

COMPROMISO NEUROLOGICO EN NIÑOS CON DENGUE EN EL HOSPITAL  
HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DESDE EL 1° MARZO HASTA 31 DE  
JULIO DE 2011

GLADYS YANETH ACOSTA MOYA  
ALDEMAR MEJIA BOTELLO

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
POSTGRADO EN PEDIATRIA  
NEIVA - HUILA  
2011

COMPROMISO NEUROLOGICO EN NIÑOS CON DENGUE EN EL HOSPITAL  
HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DESDE EL 1° MARZO HASTA 31 DE  
JULIO DE 2011

GLADYS YANETH ACOSTA MOYA  
ALDEMAR MEJIA BOTELLO

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al Título de Especialista en  
Pediatría

Asesores

DORIS MARTHA SALGADO DE PANQUEBA,  
Pediatra Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Docente del  
Departamento de Pediatría de la Universidad Surcolombiana  
Enfermedades Infecciosas *London School of Hygiene & Tropical Medicine*, UK.

ANGELA MARIA ORTIZ,  
Neuróloga Pediatra Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo,  
Docente del Departamento de Pediatría de la Universidad Surcolombiana

DOLLY CASTRO BETANCOURTH,  
Enfermera Epidemióloga

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
POSTGRADO EN PEDIATRIA  
NEIVA - HUILA  
2011

**Nota de aceptación:**

-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----

-----  
Firma del presidente del jurado

-----  
Firma del jurado

-----  
Firma del jurado

Neiva, Agosto del 2011

## DEDICATORIA

“EL CONOCIMIENTO SE APRENDE POR MEDIO DEL ESTUDIO, LA SABIDURIA POR MEDIO DE LA OBSERVACIÓN”

Este nuevo paso que doy en mi vida se lo dedico a mi esposo por tanta paciencia, por siempre demostrarme su amor y estar a mi lado en los momentos de alegría y dolor; a mis hijos porque por ellos doy todo y son mi gran ilusión para salir adelante en procura de darles siempre lo mejor.

Gladys Yaneth

A Dios por todas las oportunidades que ha puesto en mi camino; a mis padres por su paciencia y apoyo incondicional; a mí adorada esposa, por ser mi refugio y luz en los momentos más difíciles de estos últimos años; a mi hijo Aldemar Esteban por darme su ternura, y permitirme tomar de su tiempo, el que necesité para ser pediatra; y por último a mí hija, que aun sin contemplar su rostro, es lo más bello de mi vida.

Aldemar

## **AGRADECIMIENTOS**

Los autores expresan sus agradecimientos:

A la Doctora Doris Salgado de Panqueba. Pediatra, por su dedicación, paciencia, sus valiosos aportes en aras del conocimiento y en especial del día a día para mejorar nuestro interés por la investigación pediátrica.

A nuestros compañeros residentes: Carolina León, Paola, Ana María, Claudia Díaz, Ángela, Ximena, William, Gina, Zulma, Gustavo, Claudia Losada, Marcela, Carolina Melgar, Jhon, Fabián, Eliana, Miguel, y Pilar, porque gracias a ellos se logró recopilar toda la información necesaria para nuestra investigación.

A todos nuestros docentes por contribuir cada uno a nuestra formación profesional y a la vez a que seamos mejores personas.

A nuestros pequeños pacientes y a sus familias por permitirnos con su colaboración, contribuir con un grano de arena al desarrollo de la ciencia.

Al postgrado de pediatría de la Universidad Surcolombiana y al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, por permitirnos realizar una preparación íntegra como pediatras para estar al servicio de todos los niños del país.

A todos los participantes mil gracias.....

## CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
INTRODUCCIÓN	16
1. JUSTIFICACIÓN	19
2. OBJETIVOS	21
2.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS	21
2.2 OBJETIVOS GENERALES	21
3. MARCO TEORICO	22
3.1 EPIDEMIOLOGÍA	22
3.2 EL VIRUS	23
3.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	24
3.3.1 Fase febril	25
3.3.2 Fase crítica	25
3.3.3 Fase de recuperación	26
3.4 COMPROMISO DEL SISTEMA NERVIOSO	28
3.4.1 Definición de variables	29
3.4.1.1 Mielitis transversa	29
3.4.1.2 Encefalopatía	29
3.4.1.3 Mononeuropatía – Polineuropatía	30
3.4.1.4 Meningitis viral	30
3.4.1.5 Paraparesia	30
3.4.1.6 Encefalitis viral	30
4. DISEÑO METODOLOGICO	31
4.1 TIPO DE ESTUDIO	31
4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA	31
4.3 CRITERIOS DE INCLUSION	31
4.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	31
4.5 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DE INFORMACIÓN	32

		<b>Pág.</b>
4.5.1	Selección de pacientes en el servicio de urgencias	32
4.5.2	Firma de consentimiento informado	32
4.5.3	Procedimiento de enfoque inicial del paciente con dengue y manifestaciones neurológicas y recolección de información	32
4.6	ANALISIS DE MUESTRAS DE LABORATORIO	33
4.6.1	SD BIO LINE Dengue Duo – Dengue NS1 Ag + Ab Combo	33
4.6.2	ELISA de captura Igm e IgG para detección secundaria de Infección por Dengue (20,21)	34
4.7	VARIABLES DE CONFUSIÓN	36
4.7.1	Diagnostico	36
4.7.2	Toma de signos vitales	36
4.8	PLAN DE PROCESAMIENTO DE DATOS	36
4.9	TRATAMIENTO ESTADÍSTICO	36
4.10	ESTRATEGIAS DE COMUNICACIÓN	37
5.	RIESGOS DEL ESTUDIO Y ASPECTOS ETICOS	38
6.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	39
7.	RESULTADOS	40
7.1	PACIENTES CON DENGUE	40
7.2	PACIENTE CON ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS	45
8.	DISCUSION	49
9.	RECOMENDACIONES	52
	BIBLIOGRAFIA	54
	ANEXOS	57

## LISTA DE TABLAS

	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 1.</b> Distribución serológica IgG, IgM, NS1 e IgG e IgM Panbio en pacientes con Dengue atendidos en el servicio de pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, Marzo 1 de 2011 al 31 Julio de 2011	42
<b>Tabla 2.</b> Distribución de los días de fiebre al momento de la consulta en los pacientes con Dengue atendidos en el servicio de pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo1 de 2011 al 31 Julio de 2011.	43
<b>Tabla 3.</b> Manifestaciones neurológicas en los pacientes con Dengue atendidos en el servicio de pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo1 de 2011 al 31 Julio de 2011.	44

## LISTA DE FIGURAS

		<b>Pág.</b>
<b>Figura 1.</b>	Situación del dengue en las Américas.	23
<b>Figura 2.</b>	Curso de la enfermedad del dengue.	27
<b>Figura 3.</b>	Clasificación de casos de dengue sugerida y niveles de gravedad.	27

## LISTA DE GRAFICAS

	<b>Pág.</b>
<b>Grafica 1.</b> Total de pacientes con Dengue atendidos en el servicio de pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, Marzo 1 de 2011 al 31 Julio de 2011.	40
<b>Grafica 2.</b> Distribución por grupo etéreo de los pacientes con Dengue atendidos en el servicio de pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, Marzo 1 de 2011 al 31 Julio de 2011.	41
<b>Grafica 3.</b> Sintomatología presentada por los pacientes con Dengue atendidos en el servicio de pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo1 de 2011 al 31 Julio de 2011.	43
<b>Grafica 4.</b> Diagnósticos según la clasificación de la OMS de los pacientes con Dengue atendidos en el servicio de pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo1 de 2011 al 31 Julio de 2011.	45
<b>Grafica 5.</b> Distribución por edad de los pacientes con Enfermedades neurológicas atendidos en el servicio de pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo1 de 2011 al 31 Julio de 2011.	46
<b>Grafica 6.</b> Distribución por diagnóstico de los pacientes con Enfermedades neurológicas atendidos en el servicio de pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo1 de 2011 al 31 Julio de 2011	48

## LISTA DE ANEXOS

	<b>Pág.</b>
<b>Anexo A.</b> Presupuesto	58
<b>Anexo B.</b> Compromiso neurologico en niños con dengue en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo desde el 1° marzo hasta 31 de julio de 2011	60
<b>Anexo C.</b> Compromiso neurológico en niños con dengue en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo desde el 1° marzo hasta 31 de julio de 2011 - seguimiento de paciente neurológico	62
<b>Anexo D.</b> Compromiso neurológico en niños con dengue en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo desde el 1° marzo hasta 31 de julio de 2011 - seguimiento de paciente con compromiso neurológico en niños con dengue.	66

## RESUMEN

**Antecedentes:** La fiebre dengue se está convirtiendo en un gran problema de salud pública que lleva a una significativa morbilidad y mortalidad, especialmente en los países en desarrollo. En los últimos años, diversas complicaciones neurológicas se han informado a nivel mundial.

Las manifestaciones neurológicas aunque raras se encuentran más frecuentemente en pacientes con dengue con signos de alarma: la encefalopatía con confusión, somnolencia y convulsiones son los hallazgos más frecuentes.

El diagnóstico actual de enfermedad neurológica asociado a virus dengue se basa en el desarrollo de manifestaciones neurológicas en pacientes con serología IgM + para dengue. Estos incluyen el síndrome de Guillan- Barré, encefalitis, encefalopatía, mielitis, meningitis, encefalomiелitis diseminada aguda, polineuroradiculopatía, mononeuropatía facial y cubital, hemorragia cerebral.

**Métodos:** Estudio descriptivo prospectivo anidado en el proyecto severidad dengue, para determinar la incidencia de manifestaciones neurológicas del dengue, tanto primarias y/o secundarias en niños menores de 15 años atendidos en el servicio de Pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. El análisis de la información fue descriptivo utilizando SPSS (Statistical Product and Service Solutions), con medidas de frecuencias, porcentajes y representación de gráficos de los datos.

**Resultados:** De 38 niños, el 79% ingresó al estudio con diagnóstico según la clasificación revisada de la OMS. Se encontró que el 73% de los pacientes afectados por dengue son mayores de 5 años y el 86.5% de los pacientes ingreso al hospital después del 4° día de enfermedad. Se presentó una incidencia del 7% de manifestaciones neurológicas en pacientes con dengue. En 1 paciente se pudo establecer encefalopatía, secundaria a compromiso sistémico ocasionado a choque dengue. 1 paciente presentó encefalitis viral sin presencia de síntomas y signos típicos de la enfermedad por virus dengue y 1 paciente que ingreso con cuadro de convulsión febril se pudo establecer cuadro de encefalitis y pruebas positivas para infección por virus dengue.

**Conclusiones:** Se observó una alta incidencia de compromiso neurológico en los pacientes de esta cohorte y se pudo determinar que el virus dengue es causante de episodios de convulsiones febriles y encefalitis viral en nuestra área endémica.

Las características clínicas de los paciente fue variada y el tamaño de la muestra no permite valorar adecuadamente los datos, por lo cual se requiere continuar con la búsqueda activa del compromiso neurológico por el virus dengue en nuestra región.

**Palabras Claves:** Encefalitis dengue, Encefalopatía dengue, Complicaciones dengue, Niño, Etiología/Encefalitis

## ABSTRACT

**Background:** Dengue fever is becoming a great public health problem leading to significant morbidity and mortality, particularly in developing countries. In the past few years, various neurological complications have been reported globally.

Neurologic manifestations are rare but more frequently in patients with dengue warning signs: encephalopathy with confusion, drowsiness and seizures are the most frequent findings.

The current diagnosis of neurological disease associated with dengue virus is based on the development of neurological manifestations in patients with serology for dengue IgM +. These include Guillan- Barrè syndrome, encephalitis, encephalopathy, myelitis, meningitis, acute disseminate encephalomyelitis, polyneuropathy, mononeuropathy facial and ulnar nerves, brain hemorrhage.

**Methods:** Prospective study nested in the project dengue severity to determine the incidence of neurological manifestations of dengue, both primary and / or minor children under 15 year treated at the Pediatric Department of Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. The data analysis was descriptive using SPSS (Statistical Product and Service Solutions), measuring frequencies, percentages and graphs representing the data

**Results:** Of 38 children, 79% entered the study with diagnosis according to the revised WHO classification. It found that 73% of patients with dengue are over 5years and 86.5% of patients admitted to the hospital after the 4th day of illness. There was a 7% incidence of neurological manifestations in patients with dengue. In 1 patient could be established encephalopathy secondary to systemic damage caused to dengue shock. 1 patient had viral encephalitis without the presence of typical signs and symptoms of dengue virus disease and 1 patient who was admitted with febrile seizure box could be established encephalitis and tests positive for dengue virus infection.

**Conclusions:** There was a high incidence of neurologic involvement in patients of this cohort and it was determined that the dengue virus is the cause of febrile seizures and episodes of viral encephalitis in our endemic area. The clinical characteristics of the patient were varied and the sample size cannot adequately assess the data, so it is necessary to continue the active pursuit of neurological compromise by the dengue virus in our region.

**Key Words.** Dengue Encephalitis, dengue encephalopathy, dengue complications, Child, Encephalitis/Etiology.



## INTRODUCCION

El dengue es la enfermedad por flavivirus transmitida por mosquitos, entre ellos el *Aedes aegypti*, que más rápidamente se ha propagado en el trópico y subtropico. En los últimos 50 años, la incidencia ha aumentado 30 veces con un gran aumento de la expansión geográfica a nuevos países, y en la presente década del medio rural al urbano.

Se estima que 50 millones de infecciones por dengue ocurren anualmente en todo el mundo y aproximadamente 2.500 millones de personas viven en países endémicos de dengue <sup>(2)</sup>. Los países andinos entre los cuales se encuentra Colombia contribuyen con el 19% de casos de dengue en las Américas desde 2001 hasta 2007. Es la subregión con el mayor número de casos de dengue grave, aportando 58% de los casos (61.341), y 306 muertes. Colombia y Venezuela tienen la mayoría de los casos en la subregión (81%), y Colombia tuvo la mayoría de muertes por dengue (225, o 73%). En Colombia, Perú y Venezuela los cuatro serotipos del dengue han sido identificados. <sup>(1)</sup>

Los grupos de consenso de expertos de América Latina (La Habana, Cuba, 2007), del Sudeste Asiático (Kuala Lumpur, Malasia, 2007), y sede de la OMS en Ginebra, Suiza, en 2008 acordaron lo siguiente: <sup>(1)</sup>

"El dengue es una enfermedad con diferentes formas de presentación clínica y con frecuencia con evolución clínica y resultados impredecibles". <sup>(1)</sup>

La OMS en un estudio prospectivo clínico multicéntrico apoyado en regiones endémicas de dengue reunió pruebas sobre los criterios para la clasificación del dengue de acuerdo a los niveles de severidad. Los resultados del estudio confirmaron que, utilizando un conjunto de datos clínicos y / o parámetros de laboratorio, se ve una clara diferencia entre los pacientes con formas graves de dengue y las personas con dengue no grave. Sin embargo, por razones prácticas, es conveniente dividir el grupo grande de pacientes con dengue no grave en dos subgrupos - pacientes con signos de alarma y los que no. Se debe tener en cuenta que incluso los pacientes con dengue sin signos de alarma pueden desarrollar formas graves de la enfermedad. <sup>(1)</sup>

La clasificación en los niveles de gravedad tiene un alto potencial para ser de uso práctico en la decisión de los clínicos en cuanto a dónde y con qué intensidad, el paciente debe ser observado y tratado. <sup>(1)</sup>

En las formas graves de dengue se debe considerar si el paciente es de un área endémica para dengue y se presenta con fiebre de 2 a 7 días, más cualquiera de las siguientes características: <sup>(1)</sup>

- Hay evidencia de extravasación del plasma, como por ejemplo:
  - Aumento o crecimiento progresivo del hematocrito.
  - Derrame pleural o ascitis.
  - Compromiso circulatorio o choque (taquicardia, extremidades frías y pegajosas, tiempo de llenado capilar superior a 3 segundos, pulso débil o indetectable, presión del pulso estrecha o, en estado de shock tardío, la presión arterial no se pueden detectar).
  - Sangrado significativo.
- Existe alteración del nivel de conciencia (letárgico o agitación, coma, convulsiones).
- Hay participación gastrointestinal grave (vómitos persistentes, aumentando o dolor abdominal intenso, ictericia).
- Hay insuficiencia orgánica grave (insuficiencia hepática aguda, insuficiencia renal aguda, encefalopatía o encefalitis, u otras manifestaciones inusuales, cardiomiopatía).

Manifestaciones inusuales, incluyendo insuficiencia hepática aguda y encefalopatía, puede estar presente, incluso en ausencia de extravasación del plasma severo o shock. La miocardiopatía y la encefalitis son también reportadas en pocas ocasiones. Sin embargo, la mayoría de las muertes por dengue ocurren en pacientes con shock profundo, sobre todo si la situación se complica debido a la sobrecarga de líquidos. <sup>(1)</sup>

El compromiso del SNC en la infección por dengue ha sido considerado una condición relativamente rara, descrita como una encefalopatía secundaria a la enfermedad, comprometiendo el SNC a causa de la extravasación de fluidos, edema cerebral, hipoperfusión, hemorragia, hiponatremia, falla hepática y falla renal; más que una encefalitis por dengue. <sup>(2)</sup>

Por cuanto en los últimos años ha habido un aumento en las manifestaciones atípicas de la infección por virus dengue asociándose con los cuadros más severos de la enfermedad, y con una frecuencia de encefalopatía de 0,5% en los casos de dengue grave y tasas de mortalidad que pueden ascender al 22%;<sup>(3)</sup> se hace necesario documentar las características clínicas y de laboratorio que nos permitan identificar los pacientes con compromiso neurológico ya sea de forma primaria ò secundaria en la infección por dengue y poder realizar seguimiento a largo plazo con evaluación de sus posibles secuelas.

## 1. JUSTIFICACIÓN

La fiebre dengue es una enfermedad aguda febril de origen viral que rápidamente puede avanzar a un estado de inestabilidad hemodinámica severa y profunda, de difícil manejo, que se ha configurado como un problema de salud pública reemergente en los países tropicales del planeta, incluyendo nuestra región y afectando fundamentalmente el grupo etéreo pediátrico, con la mayoría de casos referenciados en menores de 15 años, y el pico de incidencia entre los 7 y 10 años. Los niños a su vez son quienes sufren con frecuencia las formas severas y potencialmente fatales de la enfermedad y por tanto constituyen la principal fuente de mortalidad, generando indiscutiblemente un impacto significativo económico y social.

El compromiso neurológico en infecciones por dengue se consideraba poco frecuente, y la asociación con manifestaciones neurológicas inusuales fue reportada por primera vez en 1976 en Tailandia como "encefalopatía aguda asociada con infección por dengue"; desde entonces, la incidencia ha ido en aumento y diversos autores han reportado casos similares en varios países del sudeste asiático, posteriormente en islas del Pacífico, en Australia, en la India y, más recientemente, en América. <sup>(4)</sup>

La más frecuente manifestación de afectación del SNC es la alteración del estado de conciencia. Fisiopatológicamente las complicaciones neurológicas del dengue pueden ser explicadas por los siguientes eventos individuales o asociados: edema cerebral, hemorragia cerebral, hiponatremia, falla hepática fulminante con encefalopatía porto-sistémica, anoxia cerebral, hemorragia microcapilar, y liberación de productos tóxicos. La búsqueda de manifestaciones neurológicas del dengue tiene dos momentos: el primero admitir que anticuerpos anti-dengue séricos causan un compromiso neurológico, el segundo momento a partir de constatar la presencia de antígenos virales en el LCR buscando una forma de identificar el virus que alcanza las estructuras del sistema nervioso central. <sup>(5)</sup>

Actualmente se reconoce que las manifestaciones del sistema nervioso central (SNC) en infecciones por dengue, pueden ocurrir en cualquier estadio, con cualquier grado de gravedad y por acción de cualquier serotipo, asociándose más frecuentemente con Den 2 y Den 3. <sup>(4)</sup>

Clínicamente la infección va desde asintomática hasta una enfermedad grave con choque hemorrágico. La fiebre del dengue por lo general se presenta con fiebre alta, cefalea intensa, dolor retroocular, mialgias, artralgias, náuseas y erupción

cutánea. Los pacientes con dengue grave tienen una evolución más severa con manifestaciones hemorrágicas, hepatomegalia, hemoconcentración, trombocitopenia severa y shock. Las manifestaciones neurológicas aunque raras se encuentran más frecuentemente en pacientes con dengue con signos de alarma: la encefalopatía con confusión, somnolencia y convulsiones son los hallazgos más frecuentes, también hay casos de encefalitis en los cuales el virus puede ser identificado en la autopsia en el tejido cerebral ó durante el curso de la enfermedad y en la que el ARN viral se puede identificar en el LCR. <sup>(6)</sup> También se incluyen manifestaciones secundarias como síndrome de Guillan Barre, encefalopatía, mielitis, meningitis, encefalomielitis aguda diseminada, poliradiculoneuropatía y mononeuropatía facial. <sup>(4,7)</sup>

El diagnóstico actual de enfermedad neurológica asociado a virus dengue se basa en el desarrollo de manifestaciones neurológicas en pacientes con serología IgM + para dengue. <sup>(7)</sup>

Por cuanto en los últimos años ha habido un aumento en las manifestaciones atípicas de la infección por virus dengue asociándose con los cuadros más severos de la enfermedad, y con una frecuencia de encefalopatía de 0,5% en los casos de dengue grave y tasas de mortalidad que pueden ascender a 22%;<sup>(3)</sup> se hace necesario documentar las características clínicas y de laboratorio que nos permitan identificar los pacientes con compromiso neurológico ya sea de forma primaria ó secundaria en la infección por dengue y poder realizar seguimiento a largo plazo con evaluación de sus posibles secuelas.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

Determinar las manifestaciones neurológicas del dengue, tanto primarias como secundarias en una cohorte de niños atendidos en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo, en el periodo comprendido del 1 Marzo de 2011 a 31 de Julio de 2011.

### **2.2 OBJETIVOS GENERALES**

Determinar la incidencia de manifestaciones neurológicas primarias en la población en estudio como encefalitis, meningitis y/o sangrado del Sistema Nervioso Central.

Establecer el compromiso neurológico secundario post infeccioso tales como, encefalopatía, síndrome de guillan barre, mielitis, encefalomielitis aguda diseminada, polineuropatía y mononeuropatía facial.

Determinar la relación existente entre la severidad del dengue, con el grado de compromiso neurológico del paciente.

Determinar la serología para dengue IgG, IgM o NS1 en paciente que ingresen al servicio de pediatría con diagnóstico de encefalitis viral, meningitis viral, síndrome de Guillan-Barré, mielitis, encefalomielitis aguda diseminada, polineuropatía y mononeuropatía facial, buscando la presencia de antígeno NS1 o Ac para dengue, por su relación como causa de dichas enfermedades.

### 3 MARCO TEORICO

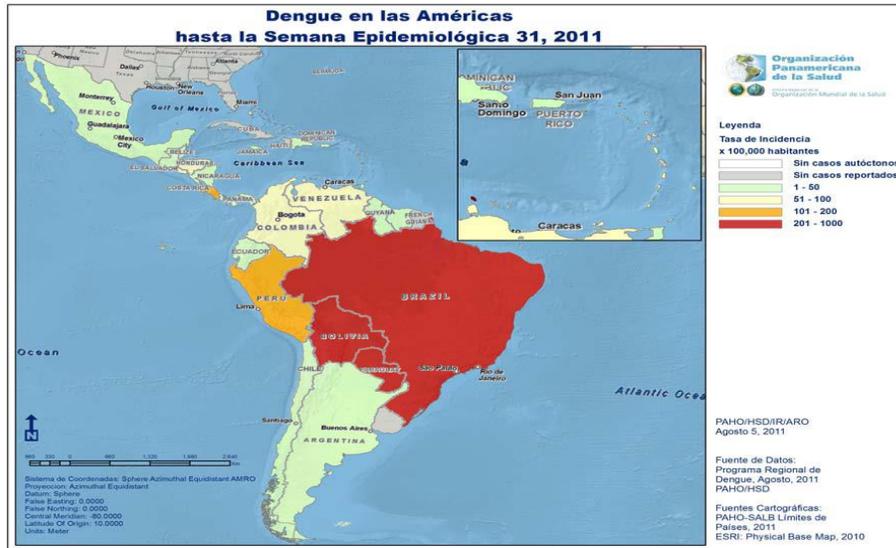
#### 3.1 EPIDEMIOLOGÍA

El dengue es la enfermedad viral transmitida por vectores de más rápida propagación en el mundo. En los últimos 50 años, su incidencia ha aumentado 30 veces con la creciente expansión geográfica hacia nuevos países y, en la actual década, de áreas urbanas a rurales. Anualmente ocurre un estimado de 50 millones de infecciones por dengue, y aproximadamente, 2,5 millones de personas viven en países con dengue endémico. <sup>(1, 11)</sup>

Tras el importante brote registrado en el segundo semestre del 2010, Colombia ha presentado menos casos en comparación con la misma época del año pasado. Del mismo modo las inundaciones que afrontó Colombia durante una fuerte ola invernal requirió la intensificación de la vigilancia. <sup>(17)</sup>

Hasta la SE 29 de 2011 se notificó 19.482 casos de dengue (incidencia de 84.93 casos por 100.000 hab.), 4.070 confirmados por laboratorio, y de los cuales 819 corresponden a dengue grave (20%). Hasta la citada semana se han confirmado 36 defunciones por dengue, lo que representaba una letalidad del 4,03% sobre los casos graves. <sup>(18)</sup>

**Figura 1.** Situación del dengue en las Américas.



Fuente: Alerta Epidemiológica: Actualización sobre situación de Dengue en las Américas (publicado 19 de agosto de 2011)

### 3.2 EL VIRUS

La infección dengue es causada por un virus de ARN, pequeño monocatenario que pertenece al género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*, con 4 serotipos (tipos 1 a 4). Los serotipos 2 y 3 representan los principales agentes relacionados con la participación del sistema nervioso. La participación neurológica se produce en el 4 – 5% de los casos de infección por dengue.<sup>(7)</sup>

Después de un período de incubación de 4 a 10 días, la infección causada por cualquiera de los cuatro serotipos del virus puede producir una gran variedad de alteraciones, aunque la mayoría de las infecciones son asintomáticas o subclínicas. Se conoce que la infección primaria induce inmunidad protectora de por vida contra el serotipo causante de la infección. Las personas que sufren una infección están protegidas contra la enfermedad clínica por un serotipo diferente en los siguientes dos a tres meses de la infección primaria, pero no tienen inmunidad protectora cruzada a largo plazo.

Los factores individuales de riesgo determinan la gravedad de la enfermedad e incluyen infección secundaria, edad, raza y posibles enfermedades crónicas (asma bronquial, anemia de células falciformes y diabetes mellitus). Los niños pequeños, en particular, pueden tener menor capacidad que los adultos para compensar la extravasación de plasma capilar y, por consiguiente, están en mayor riesgo de choque por dengue.<sup>(1)</sup>

La activación de la respuesta inmune por la infección del virus del dengue y su papel en la patogénesis del dengue ha sido apoyada por la presencia de altos niveles de IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  e IFN en suero de los pacientes, o sobrenadantes de virus del dengue-activando macrófagos y los linfocitos humanos, y un incremento en la expresión de LTA, IL-4, IL-2 e IFN y estimulando CD4 + y CD8 + linfocitos T de donantes inmunes al dengue. Estos datos sugieren la posibilidad de que la activación de la respuesta inmune por la infección del virus del dengue puede estar asociada con manifestaciones hemorrágicas, aumentando la permeabilidad de las células endoteliales. In vitro. Se sabe que la producción de óxido nítrico es inducida como mecanismo de defensa contra muchas infecciones virales y promueve la apoptosis y los procesos anti-apoptóticos para evitar daños en los tejidos.<sup>(10)</sup>

El riesgo de enfermedad grave aumenta si se trata de una infección secundaria. Esto se debe a que los anticuerpos preexistentes no neutralizantes contra el serotipo anterior pueden aumentar el número de monocitos infectados, resultando en más células presentadoras de antígeno virales del dengue a los linfocitos T y una activación más intensa de la respuesta inmune.<sup>(13)</sup>

### **3.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

El dengue tiene un amplio espectro de presentaciones clínicas y resultados impredecibles. Aunque la mayoría de los pacientes se recuperan después de un curso clínico benigno y de resolución espontánea, una pequeña proporción progresa a una enfermedad grave, caracterizada principalmente por aumento de la permeabilidad vascular, con hemorragia o sin ella. La rehidratación intravenosa es el tratamiento de elección; esta intervención puede reducir la tasa de letalidad a menos de 1% en los casos graves. Resulta difícil determinar cuál grupo progresa de la forma no grave a la grave de la enfermedad, lo que genera una gran preocupación, pues el tratamiento apropiado puede evitar que se desarrollen condiciones clínicas más graves<sup>(1)</sup>

Dentro del curso de la enfermedad por virus dengue podemos distinguir etapas ó fases clínicas evolutivas:

**3.3.1 Fase febril.** La fase aguda dura de 2 a 7 días y a menudo está acompañada de rubor facial, eritema difuso, mialgias generalizadas, artralgias y cefalea. Algunos pacientes pueden tener odinofagia, faringe inyectada e inyección conjuntival. También son comunes la anorexia, náuseas y vómito. En la primera fase febril temprana, puede ser difícil el distinguir clínicamente el dengue de otras enfermedades febriles que no tienen relación alguna con el dengue. <sup>(11)</sup>

Se pueden observar manifestaciones hemorrágicas leves, como petequias y sangrado de mucosas, lo cual se puede demostrar con prueba de fragilidad capilar por una prueba de torniquete positiva. El sangrado gastrointestinal puede ocurrir en esta fase, pero no es lo común. El hígado a menudo está aumentado de tamaño y blando después de algunos días de fiebre. La anormalidad más temprana en el cuadro hemático es una reducción progresiva del número total de glóbulos blancos, lo cual debe alertar al médico de una alta probabilidad de dengue. <sup>(11)</sup>

Durante este periodo es donde mayormente se pueden presentar trastornos neurológicos y convulsiones febriles en los niños más pequeños. <sup>(1)</sup>

**3.3.2 Fase crítica.** Alrededor del momento de la disminución de la fiebre (defervescencia), cuando la temperatura cae a 37,5°C o 38°C o menos y permanece por debajo de este valor, usualmente en los días 3 a 7 de la enfermedad, se puede presentar un aumento en la permeabilidad capilar junto con mayores valores del hematocrito. Esto marca el inicio de la fase crítica. El período de extravasación de plasma dura generalmente entre 24 y 48 horas. <sup>(1)</sup>

La leucopenia progresiva seguida de una rápida disminución del número de plaquetas precede usualmente la extravasación de plasma. <sup>(1,11)</sup>

Durante esta fase de acuerdo al grado de extravasación del paciente, si esta es severa, puede llevar al paciente a desarrollar choque dengue y dengue grave (hepatitis, miocarditis, encefalitis), con notorio aumento de la morbimortalidad. <sup>(1)</sup>

Algunos pacientes con una forma no grave de dengue no desarrollan fuga vascular y mejoran en forma constante después de la defervescencia. <sup>(11)</sup>

El choque prolongado sin corregir, acidosis metabólica, y trombocitopenia puede empeorar la coagulación intravascular diseminada, lo que puede, a su vez conducir a una hemorragia masiva desencadenando así una espiral progresiva al choque y hemorragia; estos pacientes tiene un alto riesgo de muerte. <sup>(11)</sup>

A parte del choque o hemorragia, otras consecuencias de la permeabilidad capilar son la hemoconcentración, hipoalbuminemia y colecciones de fluido seroso, usualmente efusión pleural y ascitis, la extensión de esto depende tanto de la magnitud de la pérdida de plasma y el volumen de fluidos consumidos o prescritos. <sup>(11)</sup>

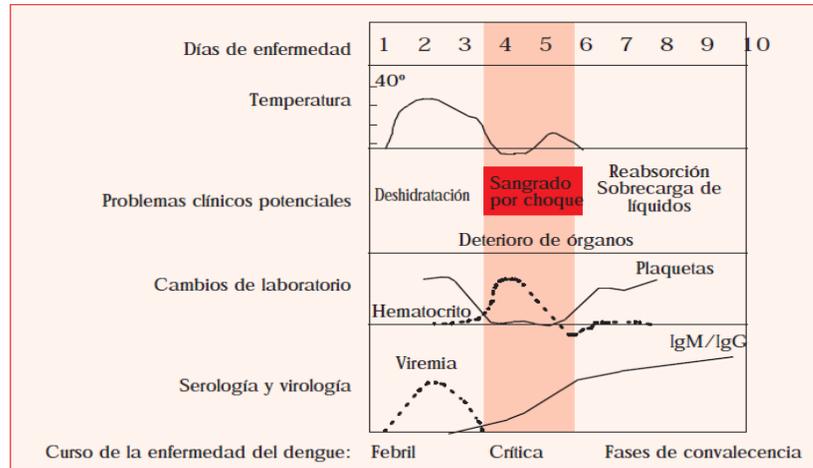
**3.3.3 Fase de recuperación.** Si el paciente sobrevive a la fase crítica de 24 a 48 horas, en las siguientes 48 a 72 horas tiene lugar una reabsorción gradual de los líquidos del compartimiento extravascular. Mejora el bienestar general, regresa el apetito, disminuyen los síntomas gastrointestinales, se estabiliza el estado hemodinámico. <sup>(1)</sup>

Algunos pacientes pueden tener una erupción parecida a “islas blancas en un mar rojo”, pueden presentar prurito generalizado. Son comunes en esta etapa la bradicardia asintomática y los cambios en el electrocardiograma. <sup>(1,11)</sup>

El hematocrito se estabiliza o puede ser menor debido al efecto de dilución de los líquidos reabsorbidos. El conteo de leucocitos generalmente comienza a subir inmediatamente después de la disminución de la fiebre, aunque la recuperación del número de plaquetas generalmente es posterior al del número de leucocitos. <sup>(1)</sup>

El reconocimiento de esta fase es importante, para disminuir inmediatamente el aporte de fluidos por vía intravenosa. Esta simple intervención puede evitar sobrecarga de líquidos, que, junto con hemorragias graves, es una causa importante y evitable de muerte por dengue. <sup>(11)</sup>

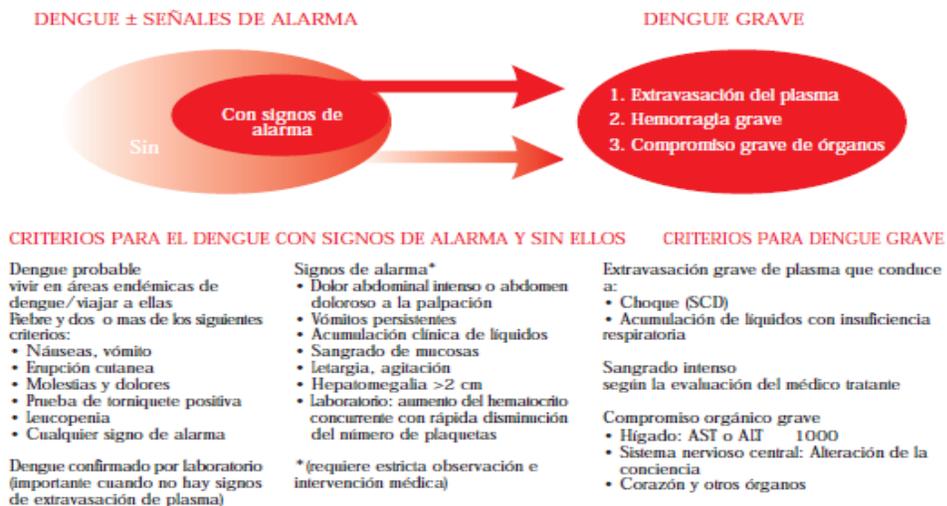
Figura 2. Curso de la enfermedad del dengue.



Fuente: Dengue: guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. Nueva edición 2009. Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Programa Especial para Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales (TDR)

La clasificación según la gravedad tiene un gran potencial para su uso, para decidir dónde y cuándo intensivamente se debe observar y tratar al paciente. <sup>(1)</sup>

Figura 3. Clasificación de casos de dengue sugerida y niveles de gravedad.



Fuente: Dengue: guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. Nueva edición 2009. Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Programa Especial para Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales (TDR)

### 3.4 COMPROMISO DEL SISTEMA NERVIOSO

La más frecuente manifestación de afectación del SNC es la alteración del estado de conciencia. Fisiopatológicamente las complicaciones neurológicas del dengue pueden ser explicadas por los siguientes eventos individuales ó asociados: edema cerebral, hemorragia cerebral, hiponatremia, falla hepática fulminante con encefalopatía porto-sistémica, anoxia cerebral, hemorragia microcapilar, y liberación de productos tóxicos. La búsqueda de manifestaciones neurológicas del dengue tiene dos momentos: el primero admitir que anticuerpos anti-dengue, séricos causan un compromiso neurológico, el segundo momento a partir de constatar la presencia de antígenos virales en el LCR buscando una forma de identificar el virus que alcanza las estructuras del sistema nervioso central. <sup>(7)</sup>

Es razonable considerar que las manifestaciones neurológicas del dengue durante la fase aguda, especialmente asociadas a trombocitopenia ó coagulopatía, sean consecuencia de una acción inmunológica de infección viral por dengue con la consecuente inflamación perivascular. Esto acarrea edema cerebral, congestión vascular, hemorragia focal e infiltrados linfocitarios perivasculares, así como diversos focos de desmielinización y formación de inmunocomplejos, responsables de las manifestaciones postinfecciosas. <sup>(5)</sup>

Los signos y síntomas neurológicos asociados con la fiebre dengue se han clasificado de acuerdo a su presencia en las diferentes etapas evolutivas de la enfermedad, siendo la siguiente aproximación las más acertada para referirse a los mismos:

- Síntomas neurológicos agudos no específicos: cefalea, dolor retrobulbar, insomnio, inquietud y cambios en el estado de ánimo. A estos pueden estar asociados otros signos como discreto meningismo con ó sin alteración de conciencia o déficit neurológico, depresión sensorial focal, convulsiones y trastornos de conducta, y signos de afectación piramidal y meníngea. <sup>(5) (14)</sup>
- Síntomas neurológicos agudos focales o encefalitis: disfunción neurológica se desarrolla en el 5% de las personas con dengue y pueden manifestarse como paraparesia espástica, síndrome Guillain-Barré, parálisis de Bell's, mononeuropatía o polineuropatía. Las convulsiones ocurren en el 16% de los niños con infección primaria. La encefalitis ocurre infrecuentemente, Algunos pacientes pueden tener la enfermedad limitada al cordón espinal. <sup>(14)</sup>

- Complicaciones neurológicas postinfecciosas. Ocurren más comúnmente en adultos e incluyen parálisis (facial, palatina, unlar) o mielitis transversa. <sup>(14)</sup>

El diagnóstico del cuadro neurológico relacionado con el dengue, se basa en el desarrollo de manifestaciones neurológicas en pacientes con IgM positiva. Estos incluyen el síndrome de Guillan- Barré, encefalitis, encefalopatía, mielitis, meningitis, encefalomiелitis diseminada aguda, polineuropatía, mononeuropatía facial y cubital, hemorragia cerebral. <sup>(7)</sup>

Desde el punto de vista de la patogenia las manifestaciones neurológicas por virus dengue se pueden agrupar en tres categorías:

- Relacionados con el efecto neurotrópico del virus: encefalitis, meningitis, rabdomiólisis, miositis, y mielitis,
- En relación con las complicaciones sistémicas de infección del dengue: encefalopatía, accidente cerebrovascular (isquémico y hemorrágico), parálisis hipopotasémica y edema de papila.
- Después de la infección: encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM), encefalomiелitis, mielitis, neuromiелitis óptica, neuritis óptica. <sup>(15)</sup>

### 3.4.1 Definición de variables

**3.4.1.1 Mielitis transversa.** Trastorno intramedular espinal que afecta la médula en sus trayectos largos (tracto piramidal y espinotalámico ), astas anteriores y posteriores en uno ó más niveles adyacentes, y que puede ocurrir con hallazgos de RMN normal y después de episodios infecciosos. <sup>(12)</sup>

**3.4.1.2 Encefalopatía.** Definida como fiebre y sensorio alterado de 14 días de duración ó menos. <sup>(8)</sup> Se considera como encefalopatía aguda aquellos pacientes que cursan con reducción de la conciencia con anormalidades metabólicas y alguna de las siguientes: signos focales neurológicos, convulsiones o convulsiones febriles simples. Hallazgos de laboratorios con presión de apertura en LCR mayor a 20 cmH<sub>2</sub>O, leucocitosis mayor a 5cell, proteínas mayores a 45mg/dl. <sup>(9)</sup>

**3.4.1.3 Mononeuropatía – Polineuropatía.** Las neuropatías periféricas son afecciones del sistema nervioso periférico (raíces, ganglios, plexos, fibras nerviosas), de naturaleza inflamatoria o degenerativa, que se manifiestan clínicamente por sensación de hormigueo, frialdad, adormecimiento, quemadura, dolor, hipersensibilidad, debilidad, atrofas, anhidrosis e incontinencia de esfínteres. Se producen por múltiples causas, con diferentes fisiopatología, evolución y pronóstico. <sup>(9)</sup>

**3.4.1.4 Meningitis viral.** Infección viral que ocasiona mayor afectación del SNC a nivel mundial ocasionada por diversos agentes, de origen subestimado en nuestra población con las siguientes características clínicas: <sup>(16)</sup>

- Fiebre aguda, menor de 3 semanas, asociado a cefalea intensa
- Vómitos, rigidez de nuca
- Ausencia de afectación del parénquima cerebral
- Conteo de células en LCR > 5 cl/ml, en ausencia de cultivos positivos bacteriológicos y micóticos

**3.4.1.5 Paraparesia.** Trastorno neurológico caracterizado por espasticidad y debilidad progresiva en los miembros, que puede ser de etiología neurodegenerativa, hereditaria, ó infecciosa. <sup>(9)</sup>

**3.4.1.6 Encefalitis viral.** Cuadro de fiebre y signos agudos de afectación cerebral como son alteración de la conciencia o personalidad, convulsiones y/o signos neurológicos focales. El análisis de LCR puede tener conteo celular normal o pleocitosis y niveles normales o elevados de proteínas. Los cultivos bacteriológicos, micóticos y LATEX negativos. <sup>(16)</sup>

## **4. DISEÑO METODOLOGICO**

### **4.1 TIPO DE ESTUDIO**

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo anidado en el proyecto severidad dengue, para determinar las manifestaciones neurológicas del dengue, tanto primarias y/o secundarias en niños menores de 15 años atendidos en el servicio de Pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

### **4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA**

El estudio incluyó –previo consentimiento escrito de la familia- todos los niños con edad mayor de un mes y menor de 15 años con diagnóstico de dengue , así como todos los pacientes que estén cursando con compromiso neurológico central y/o periférico, en los cuales el virus del dengue pudiera ser el agente etiológico y a quienes se les haya realizado NS1 o métodos serológicos (IgM o IgG dengue ); hospitalizados en el servicio de pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, en el período comprendido entre marzo 1 de 2011 al 31 de Julio de 2011.

### **4.3 CRITERIOS DE INCLUSION**

- Aceptación de participar en el estudio
- Firma de consentimiento informado
- Paciente con edad comprendida > 1 mes y menor de 15 años con dengue o enfermedad neurológica definida encefalitis viral, parálisis facial, paraparesia flácida, mielitis, síndrome de Guillan-Barré, meningitis viral, encefalomielitis aguda diseminada, polineuropatía, mononeuropatía facial.

### **4.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Paciente no acepta participar en el estudio
- Imposibilidad de seguimiento
- Enfermedad del colágeno, crónicas o neoplasias
- Cardiopatía congénita
- Antecedente de enfermedades psiquiátricas, afectación del SNC y secuelas.

## **4.5 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DE INFORMACIÓN**

**4.5.1. Selección de pacientes en el servicio de urgencias.** Pacientes con cuadro clínico compatible con dengue según criterios de la OMS, y que consulte al servicio de urgencias.

Pacientes con cuadro clínico de: encefalitis viral, parálisis facial, paraparesia flácida, mielitis, síndrome de Guillan-Barré, meningitis viral, encefalomiелitis aguda diseminada, polineuropatía, mononeuropatía facial.

**4.5.2. Firma de consentimiento informado.** Previa información a los padre o responsables del menor acerca de los procedimientos a seguir e inclusión en el estudio se procederá a la firma del consentimiento informado (Anexo B) por parte de los mismos y se dejará constancia de ello en la historia clínica del paciente.

**4.5.3. Procedimiento de enfoque inicial del paciente con dengue y manifestaciones neurológicas y recolección de información.** Se consignan los datos personales del paciente, clínicos, muestras de laboratorio, seguimiento en formulario previamente diseñado (Anexo D)

Se realiza seguimiento de los pacientes durante toda su hospitalización en busca de signos o síntomas de compromiso neurológico central o periférico (Anexo D)

Se realiza seguimiento de la evolución clínica del paciente en la fase de convalecencia en busca de compromiso neurológico secundario a la infección por virus dengue (Anexo D)

Pacientes que cumplen con criterios clínicos de afectación neurológica serán incluidos y candidatos a toma de laboratorio inicial NS1, si el paciente se encuentra febril ó IgM dengue si el paciente está afebril.

Procedimiento de enfoque inicial del paciente que este cursando con compromiso neurológico central o periférico en los cuales el virus del dengue pudiera ser el agente etiológico y recolección de información:

Se consignan los datos del paciente en el formulario anexo C.

Se registran los síntomas del paciente que los llevaron a consulta o remisión.

Se registran todos los datos clínicos del paciente a su ingreso.

Se toman las muestras de laboratorio previamente establecidas en la lista de chequeo del paciente.

Se registran los resultados de laboratorio

#### **4.6. ANALISIS DE MUESTRAS DE LABORATORIO**

Para el análisis de las muestras de laboratorio se utilizaron dos tipos de pruebas para confirmar la presencia de antígeno NS1 del virus dengue y anticuerpos IgM e IgG para dengue por serología y método ELISA PANBIO, y para tal fin se describen los dos tipos de pruebas:

**4.6.1. SD BIO LINE Dengue Duo – Dengue NS1 Ag + Ab Combo.** NS1 es una glicoproteína altamente conservada que está presente en altas concentraciones en los sueros de pacientes infectados con dengue durante la fase clínica temprana de la enfermedad. El antígeno NS1 es encontrado a partir del primer día y hasta nueve días después del inicio del ataque de fiebre en la muestra de pacientes infectados por primera o segunda vez por dengue. Usualmente la IgM no es detectable hasta cinco o diez días después del inicio de la enfermedad en los casos de infección primaria por dengue y hasta cuatro o cinco días después del inicio de la enfermedad en infecciones secundarias. En infecciones primarias, la IgG aparece hacia el día catorce y persiste de por vida. Las infecciones secundarias muestran elevaciones de IgGs a partir del día uno o dos del inicio de los síntomas e induce una respuesta de IgM después de veinte días de infección.  
(20,21)

- **Uso propuesto:** La prueba rápida SD BIOLINE Dengue Duo es un ensayo in Vitro inmunocromatográfico de un paso diseñado para detectar tanto el antígeno NS1 del virus del dengue como los anticuerpos diferenciales IgG/IgM para el virus del dengue en plasma o suero humano. (20,21)
- **Principio:** El Ag NS1 para dengue puede identificar al antígeno NS1 para el dengue en muestras de suero o plasma con un alto grado de sensibilidad y

especificidad. La prueba rápida de IgG/IgM está diseñada para detectar y diferenciar simultáneamente anticuerpos IgG e IgM para el virus del dengue en suero o plasma humano. Esta prueba también puede detectar cuatro serotipos de dengue por medio del uso de una mezcla de proteínas recombinantes de la cubierta del virus del dengue. <sup>(20,21)</sup>

- Valor esperado: El NS1 es esperado que sea detectado un día después de la aparición de la fiebre y persista hasta los nueve días tanto en las infecciones primarias como secundarias de dengue. Pero si son producidos anticuerpos anti-NS1, la detección de NS1 es inhibida. El dengue primario se caracteriza por la presencia de IgM detectable de 3 a 5 días después del inicio de la infección. El dengue secundario se caracteriza por la elevación de IgG específico 1 a 2 días después del inicio de la infección y en la mayoría de los casos es acompañada por una elevación de IgM. <sup>(20,21)</sup>
- Características de rendimiento: La Sensibilidad y Especificidad de Ag NS1 dengue es del 92.8% y 98.4% respectivamente. La Sensibilidad y Especificidad para IgG e IgM para Dengue es del 99.4% y 93% respectivamente. <sup>(20,21)</sup>

**4.6.2. ELISA de captura Igm e IgG para detección secundaria de Infección por Dengue (20,21).** Se realizó detección de anticuerpos IgM – IgG por método Panbio por medio de los cuales se determinan cualitativamente la presencia de los mismos tanto en pacientes con síntomas compatibles con enfermedad con virus dengue, como aquellos pacientes con infección secundaria.

La detección de anticuerpos IgM dengue comienzan a detectarse hacia el tercer al quinto día de inicio de la fiebre y pueden permanecer hasta 3 – 5 meses después de la infección. La sensibilidad de la prueba en infección primaria oscila entre 94 – 98% y en infección secundaria disminuya a 55 -64%. La prueba tiene reacción cruzada mínima con malaria, virus Nilo occidental, factor reumatoideo.

La interpretación de resultados se realiza de la siguiente manera:

Unidades Panbio	Resultados
< 9	Negativo
9 – 11	Dudoso
>11	Positivo

Los niveles negativos indican ningún anticuerpo IgM detectable para dengue, el resultado no excluye infección por dengue, se debe considerar repetir la prueba en 7 – 14 días.

Las muestras dudosas deben ser repetidas con un método alternativo ó repetir y analizar la muestra con el mismo método.

La muestra positiva demuestra la presencia de anticuerpos y se considera realizar otro tipo de test para confirmar la infección por dengue.

Para la realización de la prueba en ambos métodos debe utilizarse plasma, no esta documentado su uso con sangre ó plasma de otras especies no establecidas; no debe utilizarse cuando el suero se observe lipémico, con hemólisis o crecimiento bacteriano.

La detección de infección secundaria se realiza por Panbio IgG método Elisa de manera cualitativa para los 4 serotipos. Altos niveles de IgG son indicativos de infección secundaria y comienza a elevarse 3 días posteriores al inicio de la enfermedad, sin embargo se puede detectar un pico entre el 6 – 15 día. Niveles elevados > 22 son indicativos de infección secundaria por virus dengue.

Interpretación de resultados:

Unidades Panbio	Resultados
< 18	Negativo
18 – 22	Equivocado
>22	Positivo

Un resultado negativo demuestra la ausencia de anticuerpos y es presuntivo de que el paciente no tiene una infección secundaria por virus dengue. Un resultado equivocado indica que se debe montar un duplicado de la prueba para corroborar el resultados del test, si nuevamente salen estos valores se debe realizar por un método alternativo. Resultado positivo indica presencia de anticuerpos se presume evidencia de que un paciente ha estado expuesto recientemente o esta cursando actualmente con infección secundaria por virus dengue.

Puede observarse reacción cruzada con otros tipos de flavivirus como encefalitis de St. Louis, encefalitis Murray Valley, encefalitis Japonesa, y del oeste del Nilo fiebre amarilla.

Para la detección de anticuerpos de convalecencia debe realizarse entre el 6 – 15 día una nueva prueba tanto en infección primaria como secundaria. La sensibilidad de la prueba en infección primaria se encuentra en 91% y para infección secundaria 93%, este porcentaje aumenta ligeramente a 94% cuando nos encontramos en áreas endémicas.

#### **4.7. VARIABLES DE CONFUSIÓN**

**4.7.1 Diagnóstico.** Para su control se capacitó al personal del servicio de urgencias (enfermeras, pediatras y residentes de pediatría), en el diagnóstico correcto y elaboración adecuada de la historia clínica, el registro de los síntomas, signos clínicos y registros de laboratorios en la lista de chequeo.

**4.7.2 Toma de signos vitales.** Control de signos vitales según parámetros establecidos, tales como frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial, presión de pulso, temperatura, saturación de oxígeno, FiO2 al ingreso, así como el registro de la prueba de torniquete, peso, talla, perímetro abdominal y tamaño hepático por debajo del reborde costal derecho.

#### **4.8 PLAN DE PROCESAMIENTO DE DATOS**

Una vez obtenidos los datos, se ingresarán en un formato idéntico diseñado en Excel para su respectiva tabulación y posterior importación al programa que se escogió para el análisis estadístico de la información, como es el SPSS (Statistical Product and Service Solutions), la cual es una potente herramienta de tratamiento de datos y análisis estadístico.

#### **4.9 TRATAMIENTO ESTADÍSTICO**

Una vez ingresados los datos al sistema, se realizara el estudio estadístico utilizando el programa SPSS con medidas de frecuencias, porcentajes y representación de gráficos de los datos.

#### **4.10 ESTRATEGIAS DE COMUNICACIÓN**

Los resultados finales serán difundidos a través la presentación del trabajo en una reunión académica del servicio de pediatría del HUN HMP; además de su disposición a la comunidad universitaria en la biblioteca de la facultad de salud.

## 5. RIESGOS DEL ESTUDIO Y ASPECTOS ETICOS

Considerando la resolución número 8430 de 1993 del Ministerio de Protección Social que establece la reglamentación para el desarrollo de estudios experimentales en salud, se considera que esta es una investigación con riesgo mínimo por realizar exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, electrocardiogramas, extracción de sangre por punción venosa previa autorización del acudiente del menor, con frecuencia mínima de dos veces a la semana. Por lo tanto, dando cumplimiento a las normas establecidas en la ley:

El formato de recolección de la información se diligenciará con previa autorización del padre, madre o representante legal del menor, en formato anexo para tal fin donde se explica de forma apropiada el objetivo, justificación y metodología de la investigación, los beneficios y posibles riesgos, garantía del manejo profesional de la enfermedad del menor y de cualquier evento adverso posible que se asocie al estudio.

Se garantizará la confidencialidad de la información obtenida y de la identificación del menor e igualmente cualquier interrogante que presente el representante legal relacionada con el estudio, será aclarada por los representantes del equipo de investigación.

El representante legal del menor es libre de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio sin que por ello se creen perjuicios para continuar su cuidado y tratamiento.

El presente proyecto de investigación tiene estudio y aprobación por los comités de ética médica de la universidad Surcolombiana y del Hospital Universitario de Neiva, quienes a su vez en caso de dar su consentimiento, supervisarán constantemente que el trabajo se realice con total idoneidad y suspenderán el curso del mismo en el momento que se pueda afectar el bienestar biológico, psicológico o social del menor.

## 6. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Meses /	Oct 2010	Nov 2010	Dic 2010	Ene 2011	Feb 2011	Mar 2011	Abr 2011	May 2011	Jun 2011	Jul 2011	Ago 2011	Sep 2011	Oct 2011
	Actividades												
Elaboración de anteproyecto													
Elaboración del proyecto													
Recolección de Datos													
Medición de Anticuerpos													
Revisión Bibliográfica													
Resultados													
Análisis Estadístico													
Publicación de resultados													

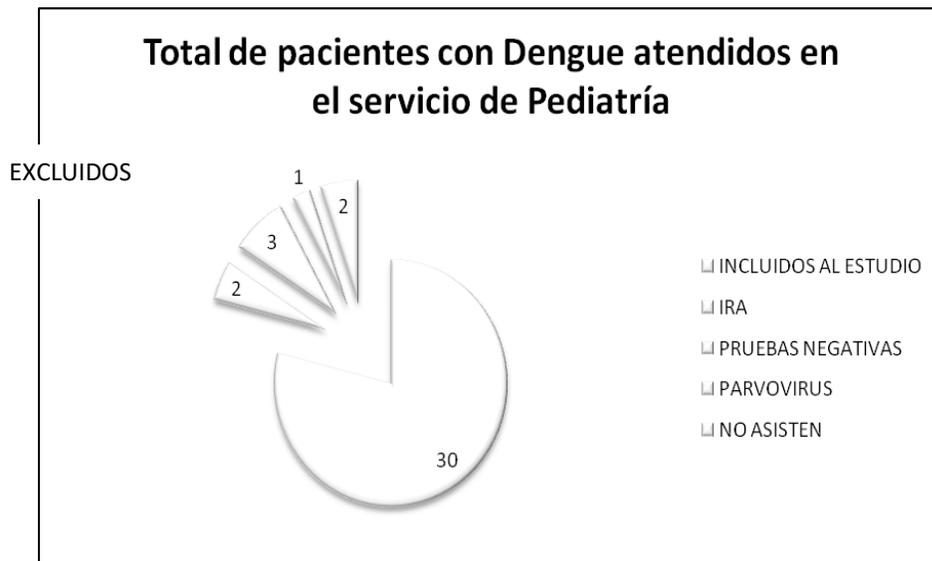
## 7. RESULTADOS

### 7.1 PACIENTES CON DENGUE

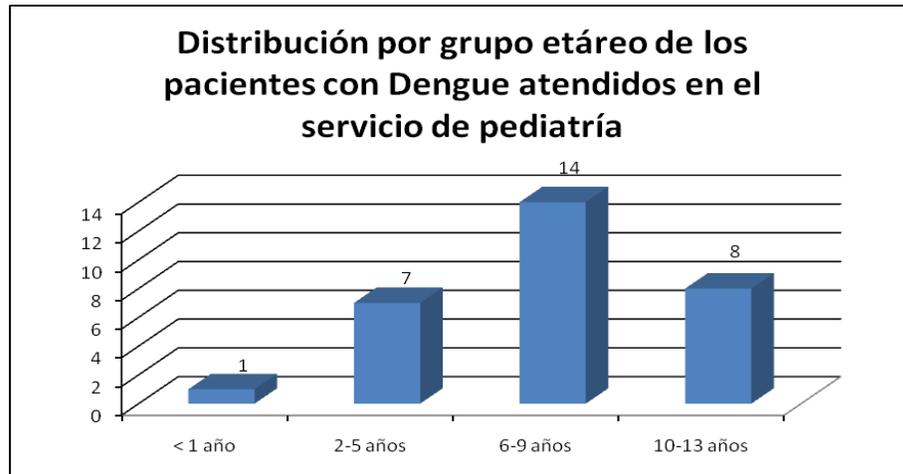
Durante el periodo comprendido entre el 1 de marzo de 2011 y 31 de julio del mismo año se captaron en el estudio un total de 38 pacientes, atendidos en el servicio de Pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, con el diagnóstico clínico de infección por virus Dengue en alguna de sus clasificaciones; de los cuales no ingresaron al estudio 8 pacientes (21%) por las siguientes causas: 1 con diagnóstico de Parvovirus, 2 con diagnóstico de Rinofaringitis, 3 pacientes con pruebas rápidas y serológicas negativas para infección reciente por virus dengue, y 2 pacientes que no asistieron al control.

Dentro de los pacientes excluidos se encontraron 2 pacientes con pruebas de IgG, IgM y NS1, así como IgG e IgM PANBIO negativas, 1 paciente con solo IgG positiva PANBIO, lo cual indica presencia de anticuerpos antiguos.

**Gráfica 1.** Total de pacientes con Dengue atendidos en el servicio de pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, Marzo 1 de 2011 al 31 Julio de 2011.



**Gráfica 2.** Distribución por grupo etáreo de los pacientes con Dengue atendidos en el servicio de pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, Marzo 1 de 2011 al 31 Julio de 2011



De acuerdo a lo anterior se observa que el grupo etáreo más afectado por la enfermedad se encuentra en el rango de los 6 a 9 años, representando el 46.6% del total de pacientes. La distribución por sexo, evidenció una ligera afectación del género femenino con un total de 16 pacientes correspondientes a 53.3%, comparado con el sexo masculino con 14 pacientes correspondientes a 46.6%, datos que están acordes a los encontrados en la literatura. <sup>(22)</sup>

Si analizamos la anterior información, encontramos que el 73% de los afectados es mayor de 5 años, de esta manera evidenciando un desplazamiento de la curva hacia mayores edades con respecto a lo encontrado previamente en la población pediátrica. <sup>(22)</sup>

Los hallazgos en nuestro estudio con respecto a las pruebas rápidas y serológicas, encontramos lo siguiente: 2 pacientes en quienes se reportó IgM positivo en prueba rápida como Panbio lo cual nos indica infección primaria; y el resto de pacientes tuvieron tanto IgM e IgG positivas en pruebas rápidas y Panbio, lo que nos indica infecciones secundarias.

**Tabla 1.** Distribución serológica IgG, IgM, NS1 e IgG e IgM Panbio en pacientes con Dengue atendidos en el servicio de pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, Marzo 1 de 2011 al 31 Julio de 2011.

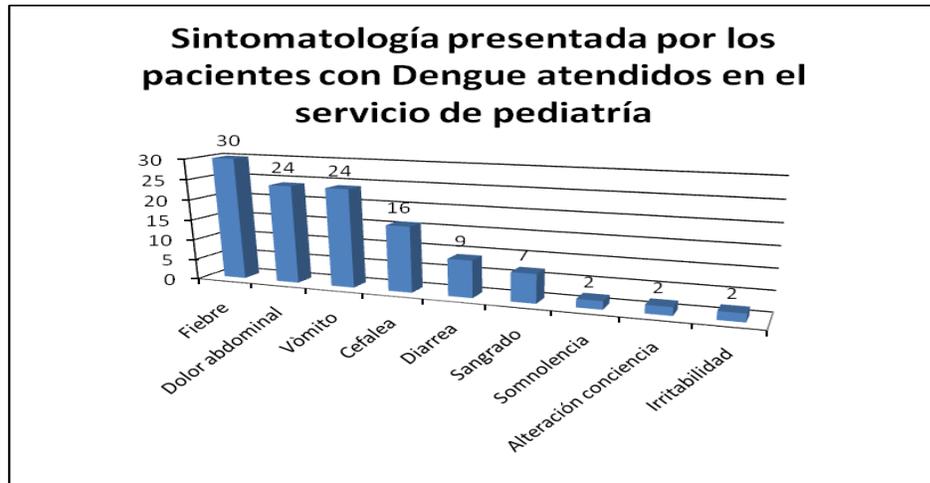
	PRUEBAS RAPIDAS NS1 PARA DENGUE			Panbio	
	NS1	IgG	IgM	IgG	IgM
POSITIVO	3	14	16	28	25
DUDOSOS	0	0	0	0	2
NEGATIVOS	25	14	14	2	3
NO REALIZADAS	2	2	0	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>30</b>	<b>30</b>	<b>30</b>	<b>30</b>	<b>30</b>

La Tabla 1 nos permite observar que las pruebas NS1 dieron negativas en el 83% de los pacientes debido a que la mayoría de los mismos fueron captados en el estudio después del 4 día de fiebre (Tabla 2) en la evolución de la enfermedad (86.5%), y las pruebas rápidas de IgG e IgM dieron positivas solo en el 50% de los pacientes ingresados, lo que nos muestra que los kit para dichas pruebas no dieron la sensibilidad ni especificidad esperada, lo que depende según las indicaciones del fabricante del tiempo y la forma de realización de la prueba en el laboratorio clínico. Sin embargo las pruebas ELISA de captura Panbio, nos muestran una sensibilidad del 88.3% de los pacientes, datos muy cercanos a los descritos en literatura. <sup>(20,21)</sup>

Con respecto a las características clínicas de los pacientes encontramos 2 que presentaron alteración de la conciencia (Tabla 3), con alteración en la escala de Glasgow 14/15, uno de los cuales se encontró con dengue grave y el otro con dengue con signos de alarma. El paciente con dengue grave se caracterizó por sangrado gastrointestinal más choque dengue; y las edades en las cuales se encontraban los pacientes fue de 3 y 6 años respectivamente, y ambos de sexo femenino.

Los síntomas de los pacientes del estudio fueron variados (Gráfica 3), encontrando mayor presentación de fiebre, dolor abdominal, vómito y cefalea, que hacen parte de los síntomas característicos de la enfermedad por dengue.

**Gráfica 3.** Sintomatología presentada por los pacientes con Dengue atendidos en el servicio de pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo 1 de 2011 al 31 Julio de 2011



**Tabla 2.** Distribución de los días de fiebre al momento de la consulta en los pacientes con Dengue atendidos en el servicio de pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo 1 de 2011 al 31 Julio de 2011.

Días de fiebre	Frecuencia	Porcentaje
1 día	1	3,3 %
3 días	3	10 %
4 días	8	26.6 %
5 días	11	36.6 %
6 días	6	20 %
7 días	1	3.3 %

**Tabla 3.** Manifestaciones neurológicas en los pacientes con Dengue atendidos en el servicio de pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo1 de 2011 al 31 Julio de 2011.

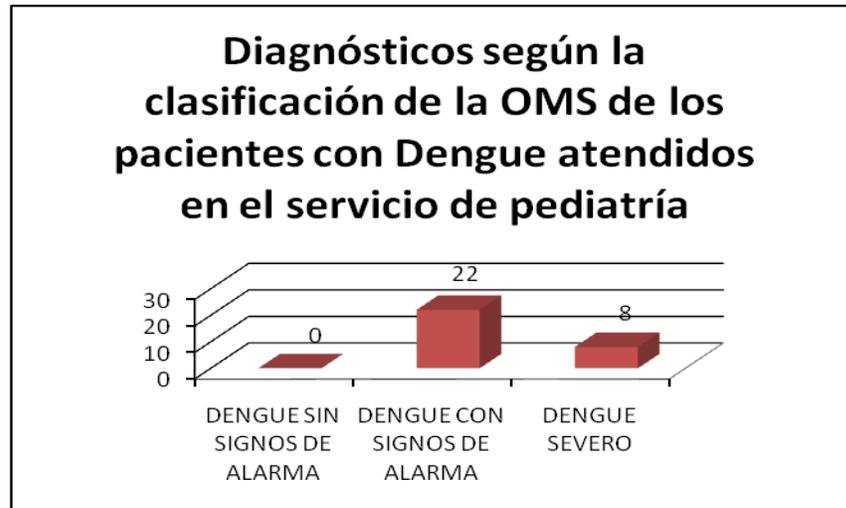
<b>SINTOMAS</b>	<b>Frecuencia n= 30</b>	<b>Porcentaje</b>
Vómito	24	80 %
Alteración de la conciencia	2	7 %
Cefalea	16	53 %
Irritabilidad	2	7 %
Somnolencia	2	7 %

Uno de los pacientes mostró característicamente síntomas neurológicos como cefalea, irritabilidad, Glasgow 14/15, en quien se hizo diagnóstico de dengue grave dado por sangrado gastrointestinal más choque dengue, asociado a derrame pleural del 35%, quien requirió soporte inotrópico con estancia en UCI durante 6 días, desarrollo neumonía nosocomial con manejo antibiótico y una estancia hospitalaria total de 13 días. Llama la atención que la prueba rápida de NS1, IgG e IgM se reportó como negativo y la prueba ELISA Panbio, reporto IgM de 25.1 y IgG de 46.8 siendo ambas positivas. El control de seguimiento a la paciente en lo relacionado al examen neurológico fue completamente normal.

Un segundo paciente que ingreso con cuadro clínico de 7 días de evolución de fiebre, cefalea e irritabilidad, inicialmente se realizó diagnóstico de dengue con signos de alarma, y al persistir los síntomas neurológicos dados por cefalea, irritabilidad y somnolencia, se sospecho encefalitis dengue, por lo cual se realizo punción lumbar con resultado normal (leucos 0, glucosa 41mg/dl, proteínas 24.7mg/dl) y reporte de glucometría al momento del procedimiento de 41mg/dl, dato que se interpretó como hipoglicemia, recibiendo bolo de líquidos dextrosados; luego de lo cual la paciente recupero cifras de glicemia pero con persistencia de la somnolencia por >24 horas.

De los pacientes correspondientes al estudio dengue ninguno presento estupor, coma, convulsiones, alteración de pares craneales o de sensibilidad, signos meníngeos, alteración de los reflejos o cerebelosa.

**Gráfica 4.** Diagnósticos según la clasificación de la OMS de los pacientes con Dengue atendidos en el servicio de pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo 1 de 2011 al 31 Julio de 2011.

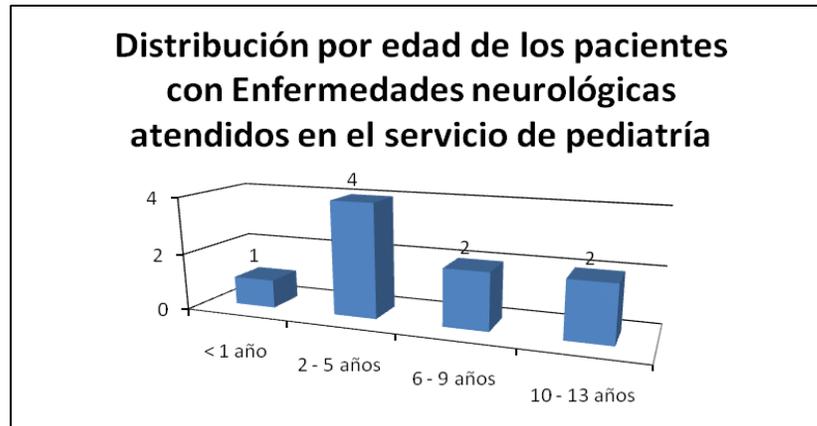


Con respecto a la Gráfica 4, encontramos presencia de severidad en 8 de los 30 pacientes que ingresaron al estudio, representando el 26.6%; 5 pacientes representados con derrame pleural mayor del 35%, 1 paciente con choque dengue, 1 con sangrado digestivo más choque dengue, 1 con derrame más hepatitis dengue.

## 7.2 PACIENTE CON ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

Pacientes que ingresaron al estudio con enfermedades neurológicas dadas por mielitis, mononeuropatía, poliradiculoneuropatía, meningitis viral y encefalitis viral, se capturaron en total 13 pacientes de los cuales 4 fueron excluidos del estudio, 1 tenía retardo mental, 2 con trastornos psiquiátricos, y 1 no asistió al control programado.

**Gráfica 5.** Distribución por edad de los pacientes con Enfermedades neurológicas atendidos en el servicio de pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo 1 de 2011 al 31 Julio de 2011



Del total de pacientes atendidos, 5 corresponden a sexo masculino y 4 pacientes a sexo femenino. Se observó un total de 3 pacientes que ingresaron febriles y 6 afebriles.

En cuanto a la sintomatología neurológica encontramos 2 pacientes con cefalea, 1 paciente presentó convulsión febril, la cual fue generalizada y 1 paciente con alteraciones de la conciencia dado por somnolencia persistente, 1 con signos meníngeos, 2 pacientes con alteración del sistema motor y 3 con alteración cerebelosa.

Con respecto al reporte serológico en pruebas para dengue, encontramos que a 1 paciente se le realizó prueba rápida para NS1, IgG e IgM, y ELISA Panbio IgG e IgM los cuales dieron negativos, a pesar de haber presentado 6 meses previos a este ingreso dengue grave con compromiso de órgano blanco (miocarditis y SDR), quien requirió manejo en UCIP y sin reportarse luego de su ingreso sintomatología que explicara persistencia de infección por dengue.

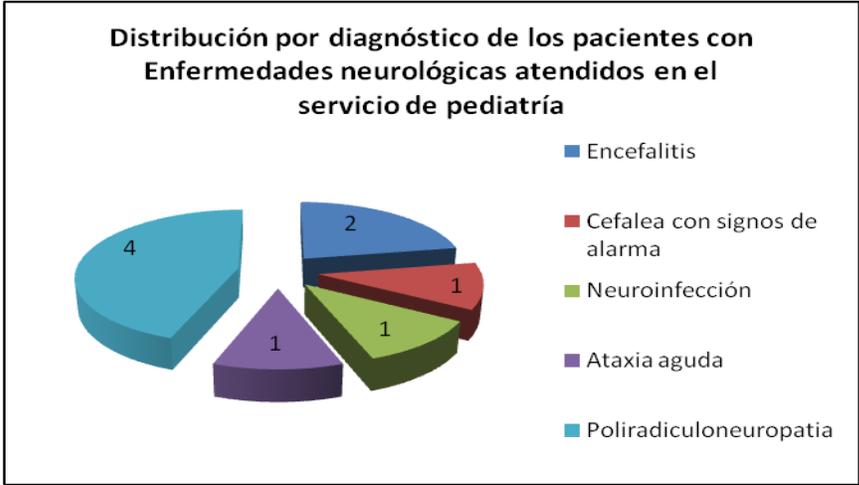
A 2 pacientes solo se les tomo pruebas rápidas para NS1, IgG e IgM y dieron negativas; y 6 pacientes a quienes se les tomaron pruebas de ELISA Panbio, encontrando solo un dato positivo para IgM en 1 pacientes con cuadro neurológico de ingreso de convulsión febril.

El paciente con cuadro neurológico de convulsión febril y alteración de la conciencia cuya edad es de 1 año, ingresó en el segundo día de enfermedad, en periodo postictal con sospecha diagnóstica de encefalitis viral, y por lo cual se decide toma de laboratorios: Cuadro hemático con reporte de leucocitosis  $19.270\text{mm}^3$  (Linf 58.8%, Neut 31.6%, Mon 7.5%, Pla<sub>q</sub> 603.000) y punción lumbar, con reporte de líquido cefalorraquídeo con 285 leucocitos (linfocitos 95%, neutrófilos 5%, glucosa 47mg/dl), y se realizó control de LCR al día siguiente con leucocitos de 98 células (Linfocitos 70%, Neutrófilos 30%, glucosa 44mg/dl, proteínas 64.9mg/dl), decidiéndose iniciar con el primer reporte tratamiento antibiótico con vancomicina que recibió por 3 días y ceftriaxona durante 7 días, asociándose dexametasona por 2 días, por sospecha de neuroinfección. Sin embargo a los 7 días se suspendió tratamiento antibiótico por alta sospecha de etiología viral apoyada en la presencia de leucopenia (leucos 2.800, Neut 46%, Linf 42%, Mon 3.3%, Pla<sub>q</sub> 531.000) y PCR negativa en un control de laboratorios, y cultivos de LCR negativos. Se evaluó retrospectivamente los reportes serológicos encontrando dato positivo para IgM dengue en 22.3, lo cual nos indica que dicho pacientes sin presentar compromiso de pruebas de laboratorio al ingreso ni características de la enfermedad para dengue, pero si leucopenia a los 5 días de evolución de enfermedad, es una alta muestra de que el virus dengue puede producir encefalitis viral en nuestra población pediátrica.

Del total de pacientes, a tres se tomo líquido cefalorraquídeo, siendo en 2 de ellos normal, y uno compatible con encefalitis viral que corresponde a la descripción del parágrafo anterior.

En cuanto al tratamiento encontramos que 2 pacientes recibieron antibióticos, esto de acuerdo a que al primero se hizo diagnóstico de encefalitis viral pero ante la duda de una segunda toma de LCR con neutrófilos en aumento se decide realizar cobertura antibiótica y el segundo con diagnóstico de neuroinfección; 2 pacientes recibieron inmunoglobulina y uno esteroides, orientados en diagnóstico de poliradiculoneuropatía de manera clínica.

**Gráfica 6.** Distribución por diagnóstico de los pacientes con Enfermedades neurológicas atendidos en el servicio de pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Marzo1 de 2011 al 31 Julio de 2011



## 8. DISCUSION

Del total de 30 pacientes con diagnóstico de dengue en alguna de sus clasificaciones según la OMS se confirmó diagnóstico positivo en el 93.3%, datos similares encontrados en el estudio local previamente realizado por Quevedo y Cortes, 2011 (Datos no publicados). De lo anterior encontramos que 2 pacientes corresponden a enfermedad primaria y los restantes a enfermedad secundaria, lo cual puede explicar el aumento de la severidad en la enfermedad por virus dengue. Se observa también mayor aumento de la incidencia de la enfermedad en los pacientes mayores de 5 años con el 73%, con un pico entre las edades comprendidas de 6 – 9 años; no hubo diferencia en género afectado.

En el presente estudio se encuentra que de acuerdo a la clasificación de severidad el mayor índice de pacientes lo encontramos en aquellos que realizan acumulación de fluidos, principalmente derrame pleural, que de una u otra forma ocasiona algún grado de SDR. Del total de pacientes que desarrollaron severidad, 5 (62,5%) desarrollaron derrame pleural > 35%, 3 de ellos con derrame > 50%; de estos solo 1 paciente ameritó manejo en UCIP. Con respecto a los otros parámetros de severidad: 1 paciente presentó choque dengue, 1 sangrado digestivo, y choque dengue y 1 desarrolló hepatitis dengue. Del total de los 8 pacientes clasificados como dengue grave, 6 requirieron manejo en UCIP y este manejo fue indicado principalmente por los datos clínicos de fuga vascular con un promedio de estancia de 2 días.

Los 8 pacientes encontrados en nuestro estudio con dengue grave corresponden al 26.6 % del total de la muestra, dato que se correlaciona directamente con lo publicado en el último boletín epidemiológico de la OPS del 19 de Agosto de 2011, donde se encontró aumento progresivo de la severidad en nuestro país (20%), mientras que en la región de las Américas se mantiene en promedio del 12%. Sin embargo comparativamente con los datos obtenidos en el 2010 se presentó dengue grave en el 6% de los casos reportados, con una tasa de letalidad del 2,28%, mientras que nosotros en dicha época no tuvimos muertes en nuestra población pediátrica. <sup>(19)</sup> Lo anterior nos indica de que a pesar de haber aumentado los casos de dengue grave evidencia también una menor tasa de letalidad de los casos de dengue grave (4,03%), debido a las estrategias de manejo implementadas por el Ministerio de la Protección Social para incentivar el reporte, manejo adecuado de los casos de acuerdo a los niveles de complejidad específicos y la sintomatología presentada por cada paciente. <sup>(18)</sup>

En cuanto a los síntomas neurológicos agudos no específicos presentados por los pacientes del estudio, encontramos en su orden: cefalea, irritabilidad, alteración

del estado de conciencia y vómito, éste último puede ser causado por algún grado de compromiso neurológico de nuestros pacientes, aunque no exclusivamente. (5,11,14) Sin embargo al realizar la comparación con estudio sobre compromiso neurológico en dengue, encontramos que los pacientes se caracterizan por tener cefalea, compromiso de la conciencia, irritabilidad, anorexia y convulsiones febriles, pero no se ha aclarado si dichos síntomas se deben al compromiso sistémico de la enfermedad o la lesión neurotrópica del virus, para corroborar lo anterior se debe realizar pruebas de laboratorio confirmatorias en líquido cefalorraquídeo. (5,9)

De las características clínicas neurológicas que presentaron los pacientes de nuestro estudio encontramos coincidencias de las mismas en 2 de ellos, los cuales desarrollaron irritabilidad, somnolencia y alteración de la conciencia, uno de los cuales correspondió a dengue grave y el otro a dengue con signos de alarma, en quién se sospechó encefalitis viral. El paciente con dengue grave caracterizado por sangrado gastrointestinal y choque dengue, se interpreta su alteración neurológica secundaria a la fisiopatología generada por el choque, el cual una vez se resolvió, presentó normalización de los hallazgos clínicos inicialmente encontrados, lo cual nos confirma el cuadro de encefalopatía.

El segundo paciente con cuadro clínico de dengue que ingreso a los 7 días de evolución de fiebre, cefalea e irritabilidad, aunque se tuvo el diagnóstico inicial de dengue con signos de alarma y se sospecho encefalitis viral, no se sostuvo el diagnóstico de encefalitis debido al hallazgo de hipoglicemia, atribuyéndose a este toda la sintomatología presentada por el pacientes. Sin embargo se debe tener en cuenta los días de evolución de la enfermedad con sus características clínicas neurológicas predominantes a pesar de haber obtenido LCR normal. La ausencia de pleocitosis se puede encontrar en un 5% de los pacientes con diagnóstico de encefalitis, y en pacientes con dengue y encefalitis se reporta una celularidad normal hasta el 75% de los casos.(16)

Con respecto al paciente que ingreso por convulsión febril sin foco al segundo día de evolución de la enfermedad, encontramos que el enfoque clínico inicial por edad fue acertado, correlacionando los hallazgos clínicos y de laboratorio, sin embargo luego de realizar el control paraclínico a los 5 días de estancia hospitalaria y contar con el reporte de cultivos de LCR negativos se hizo el análisis, de que el cuadro clínico del paciente correspondía a etiología viral, sin contar en su momento con el reporte de IgM para dengue (el cual se obtuvo durante el desarrollo del estudio meses después), se suspendieron antibióticos y se dio egreso del paciente con evolución satisfactoria en el momento. Es de aclarar que según los diferentes estudios, se ha encontrado que en aéreas endémicas para dengue el virus dengue puede ser causante encefalitis hasta en el

47% de los casos y solo el 50% de los pacientes pueden hacer síntomas típicos de la enfermedad dengue (fiebre, diarrea, dolor abdominal y articular, rash y sangrado), y el virus puede no ser ordinariamente investigado como causa de encefalitis. <sup>(16)</sup>

Teniendo en cuenta los resultados del estudio, encontramos una incidencia del 7% de manifestaciones neurológicas en pacientes con dengue, lo cual es superior a lo descrito en estudios colombianos <sup>(3)</sup> y en la literatura mundial se ha encontrado que el compromiso neurológico en el 5.4% según lo descrito por Pancharoen and Thisyakorn <sup>(23)</sup> y el 1% relatado por Solomon et al. <sup>(9)</sup> Nuestros datos pueden ser explicados por el tamaño de la muestra y para confirmarlo, se requiere continuar con la búsqueda de la afección neurológica en esta zona endémica.

Se pudo establecer en 1 paciente encefalopatía, secundaria a compromiso sistémico ocasionado por choque dengue, y no fue posible establecer relación existente entre la severidad del dengue y el compromiso neurológico por el tamaño de la muestra, y por lo cual se requiere continuar con la búsqueda activa del compromiso neurológico por el virus dengue.

## 9. RECOMENDACIONES

Este informe es un reporte preliminar del estudio de compromiso neurológico en niños con dengue en el hospital Hernando Moncaleano Perdomo, que se extenderá hasta el 28 Febrero del año 2012 ampliando de esta manera el grupo de muestra analizado para mejorar el análisis de los resultados encontrados.

Consideramos realizar las siguientes recomendaciones para continuación del estudio:

- De acuerdo a los hallazgos encontrados, se considera tener en cuenta al virus dengue como agente etiológico de enfermedades con compromiso neurológico aún si en dichos pacientes no hay presencia de sintomatología compatible con virus dengue. Esta recomendación se hace basados en los hallazgos en la literatura de áreas endémicas, en donde se observa progresivamente un cambio en la epidemiología en lo referente a la etiología principalmente hablando de encefalitis viral.
- En la captación de pacientes se decide realizar inclusión de aquellos con convulsión febril sin foco, tratando de ésta manera, ampliar el número de posibles casos en los cuales esta condición pueda ser desencadenada por presencia del virus a nivel del SNC como se ha demostrado en los últimos estudios en áreas endémicas de la enfermedad. A estos pacientes además se recomienda realizar NS1 dengue como laboratorio de rutina, tratando de dar enfoque a la enfermedad inicial.
- Todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y reúnan las condiciones clínicas para toma de muestra de LCR, se realizará dicho procedimiento con el análisis de laboratorio convencional y adicionalmente todo formulario incluirá un tubo para LCR, el cual será enviado a la universidad; de esta manera se irá conformando el banco de LCR para sus análisis respectivo. (esto rige a partir del primero de Septiembre de 2011).
- Se realizará toma de imágenes diagnósticas preferiblemente TAC cerebral simple, en aquellos pacientes que cumplan criterios de compromiso neurológico (encefalitis, meningitis viral) si se reúne además alteración en la escala de Glasgow independiente del valor, siempre y cuando esté asociado a una alteración de tipo motor ó sensitivo.

Para análisis posteriores se espera contar con la realización de PCR en análisis de LCR buscando de esta manera mejorar la identificación del agente en el sistema nervioso central.

## BIBLIOGRAFIA

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION 2009, Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control -- New edition
2. PONGKIAT K.; KULKANYA C.; PILAIPAN P.; SUTEE Y.; Somchai A.; Viroj P.(J Child Dengue Infection Presenting With Central Nervous System Manifestation *Neurol* 2000; 15:544-547).
3. MÉNDEZ, Ángela,; GONZÁLEZ, Gerardo. Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños *Biomédica* vol.26 no.1 Bogotá Mar. 2006
4. RENAN B. ;DOMINGUES A.B. ; Gustavo W.; KUSTER a,b, Fábio L. Onuki-Castro a, Vanda A. Souza c Involvement of the central nervous system in patients with dengue virus, *Journal of the Neurological Sciences* 267 (2008) 36–40
5. BRITO FERREIRA, Maria Lúcia,; GOMES CAVALCANTI<sup>2</sup>, *et al* . Manifestações neurológicas de dengue. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63(2-B):488-493
6. RB DOMINGUES GW KUSTER FL Onuki de Castro VA Souza E Levi & CS Pannuti; Headache features in patients with dengue virus infection, Blackwell Publishing Ltd *Cephalalgia*, 2006, 26, 879–882
7. PUCCIONI-SOHLER M, Soares CN, Papaiz-Alvarenga R, Castro MJ, Faria LC, Peralta JM, Neurologic dengue manifestations associated with intrathecal specific immune response. *Neurology* 2009 Oct 27;73(17):1413-7.
8. RASHMI KUMAR a, Sanjeev Tripathi a, J.J. Tambe b, Vikas Arora a, Amit Srivastava a, V.L. Nag c. Dengue encephalopathy in children in Northern India: Clinical features and comparison with non dengue.. *Journal of the Neurological Sciences* 269 (2008) 41–48.
9. SOLOMON T., NM, VAUGHAN DW, KNEEN R, THAO LT, Raengsakulrach B, et al Minh N., Vaghn D. Neurological manifestations of dengue infection *Lancet* 2000; 355:1053-59.

10. GILMA SA.NCHEZ-BURGOS, ROGELIO HERNANDEZ-PANDO. Cytokine production in brain of mice experimentally infected with dengue virus. *NEUROIMMUNOLOGY* Vol 15 No 1 19 January 2004.
11. SUCHITRA RANJIT, NIRANJAN KISSOON. Dengue hemorrhagic fever and shock síndromes. *Pediatr Crit Care Med* 2011 Vol. 12, No. 1.
12. RAYMOND C.S., ERLE C.H., EINAR P.V. CASE report Acute transverse myelitis following dengue virus infection. *Journal of Clinical Virology* 35 (2006) 310–312
13. RB Domingues, GW Kuster, FL Onuki de Castro, VA Souza, JE Levi & CS Pannuti Blackwell Headache features in patients with dengue virus infection. *Cephalalgia*, 2006,26, 879–882
14. MAY H. HAN, MELANIE WALKER, JOSEPH R. ZUNT. 2006. Neurological infections in the returning international traveler Copyr ight © Lippincott Williams & Wilkins.
15. J. M. K. Murthy Neurological complication of dengue infection. *Neurology India* | Jul-Aug 2010 | Vol 58 | Issue 4.
16. CRISTIANE N. SOARES, MAURO J. CABRAL-CASTRO, JOSÉ M. PERALTA, Marcos R.G. de Freitas, Mariano Zalis, Marzia Puccioni-Sohler. Review of the etiologies of viral meningitis and encephalitis in a dengue endemic region. *Journal of the Neurological Sciences* 2011.
17. BOLETÍN EPIDEMIOLÓGICO. Alerta Epidemiológica: Actualización sobre situación de Dengue en las Américas, Organización panamericana de la salud. 18 marzo de 2011.
18. \_\_\_\_\_. Alerta Epidemiológica: Actualización sobre situación de Dengue en las Américas, Organización panamericana de la salud. 19 agosto de 2011.

19. BOLETÍN EPIDEMIOLÓGICO SEMANAL. Instituto Nacional de Salud. Semana epidemiológica número 52 de 2010 (26 de diciembre al 1 Enero de 2011). Disponible en: <http://www.ins.gov.co/?idcategoria=83121#>.
20. Jan Groen et al. Evaluation of six immunoassays for detection of dengue-virus specific immunoglobulin M and G Antibodies. Clin. Diagn. Lab. Immunol. Vol 7(6) p 867-871, 2000.
21. OSORIO L, RAMIREZ M, BONELO A, VILLAR L A, PARRA B. Comparison of the diagnostic accuracy of commercial NS1-based diagnostic tests for early dengue infection. Virology Journal 2010, 7:361
22. SALGADO, Doris M., ;RODRÍGUEZ, Jairo A.,; GARZÓN, Marisol, Cifuentes Gerson, Ibarra Milton, Vega Martha R. Caracterización clínica y epidemiológica de dengue hemorragico en NEIVA, COLOMBIA 2004. Rev. Salud Pública. 9 (1):53-63, 2007.
23. PANCHAROEN C, Thisyakorn U. Neurological manifestation in dengue patients. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2001;32(2):341–5.

# ANEXOS

## Anexo A. Presupuesto

Los fondos requeridos para estos procedimientos serán proporcionados por el proyecto de severidad de dengue y la Universidad Surcolombiana. El empleo de los fondos está estipulado en las tablas:

Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación (Miles de \$)

RUBROS	TOTAL	
	USCO	PROPIOS
PERSONAL	\$8.900.000	\$8.900.000
EQUIPOS	\$2.200.000	\$2.200.000
SOFTWARE	\$300.000	\$300.000
MATERIALES	\$1.000.000	\$1.000.000
SALIDAS DE CAMPO	0	0
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO	0	0
PUBLICACIONES Y PATENTES	0	0
SERVICIOS TÉCNICOS	0	0
VIAJES	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>\$12.400.000</b>	<b>\$12.400.000</b>

Descripción de los gastos de personal (en miles de \$)

Investigador	Formación	Función	Dedicación	Recursos
Gladys Janeth Acosta Moya	Residente de pediatría	Investigador	4 h/semana	\$2.600.000
Aldemar Mejía Botello	Residente de pediatría	Investigador	4h/semana	\$2.600.000
Doris Salgado	Infectologa Peditra	Asesora	3h/ semana	\$4.200000
Angela Ortiz	Neurologa Peditra	Asesora	2h/semana	\$4.200.000
Dolly Castro	Magister	Asesora	2h/ semana	\$4.200000

Descripción y cuantificación de los equipos de uso propio

EQUIPO	VALOR (CONTRAPARTIDA)
COMPUTADOR TOSHIBA SATELITE intel Core 3i + 4G RAM Y 320GB DE DISCO DURO + IMPRESORA	\$2'500.000

Materiales y suministros

MATERIALES	JUSTIFICACIÓN	VALOR
Papelería	Desarrollo del proyecto	\$1.000.000

**Anexo B.** Compromiso neurologico en niños con dengue en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo desde el 1° marzo hasta 31 de julio de 2011.

Se me ha explicado que el presente estudio busca documentar las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con compromiso neurológico ya sea de forma primaria ò secundaria en la infección por dengue, así como su seguimiento a 2 meses para evaluación de sus posibles secuelas.

Del mismo modo se hace necesario realizar exámenes físicos rutinarios a los paciente, así como la toma de exámenes de laboratorio en sangre de los pacientes y la realización de imágenes diagnosticas con el fin de poder documentar el grado de compromiso del sistema nervioso.

Por lo anterior Yo: \_\_\_\_\_ con C.C:  
\_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ en representación legal de  
\_\_\_\_\_ en pleno uso de mis facultades mentales declaro haber recibido suficiente información y he comprendido la naturaleza, propósito y procedimiento del estudio a desarrollar.

Acepto voluntariamente que mi hijo (o representado) participe en dicha investigación, teniendo en cuenta que tengo derecho a:

- Recibir información actualizada y repuesta a cualquier inquietud o duda relacionada con la investigación presente.
- Retirar mi consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio sin que por ello se creen perjuicios para continuar el cuidado y tratamiento de mi hijo o representado.
- Conservar la confidencialidad de la información obtenida y de la identificación del menor

NOMBRE Y APELLIDOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

C.C \_\_\_\_\_

FIRMA \_\_\_\_\_

FIRMA Y SELLO DEL MEDICO QUE DA LA ASESORIA.

\_\_\_\_\_

C.C \_\_\_\_\_ RM: \_\_\_\_\_

NOMBRE Y APELLIDOS DEL TESTIGO

\_\_\_\_\_

C.C: \_\_\_\_\_

FIRMA \_\_\_\_\_

FECHA (dd/mm/aa): \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ HORA:\_\_\_\_\_

**Anexo C.** Compromiso neurológico en niños con dengue en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo desde el 1° marzo hasta 31 de julio de 2011 - seguimiento de paciente neurológico.

**I. DATOS DE IDENTIFICACION**

1. Código	<input type="text"/>	2. Documento	<input type="text"/>
3. Fecha	<input type="text"/>	4. Historia Clínica	<input type="text"/>
5. Nombres	<input type="text"/>	6. Apellidos	<input type="text"/>
7. Edad	<input type="text"/>	8. Procedencia	<input type="text"/>
9. Teléfono	<input type="text"/>		

**II. SINTOMAS Y SIGNOS**

10. Día de fiebre	<input type="text"/>	11. Hora última diuresis	<input type="text"/>
12. Evolución de síntomas neurológicos.	<input type="text"/>		

SINTOMAS Y SIGNOS							SI	NO
1. Fiebre								
2. Cefalea								
3. Irritabilidad								
4. Alteración del estado de conciencia								
Somnolencia		Letargia		Estupor		Coma		
5. Convulsiones								
Focalizada		Generalizada		Otra				
6. Alteración de Pares Craneanos								
Cuales:								
6. Signos meníngeos								

Rigidez de Nuca		Kerning		Brudzinki		
7. Alteración del Sistema Motor						
Motor Grueso			Motor fino			
Trofismo			Tono			
Fuerza			Reflejos MT			
8. Alteración de la sensibilidad						
Superficial			Profunda			
9. Alteración cerebelar						
Ataxia		Romberg		Marcha en Tandem		
Polígono Sustentación		Prueba dedo-nariz		Distonias		
10. Reflejos patológicos						
Babinsky						

## II. PARACLINICOS

<b>DIA DE ESTUDIO</b>	<b>0</b>		<b>14</b>
Fecha (día/mes/año)	( / / )	( / / )	( / / )
<b>CUADRO HEMATICO</b>			
11. Hemoglobina g/dl			
12. Hematocrito %			
13. Eritrocitos recuento			
14. Leucocitos recuento			
15. Linfocitos %			
16. Polimorfonucleares %			
17. Monocitos %			
18. Eosinófilos %			
19. Basófilos %			
20. Plaquetas recuento			

DENGUE			
21. IgG Dengue			
22. IgM Dengue			
23. NS1 Dengue			
24. RT-PCR			
<b>LCR</b>			
25. Glucosa			
26. Proteínas			
27. Leucocitos			
28.			

29. Electroencefalograma Anormal SI (  /  ) NO

Resultado

30. Electromiografía Anormal SI (  /  ) NO

Resultado

31. RMN cerebral

Normal	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
Edema cerebral	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
Sangrado	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
Colección	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
Vasculitis	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>

Reporte

**III. DIAGNÓSTICO**

Mielitis	<input type="checkbox"/>	Paraparesia	<input type="checkbox"/>
Mononeuropatía	<input type="checkbox"/>	Encefalitis viral	<input type="checkbox"/>

Poliradiculoneuropatía

Otros

Meningitis viral

**IV. TRATAMIENTO RECIBIDO**

24. Corticoide \_\_\_\_\_

25. Inmunoglobulina \_\_\_\_\_

26. Antibióticos: \_\_\_\_\_

27. Otros: \_\_\_\_\_

**V. SEGUIMIENTO**

	14 DÍAS	1 MES	3 MESES	6 MESES
Déficit neurológico				
Rehabilitación				
Evolución				
Tratamiento				
Evolución				
Imágenes control				

DILIGENCIADO POR: \_\_\_\_\_

**Anexo D.** Compromiso neurológico en niños con dengue en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo desde el 1° marzo hasta 31 de julio de 2011 - seguimiento de paciente con compromiso neurológico en niños con dengue.

SINTOMAS Y SIGNOS						SI	NO
1. Fiebre							
2. Cefalea							
3. Irritabilidad							
4. Alteración del estado de conciencia							
Somnolencia		Letargia		Estupor		Coma	
5. Convulsiones							
Focalizada		Generalizada		Otra			
6. Alteración de Pares Craneanos							
Cuales:							
6. Signos meníngeos							
Rigidez de Nuca		Kerning		Brudzinki			
7. Alteración del Sistema Motor							
Motor Grueso		Motor fino					
Trofismo		Tono					
Fuerza		Reflejos MT					
8. Alteración de la sensibilidad							
Superficial		Profunda					
9. Alteración cerebelar							
Ataxia		Romberg		Marcha en Tandem			
Polígono Sustentación		Prueba dedo-nariz		Distonias			
10. Reflejos patológicos							
Babinsky							