pediatría
Faculta de Salud
UIS Presente

Asunto: Aval Comité de Ética proyecto, "Incidencia de infección vertical en recién nacidos de gestantes con Chikungunya periparto".

Cordial Saludo. El Comité de Ética en Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander (CEINCI-UIS) en reunión realizada el 13 de mayo de 2016, según consta en el acta N° 09, evaluó los ajustes realizados al proyecto del asunto y al respecto conceptúa:

En consideración a que el proyecto cumple con todos los requerimientos del CEINCI-UIS, el Comité acuerda por consenso **APROBAR** el documento en digital y el consentimiento informado en última versión y asentimiento informado.

Se recomienda aplicar según corresponda a la investigación, la normatividad del Sistema de Gestión Integral de la Universidad, que está disponible en el enlace: <https://www.uis.edu.co/intranet/calidad/calidad.html>, especialmente lo relacionado con el Manual de Gestión Integrado.

De igual manera emplear las estrategias que considere necesarias para verificar que el consentimiento informado ha sido comprendido por los participantes. De otra parte, adoptar los mecanismos necesarios para garantizar la confidencialidad de la información recabada. Todo ello amparado en lo reglamentado en la Ley Estatutaria 1581 de 2012 del Congreso de la República de Colombia, por la cual se dictan disposiciones para la protección de datos personales y en la Resolución de Rectoría 1227 del 22 de agosto de 2013, sobre el tratamiento de datos personales.

Igualmente realizar los trámites necesarios en las instituciones para acceder a la información y a los participantes. De igual manera, socializar los resultados generados en este proyecto en las instancias correspondientes.

Se solicita que se remita al correo del Comité, información de las siguientes circunstancias, cuando lleguen a ocurrir:

- Reporte de mala práctica científica por parte de cualquier miembro del equipo investigador.
- Notificación previa de las modificaciones realizadas al protocolo.

Proyectó César Hastamorir, revisó Dora I. Parra, aprobó Wellman Ribón.

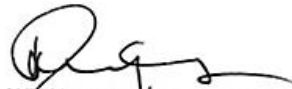
4110

- Reporte de cualquier eventualidad que usted considera deba conocer el CEINCI-UIS.
- Informe de avance sobre los aspectos éticos según guía e Instructivo anexo. Este informe debe enviarse a la mitad del desarrollo de la investigación y al finalizar la misma según el cronograma establecido en el Formato FIN 65.
- El informe debe ser enviado al correo: ceinci.seguimientos@uis.edu.co

En el momento del seguimiento se verificará el cumplimiento de las consideraciones éticas.

En nombre del CEINCI-UIS le ofrecemos el apoyo que usted considere necesario, para la aplicación y salvaguarda de los asuntos éticos durante la investigación.

Atentamente,



WELLMAN RIBÓN
Presidente
CEINCI- UIS



DORA INÉS PARRA
Secretaria Técnico Científica
CEINCI- UIS

Copia: Dr. Luis Alfonso Pérez Vera, Director Trabajo de Investigación.
Dr. Germán Lauro Pradilla Arenas, Coordinador de la Especialización en Pediatría. ✓
Archivo Comité de Ética en Investigación Científica.

Anexo B. Ficha de recolección

IDENTIFICACIÓN _____

Fecha ingreso: HUS:

Identificación	Nombre	Historia clínica	EPS	Régimen	Procedencia	Dirección	Celular	Fecha inicio síntomas.

1. CUESTIONARIO SOBRE LA GESTANTE

Edad materna	años
Paridad	G P
Edad gestacional (sem)	
Hallazgos ecograficos	
Fiebre	
Rash	
Artralgias	
Descenso en el recuento de plaquetas	
Trombocitopenia	
Sangrados	
RT-PCR	
Serología	IGM dengue Chikv: 8 día:

2. CUESTIONARIO SOBRE EL RECIÉN NACIDO

Fecha de nacimiento	
Edad gestacional	
Modo de nacimiento	
Peso al nacer	
Edad	

Sexo	
Apgar al minuto	
Apgar a los 5 minutos	
Día de aparición de los síntomas y signos clínicos	
Fiebre	
Síndrome hiperálgico	
Rash	
Artralgias	
Edemas periféricos	
Dermatosis vesiculobulosas	
Trastorno de succión	
Alteración del estado de conciencia	
Convulsiones	
Signos de focalización neurológica	
Tipo de complicaciones	
Recuento de plaquetas al ingreso	
Recuento mínimo de plaquetas durante la hospitalización	
Trombocitopenia al ingreso	
Trombocitopenia durante la hospitalización	
Recuento de leucocitos al ingreso	
Recuento de linfocitos al ingreso	
Recuento mínimo de leucocitos durante la hospitalización	
Recuento mínimo de linfocitos durante la hospitalización	
RT-PCR	
Serología	
RNM cerebral	



ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE
NEONATOLOGÍA

**LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE
NEONATOLOGÍA
HACE CONSTAR QUE EL TRABAJO TITULADO:**

*“Incidencia de infección vertical en recién nacidos de
gestantes con Chikungunya periparto.”*

***PRESENTADO POR: Los Drs: Herrera García
Valentina, Pérez Vera Luis Alfonso, Villar Centeno Luis
Ángel***

***RESULTÓ PREMIADO CON UNA MENCIÓN POR SU
CALIDAD, EN EL MARCO DEL V CONGRESO
NACIONAL DE NEONATOLOGÍA, REALIZADO EN
LA CIUDAD DE BUCARAMANGA LOS DÍAS 11 AL 14
DE OCTUBRE DE 2017.***

*Dado en Bucaramanga a los 13 días del mes de octubre de
2.017.*

MA. EULALIA TAMAYO
PRESIDENTE ASCON

ALEJANDRO COLMENARES
COMITÉ ORGANIZADOR