

COMPROMISO NEUROLOGICO EN NIÑOS CON DENGUE EN EL HOSPITAL
HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DESDE EL 1° MARZO DE 2011 HASTA
31 DE OCTUBRE DE 2012

GLADYS YANETH ACOSTA MOYA

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA
NEIVA - HUILA
2012

COMPROMISO NEUROLOGICO EN NIÑOS CON DENGUE EN EL HOSPITAL
HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DESDE EL 1° MARZO DE 2011 HASTA
31 DE OCTUBRE DE 2012

GLADYS YANETH ACOSTA MOYA

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

Asesores

DORIS MARTHA SALGADO DE PANQUEBA,
Pediatra Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo,
Docente del Departamento de Pediatria 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 Pediatria de la Universidad Surcolombiana

DOLLY CASTRO BETANCOURTH,
Enfermera Epidemióloga

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA
NEIVA - HUILA
2012

Nota de aceptación:

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, Diciembre del 2012

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

AGRADECIMIENTOS

La autora expresa 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, Camilo, Hernán, Dolly, Andrés, Irina porque gracias a ellos se logró recopilar toda la información necesaria para completar esta 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 mil gracias...!!

CONTENIDO

| | Pág. |
|--|------|
| INTRODUCCIÓN | 16 |
| 1. JUSTIFICACIÓN | 19 |
| 2. OBJETIVOS | 21 |
| 2.1 OBJETIVOS GENERALES | 21 |
| 2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS | 21 |
| 3. MARCO TEORICO | 22 |
| 3.1 EPIDEMIOLOGÍA | 22 |
| 3.2 EL VIRUS | 24 |
| 3.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS | 25 |
| 3.3.1 Fase febril | 25 |
| 3.3.2 Fase crítica | 26 |
| 3.3.3 Fase de recuperación | 27 |
| 3.4 COMPROMISO DEL SISTEMA NERVIOSO | 28 |
| 3.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES | 32 |
| 3.5.1 Mielitis transversa | 32 |
| 3.5.2 Encefalopatía | 32 |
| 3.5.3 Mononeuropatía – Polineuropatía | 33 |
| 3.5.4 Meningitis viral | 33 |
| 3.5.5 Paraparesia | 33 |
| 3.5.6 Encefalitis viral | 33 |
| 4. DISEÑO METODOLOGICO | 34 |
| 4.1 TIPO DE ESTUDIO | 34 |
| 4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA | 34 |
| 4.3 CRITERIOS DE INCLUSION | 34 |
| 4.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | 34 |
| 4.5 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DE INFORMACIÓN | 35 |

| | Pág. | |
|---------|---|----|
| 4.5.1 | Selección de pacientes en el servicio de urgencias | 35 |
| 4.5.2 | Firma de consentimiento informado | 35 |
| 4.5.3 | Procedimiento de enfoque inicial | 35 |
| 4.6 | ANALISIS DE MUESTRAS DE LABORATORIO | 36 |
| 4.6.1 | SD BIO LINE Dengue Duo – Dengue NS1 Ag + Ab Combo | 36 |
| 4.6.1.1 | Uso propuesto | 37 |
| 4.6.1.2 | Principio | 37 |
| 4.6.1.3 | Valor esperado | 37 |
| 4.6.1.4 | Características de rendimiento | 37 |
| 4.6.2 | ELISA de captura Igm e IgG para detección secundaria de Infección por Dengue: (20,21) | 37 |
| 4.6.2.1 | La detección de anticuerpos | 37 |
| 4.6.2.2 | La detección de infección secundaria | 38 |
| 4.7 | VARIABLES DE CONFUSIÓN | 39 |
| 4.7.1 | Diagnostico | 39 |
| 4.7.2 | Toma de signos vitales | 39 |
| 4.8 | PLAN DE PROCESAMIENTO DE DATOS | 40 |
| 4.9 | TRATAMIENTO ESTADÍSTICO | 40 |
| 4.10 | ESTRATEGIAS DE COMUNICACIÓN | 40 |
| 5. | RIESGOS DEL ESTUDIO Y ASPECTOS ETICOS | 41 |
| 6. | RESULTADOS | 42 |
| 6.1 | PACIENTES CON ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS | 42 |
| 7. | DISCUSIÓN | 49 |
| 8. | CONCLUSIONES | 52 |
| | REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS | 54 |
| | ANEXOS | 58 |

LISTA DE TABLAS

| | | Pág. |
|----------------|---|------|
| Tabla 1 | Definición de caso de encefalitis dengue | 30 |
| Tabla 2 | Sintomatología neurológica de pacientes seropositivos | 43 |
| Tabla 3 | Comportamiento serológico de los pacientes neurológicos | 43 |
| Tabla 4 | Características para clínicas de los pacientes | 46 |

LISTA DE FIGURAS

| | | Pág. |
|-----------------|---|------|
| Figura 1 | El problema creciente dengue global, 1955-2007. Fuente: OMS (en rojo países, en azul número de casos) | 22 |
| Figura 2 | Cocirculación de múltiples serotipos de dengue en las américas, 2006 – 2010 | 23 |
| Figura 3 | Curso de la enfermedad del dengue | 27 |
| Figura 4 | Clasificación de casos de dengue sugerida y niveles de gravedad | 28 |

LISTA DE GRAFICAS

| | | Pág. |
|------------------|--|------|
| Grafica 1 | 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 Octubre de 2012 | 42 |
| Grafica 2 | Comportamiento serológico de pacientes neurológicos | 44 |
| Grafica 3 | Comportamiento de glicemia y proteínas en LCR | 45 |
| Grafica 4 | Distribución por diagnóstico clínico | 46 |
| Grafica 5 | Imágenes por RMN cerebral simple de paciente con diagnóstico de encefalitis dengue | 47 |
| Grafica 6 | Imágenes por TAC cerebral simple de paciente con diagnóstico de convulsión febril | 48 |

LISTA DE ANEXOS

| | Pág. | |
|----------------|--|----|
| Anexo A | Compromiso neurológico en niños con dengue en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo desde el 1° marzo hasta 31 de octubre de 2012 | 59 |
| Anexo B | Compromiso neurológico en niños con dengue en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo desde el 1° marzo hasta 31 de octubre de 2012 - seguimiento de paciente neurológico | 61 |
| Anexo C | Compromiso neurológico en niños con dengue en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo desde el 1° marzo hasta 31 de octubre de 2012 - seguimiento de paciente con compromiso neurológico en niños con dengue | 65 |

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 en dengue son raras sin embargo las más reportadas son las convulsiones, encefalitis, la encefalopatía con confusión, somnolencia.

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 frecuencias, porcentajes y representación de gráficos de los datos.

Resultados: De 31 niños ingresados al estudio con síntomas neurológicos, 38.7% presentó serología positiva para dengue, 83,3% corresponden a enfermedad primaria y 16,6% a enfermedad secundaria. Se encontró que 58,3% de los pacientes afectados pertenecen al grupo etario menor de 1 año.

Las manifestaciones neurológicas predominantes en la población estudio son las convulsiones febriles y en segundo lugar la encefalitis.

En la serotipificación se encontró como agente causal DEN 1. Los hallazgos imagenológicos no son específicos de la afectación que ocasiona el virus a nivel del sistema nervioso central.

Conclusiones: Dentro de las manifestaciones neurológicas por dengue en la edad pediátrica encontramos con mayor frecuencia en su orden convulsiones febriles, y en segundo lugar encefalitis dengue. El estudio por neuro imagen debe realizarse en aquellos pacientes con sospecha. Los hallazgos de laboratorio en afectación neurológica por dengue son escasos y generalmente no orientan hacia un diagnóstico específico.

Palabras Clave: Encefalitis dengue, encefalopatía, polineuroradiculopatía, convulsión febril.

ABSTRACT

Precedents: The fever fastidiousness is turning into a great problem of public health that leads to a significant morbidity and mortality, specially into the developing countries. In the last years, diverse neurological complications have been informed worldwide.

The neurological manifestations in fastidiousness are rare nevertheless the brought mas are the convulsions, encephalitis, the encephalopathy with confusion, drowsiness.

The current diagnosis of neurological disease associated with virus fastidiousness bases on the development of neurological manifestations on patients with serología IgM + for fastidiousness. These include the syndrome of Barré Goes crazy-, encephalitis, encephalopathy, medullar inflammation, meningitis, encefalomiелitis spread sharp, polineuroradiculopatía, facial and ulnar mononeuropathy, cerebral hemorrhage.

Methods: descriptive market Study sheltered in the project severity fastidiousness, to determine the incident of neurological manifestations of the fastidiousness, so much primary secondary y/o in 15-year-old minor children attended in the service of Pediatrics of the University Hospital Hernando Moncaleano Perdomo. The analysis of the information was descriptive using frequencies, percentages and representation of graphs of the information.

Results: Of 31 children deposited to the study with neurological symptoms, 38.7 % presented serología positive for fastidiousness, 83,3 % corresponds to primary disease and 16,6 % to secondary disease. One thought that 58,3 % of the affected patients belongs to the group etario 1-year-old minor.

The neurological predominant manifestations in the population I study they are the feverish convulsions and secondly the encephalitis.

In the serotipificación he was as causal agent GIVE 1. The findings imagenológicos are not specifics of the affectation that causes the virus to level of the nervous central system.

Conclusions: Inside the neurological manifestations for fastidiousness in the paediatric age we find with major frequency in his order feverish convulsions, and secondly encephalitis fastidiousness. The study for neuro image must realize in those patients with suspicion The laborator findings in neurological affectation for fastidiousness they are scanty and generally they do not orientate towards a specific diagnosis.

Keywords. Encephalitis fastidiousness, encephalopathy, polineuroradiculopatía, feverish convulsion.

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 ⁽²⁾. 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. ⁽¹⁾

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: ⁽¹⁾

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

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. ⁽¹⁾

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. ⁽¹⁾

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: ⁽¹⁾

- 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. ⁽¹⁾

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. ⁽²⁾

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%;⁽³⁾ 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. ⁽⁴⁾

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. ⁽⁵⁾

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. ⁽⁴⁾

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. ⁽⁶⁾ También se incluyen manifestaciones secundarias como síndrome de Guillan Barre, encefalopatía, mielitis, meningitis, encefalomielitis aguda diseminada, poliradiculoneuropatía y mononeuropatía facial. ^(4,7)

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. ⁽⁷⁾

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%;⁽³⁾ 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 GENERALES

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 ESPECIFICOS

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. ^(1, 11)

El panorama epidemiológico del dengue ha ido empeorando por aumento de su vector principal *Aedes aegypti*, y expansión global y rápida de un vector secundario, *Aedes albopictus*⁽²⁴⁾

Figura 1. El problema creciente dengue global, 1955-2007. Fuente: OMS (en rojo países, en azul número de casos)

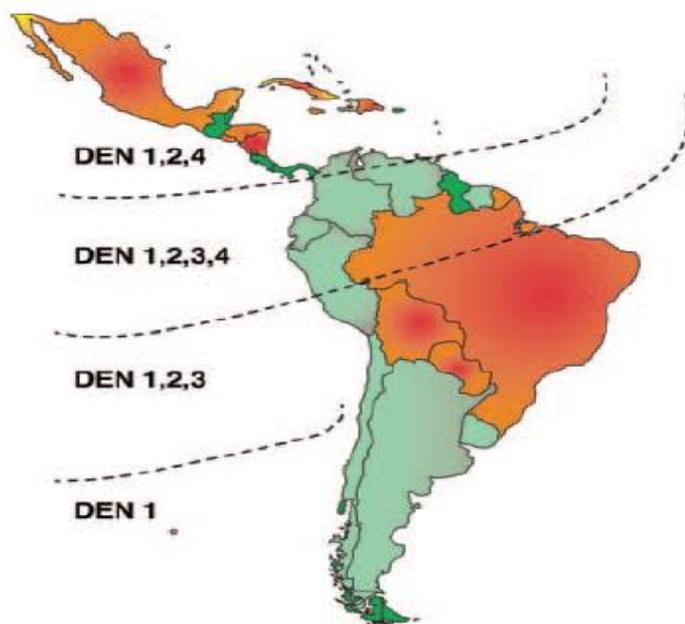
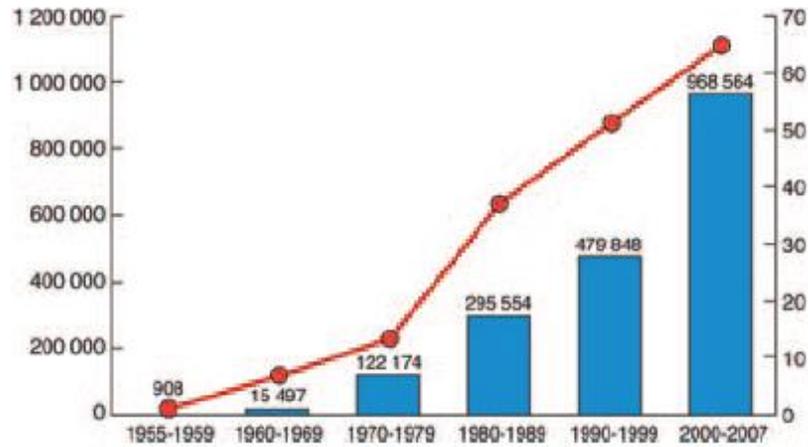


Figura 2. Cocirculación de múltiples serotipos de dengue en las américas, 2006 – 2010.



Fuente: OPS⁽²⁶⁾

Hasta la semana epidemiológica 46 de 2012 se han notificado 47.088 casos de dengue, de los cuales 1.267 (3%) corresponden a dengue grave y 45.821 (97%) a dengue, distribuidos así:

- Probables: 25.949 (57%) casos de dengue, 535 (42%) dengue grave.
- Confirmados: 19.872 (43%) casos de dengue, 732 (58%) dengue grave.

Comparando con el año 2011 a semana epidemiológica No 46 se documenta aumento de casos distribuidos así: 26708 casos totales de dengue, aumento (43%) de los cuales 25530 casos corresponde a dengue (aumento 44%) dengue grave 1178 casos (aumento 7%)

A semana 46 de 2012, se han reportado 179 muertes probables por dengue de las cuales 47 han sido confirmadas, 92 descartadas, 30 en estudio. La letalidad por dengue en Colombia es de 3.7%.

Los departamentos que muestran mayor número de casos (75 % del total del país) hasta la semana 45 de 2012, en orden descendente son: Huila (12,4 %), Meta (12,2 %), Santander (8,5 %), Tolima (8,5 %), Norte de Santander (7,3 %), Cesar

(7,7 %), Valle del Cauca (6,2 %), Casanare (4,2 %), Antioquia (4,2 %) y Sucre (3,9 %).⁽²⁶⁾

El canal endémico nuevamente se encuentra en situación de brote, donde se evidencia persistencia en situación de brote los departamentos de: Huila, Meta, Tolima, Santander y Cesar.

Los casos reportados se concentra en los pacientes menores de 14 años, en dengue 20923 casos (46%) dengue grave 678casos (54%) y mortalidad 20 casos (47%), siendo la población de mayor susceptibilidad y riesgo de complicaciones.⁽²⁶⁾

3.2 EL VIRUS

La infección dengue es causada por un virus de ARN, pequeño monocatenari o 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.⁽⁷⁾

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.⁽¹⁾

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-a 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. ⁽¹⁰⁾

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. ⁽¹³⁾

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 ⁽¹⁾

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. ⁽¹¹⁾

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. ⁽¹¹⁾

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

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. ⁽¹⁾

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

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. ⁽¹⁾

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

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. ⁽¹¹⁾

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. ⁽¹¹⁾

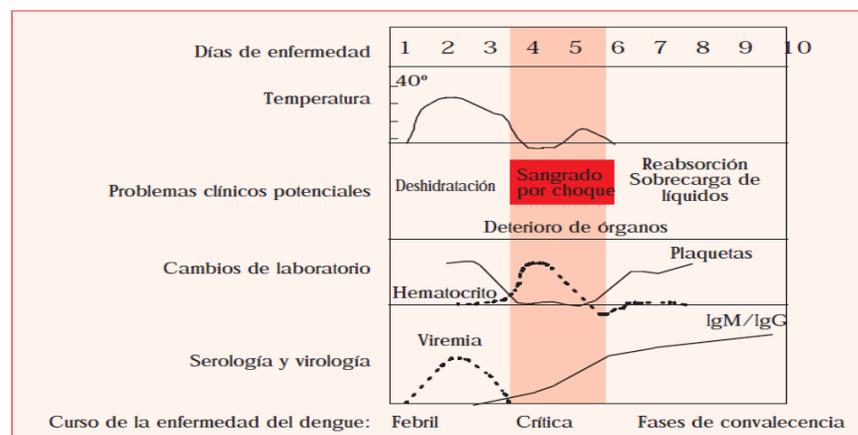
3.3.3 Fase de recuperación. Si el paciente sobrevive a la fase crítica de 24 a 48 horas, en las siguientes 48 a 72 horas tiene lugar una reabsorción gradual de los líquidos del compartimiento extravascular. Mejora el bienestar general, regresa el apetito, disminuyen los síntomas gastrointestinales, se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

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. ^(1,11)

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. ⁽¹⁾

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. ⁽¹¹⁾

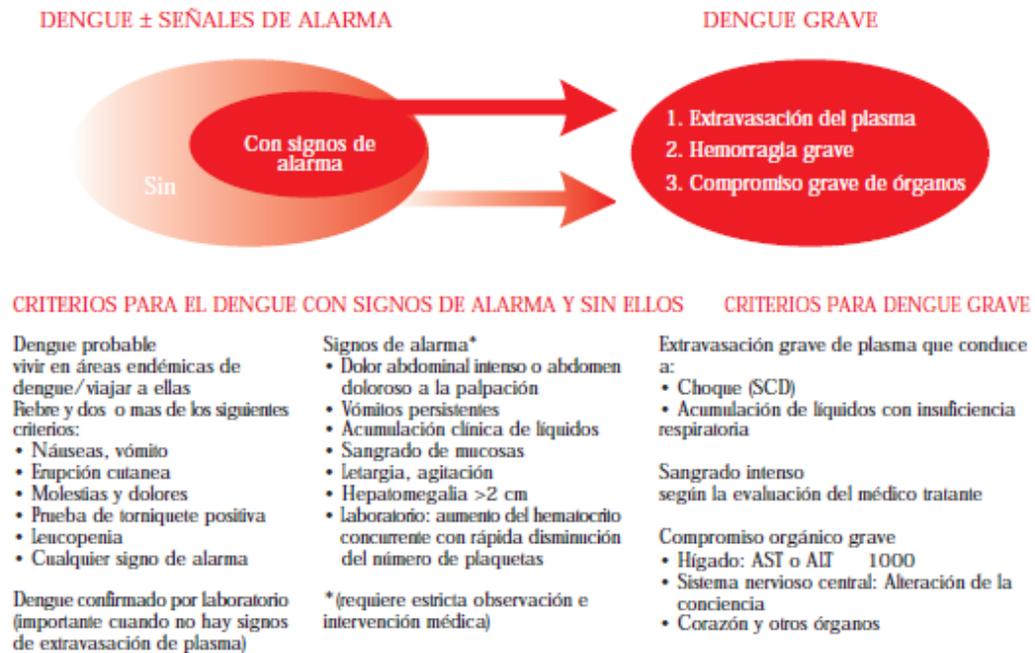
Figura 3. Curso de la enfermedad del dengue.



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. ⁽¹⁾

Figura 4. 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. ⁽⁷⁾ Los ganglios son considerados un sitio importante de replicación viral.

En estudios recientes, Soares et al. Investigaron las causas de meningitis y encefalitis viral en adultos inmunocompetentes y se encontró que el dengue era el agente causal responsable de 47% de los casos de encefalitis, lo que indica que los trastornos del sistema nervioso central deben ser investigados sistemáticamente durante la infección por virus dengue. ⁽²⁵⁾

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 la 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. ⁽⁵⁾

En la actualidad, se acepta el carácter neurotrópico del virus dengue, al igual que otros arbovirus. Varios estudios han tenido éxito en aislamiento del virus en el LCR por PCR con amplificación del genoma. La medición de inmunoglobulinas en el LCR es también una manera indirecta para evaluar la neurotropismo viral, proporciona una distinción entre anticuerpos producidos directamente en el LCR y los asociados con la difusión favorecida por las alteraciones de la permeabilidad vascular y la alteración de la barrera hematoencefálica.

Así, el estudio de Puccioni-Sohler et al. mostraron que la producción intratecal anticuerpos usando un índice entre la tasa de anticuerpos en la sangre y en el LCR. En el mismo estudio se muestra que la producción intratecal de anticuerpos se correlacionó con la aparición de mielitis. ⁽²⁸⁾

El carácter neurotrópico del virus también se destaca en series de autopsias en donde por técnicas de inmunohistoquímica se ha detectado presencia de virus en núcleos olivares, cerebelo, detección de macrófagos infectados en espacios perivasculares, lo que sugiere que el modo de entrada del virus al sistema nervioso es a través de macrófagos. Las lesiones patológicas observadas no son específicas, edema, hemorragias, infiltración perivascular. Este mecanismo fisiopatológico no explica las manifestaciones neurológicas como Guillán-Barré, mielitis u otras tardías sugiriendo una reacción secundaria autoinmune a la infección. ⁽²⁸⁾

Otros mecanismos autoinmunes mediados por plaquetas, células del endotelio vascular, y la proteína NS-1 del virus dengue, pueden explicar la hemorragia y el edema observado a nivel del sistema nervioso central. El cambio en la

permeabilidad vascular permite a macrófagos y células T activadas migrar al tejido nervioso, producir infiltración y destrucción de mielina mediante la secreción de sustancias tales como el factor de necrosis tumoral (TNF), y óxido nítrico y la tormenta de citoquinas. Estos moduladores ejercen un efecto directo sobre el citoesqueleto endotelial, con ruptura de la barrera endotelial.⁽²⁷⁾

Las complicaciones neurológicas claramente ocurren durante la fase aguda (antes del séptimo día de enfermedad), mientras que las formas tardías ocurren después del séptimo día. La encefalopatía es la complicación neurológica más frecuente (80%), el LCR suele ser normal. La encefalitis se presenta en alrededor del 9% de los casos. Se manifiesta clínicamente por fiebre, alteración del estado de conciencia, convulsiones (signos inespecíficos), se debe sospechar cuando se han descartado otras causas de encefalopatía. El análisis de LCR muestra una pleocitosis de predominio linfocitario.⁽²⁸⁾

Tabla 1. Definición de caso de encefalitis dengue.

| |
|--|
| Fiebre |
| Cefalea |
| Disminución del estado de conciencia, no explicado por: |
| <ul style="list-style-type: none"> • Falla hepática aguda • Shock • Trastorno hidroelectrolítico • Hemorragia intracraneal |
| Confirmación de laboratorio: |
| <ul style="list-style-type: none"> • IgM dengue en suero ó LCR • Neuroimágenes sugestivas de encefalitis viral |

Fuente : E ;FuenVaratharajAravinthan. Encephalitis in the clinical spectrum of dengue infection.NeurolIndia 2010;58:585-91

Las neuroimágenes en pacientes con encefalitis dengue, aún no tiene un patrón específico descrito, algunos autores describen lesiones focales lo cual se correlaciona fuertemente con el neurotropismo del virus.⁽²⁸⁾

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. ^{(5) (14)}
- 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. ⁽¹⁴⁾
- Complicaciones neurológicas postinfecciosas. Ocurren más comúnmente en adultos e incluyen parálisis (facial, palatina, unlar) o mielitis transversa. ⁽¹⁴⁾

Las manifestaciones neurológicas más frecuentes observadas son disminución del estado de conciencia y crisis convulsivas.⁽³⁰⁾

También se describen manifestaciones menos frecuentes como parálisis hipopotasémica, con valores séricos de potasio que oscilan entre 1 – 2.1 Meq/L, y el trazado electrocardiográfico es generalmente característico de hipokalemia.

Se describe también dentro de la sintomatología neurológica el síndrome mioclonusopsoclonus⁽³⁰⁾

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, encefalomielitis diseminada aguda, polineuropatía, mononeuropatía facial y cubital, hemorragia cerebral. ⁽⁷⁾

La determinación de PCR en suero tiene una especificidad de 100% y sensibilidad de 98 -99% para detección de enfermedad durante los 5 primeros días de iniciados los síntomas.⁽²⁹⁾

La detección de anticuerpos IgM específicos en el LCR con ELISA tiene una alta especificidad (97 por ciento) pero una baja sensibilidad (46 por ciento) de los síndromes neurológicos asociados con el dengue. Esto significa que, en pacientes con manifestaciones neurológicas y una IgM positiva en el LCR, hay una alta probabilidad de que los síntomas se deben a la infección del dengue y, a la inversa, que los resultados negativos de IgM en LCR no excluyen la posibilidad de que los signos neurológicos relacionadas con el dengue.⁽³¹⁾

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: encefalomielitis diseminada aguda (ADEM), encefalomielitis, mielitis, neuromielitis óptica, neuritis óptica.⁽¹⁵⁾

3.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES

3.5.1 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.⁽¹²⁾

3.5.2 Encefalopatía. Definida como fiebre y sensorio alterado de 14 días de duración ó menos.⁽⁸⁾ 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 cmH₂O, leucocitosis mayor a 5cell, proteínas mayores a 45mg/dl.⁽⁹⁾

3.5.3 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. ⁽⁹⁾

3.5.4 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: ⁽¹⁶⁾

- 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

3.5.5 Paraparesia. Trastorno neurológico caracterizado por espasticidad y debilidad progresiva en los miembros, que puede ser de etiología neurodegenerativa, hereditaria, ó infecciosa. ⁽⁹⁾

3.5.6 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. ⁽¹⁶⁾

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/ó 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/ò periférico, en los cuales el virus del dengue pudiera ser el agente etiológico y a quienes se les haya realizado NS1 ò 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 Octubre 2012.

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 ò 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 ó 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 A) 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 C)
- Se realiza seguimiento de los pacientes durante toda su hospitalización en busca de signos o síntomas de compromiso neurológico central o periférico (Anexo C)
- 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 C)

- 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)

4.6.1.1. 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)

4.6.1.2. 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. (20,21)

4.6.1.3. 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. (20,21)

4.6.1.4. 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. (20,21)

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.

4.6.2.1. 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 disminuye 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 está 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.

4.6.2.2. La detección de infección secundaria. Se realiza por PanbiolG 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, encefelitis 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. Diagnostico. 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 cardiaca, 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

Se realizará análisis descriptivo y procesamiento de cada una de las variables junto con el procesamiento de las mismas por medio de técnicas de estadística descriptiva

4.9. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

Las variables a estudio se les realizará análisis por estadística descriptiva teniendo en cuenta máximos, mínimos, y medianas.

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.

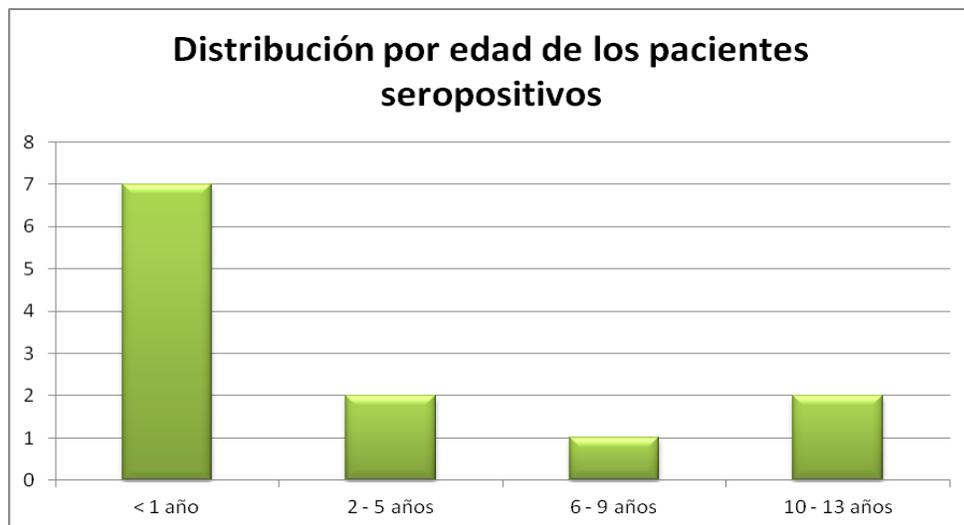
6. RESULTADOS

6.1 PACIENTES CON ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

Pacientes que ingresaron al estudio con enfermedades neurológicas dadas por mielitis, mononeuropatía, polineuroradiculopatía, meningitis viral, encefalitis viral, convulsión febril sin foco, se captaron en total 34 pacientes, de los cuales 3 fueron excluidos del estudio, 1 tenía retardo mental, 2 con trastornos psiquiátricos.

Del total de la muestra para el análisis descriptivo de la población objeto se encontró positividad para serología dengue IgM Pambio en 12 pacientes lo cual representa 38.7% del total analizado.

Gráfica 1. 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 Octubre de 2012.



Del total de pacientes seropositivos, 9 corresponden a sexo masculino y 3 pacientes a sexo femenino. La totalidad de los pacientes ingresaron con fiebre, con una media de 4 días y un máximo de días febriles de 12.

Con respecto a los síntomas neurológicos encontrados, la evolución en el tiempo de esta variable presenta una media de 2,9 días con un máximo de 11 días. La alteración del estado de conciencia se evidenció en 4 pacientes, 2 de los cuales ingresaron a la institución en estado posictal. En total 9 pacientes presentaron convulsiones de características tónico clónicas generalizadas asociadas a fiebre, de los cuales 1 presentó además movimientos anormales y 2 se les realizó diagnóstico de convulsión febril plus.

Tabla 2. Sintomatología neurológica de pacientes seropositivos.

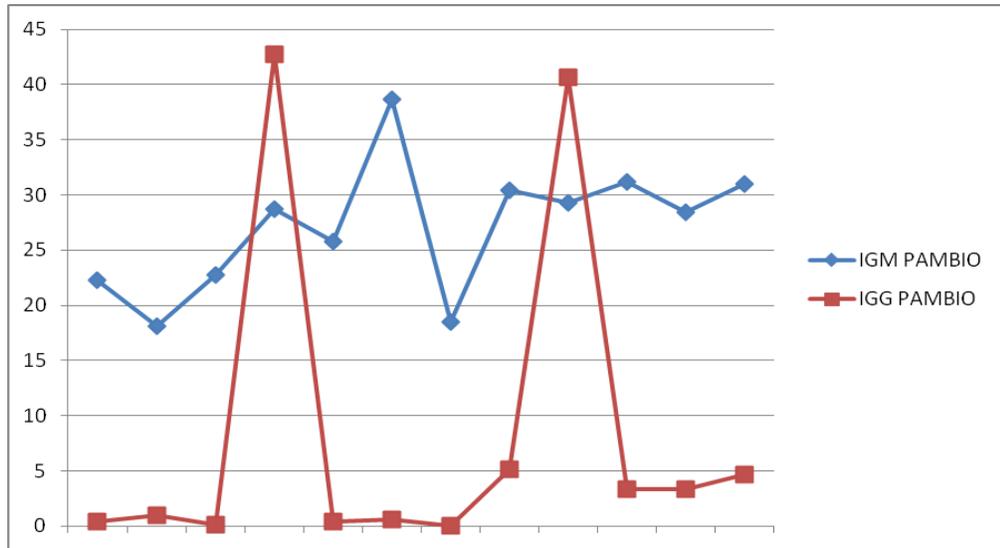
| | |
|------------------------------|---|
| Cefalea | 2 |
| Irritabilidad | 4 |
| Alteración estado conciencia | 4 |
| Convulsiones | 9 |
| Movimientos anormales | 1 |

Con respecto a los reportes de serologías para dengue, esta se realizó a todos los pacientes enrolados al estudio, encontramos del total de 31 pacientes, 12 resultados positivos para dengue, correspondientes a 10 primarios y 2 secundarios.

Tabla 3. Comportamiento serológico de los pacientes neurológicos.

| | IgM | IgG |
|--------|------------|------------|
| Mínimo | 18,1 | 0,025 |
| Máximo | 38,7 | 42,7 |
| Media | 27,1 | 8,8 |

Gráfica 2. Comportamiento serológico de pacientes neurológicos.



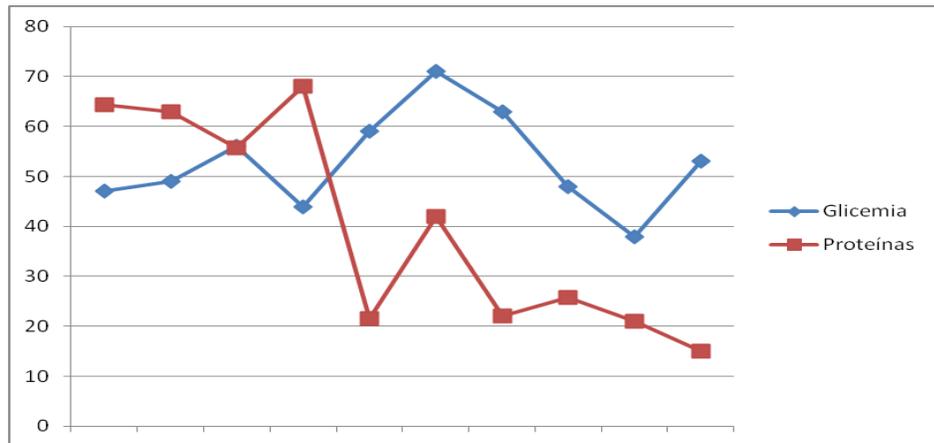
A nivel de laboratorio (n 12) encontramos rangos de hematocrito con media de 32.8%, un máximo de 38.1% y un mínimo de 29%, los leucocitos oscilan en un mínimo 1600 mm³ y un máximo 20800 mm³ con una media de 10.379, 3 pacientes cursaron con leucopenia, monocitosis y a su vez los valores más significativos de serología positiva IgMPambio para dengue. En el recuento de plaquetas solo 2 pacientes cursaron con trombocitopenia significativa, uno de los cuales curso a su vez conjuntamente con leucopenia y el valor más elevado de IgM dengue dentro de las muestras analizadas.

Se realizaron muestras de LCR a 10 de los 12 pacientes con los siguientes hallazgos:

- Los niveles de glucosa se encuentran dentro de límites normales para todos los pacientes.
- El recuento de leucocitos solo 2 pacientes presentaron pleocitosis de predominio linfocítico.
- Se evidencio hiper proteinorraquia en 3 pacientes del total de la muestra analizada

- A todos se les descartó infección bacteriana ó micótica por las pruebas convencionales.

Gráfica 3. Comportamiento de glicemia y proteínas en LCR



Se realizó tipificación serológica (n 12) a 10 pacientes encontrando positividad para virus dengue 1 en 3 de ellos. En LCR se pudo realizar tipificación serológica para 4 pacientes tanto pambio como NS1 con hallazgos negativos.

Con respecto a la estancia hospitalaria de nuestros pacientes se encuentra un mínimo de 3 días, con máximo de 10 y una media de 6,25 días.

Todos los pacientes a su ingreso inicialmente recibieron tratamiento sintomático de su episodio febril y convulsión asociada si la presentaba, la excepción a esto fue un paciente menor de 1 año con convulsión febril cuyo líquido inicialmente era compatible con proceso viral y posteriormente viro con aumento de leucocitos de predominio linfocítico, ante el riesgo se decidió cobertura antibiótica; un segundo paciente quién adicional a su manejo inicial necesito tratamiento coadyuvante con terapia física, este paciente corresponde con diagnóstico de ataxia, el cual presenta una recuperación completa de su trastorno neurológico en control posterior.

Los diagnósticos realizados en los pacientes se distribuyen de la siguiente manera:

Gráfica 4. Distribución por diagnóstico clínico.

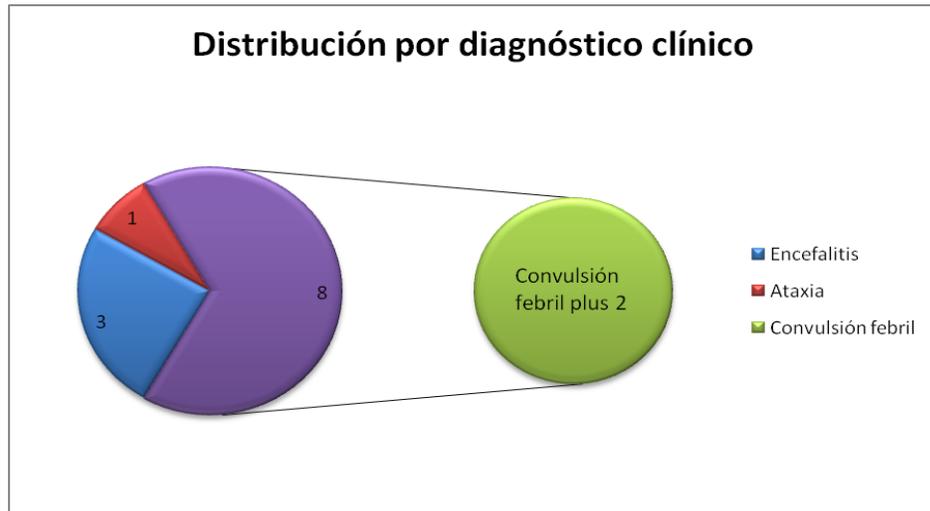
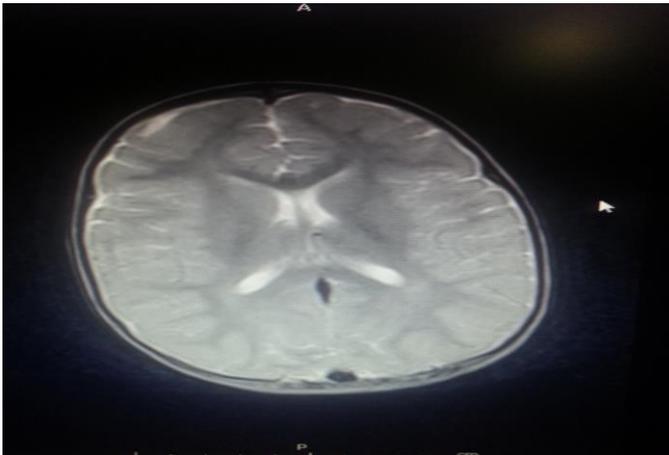
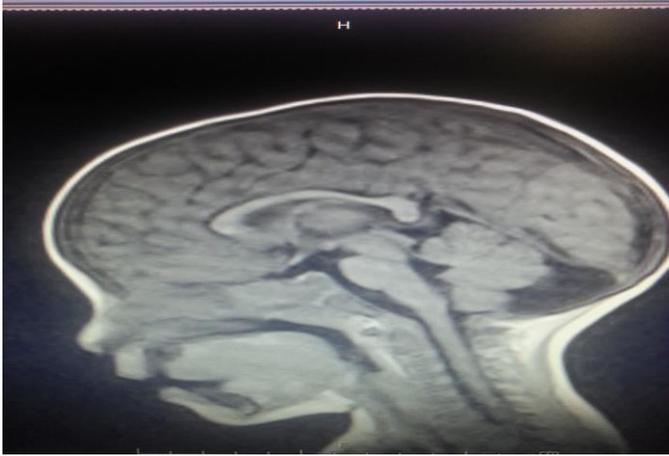


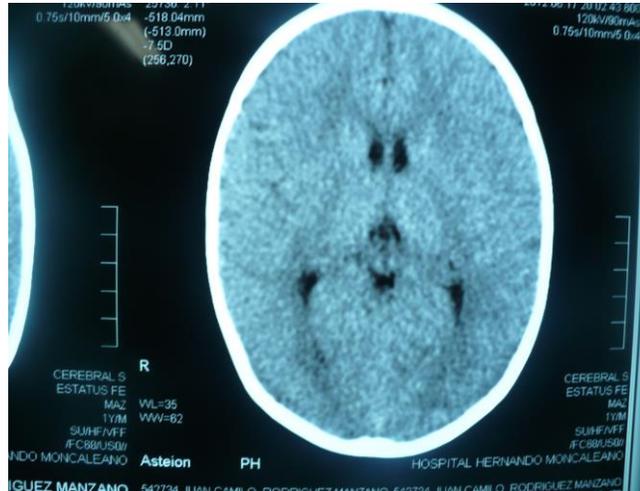
Tabla 4. Características para clínicas de los pacientes.

| N=12 | | |
|----------------------|---------------|----------------|
| Edad | Mínimo | 8 meses |
| | Máximo | 240 meses |
| | Media | Media 63 meses |
| Leucocitos | Mínimo | 1600 |
| | Máximo | 20800 |
| | Media | 10379 |
| Hematocrito | Mínimo | 29 |
| | Máximo | 38.1 |
| | Media | 32.8 |
| Plaquetas | Mínimo | 108800 |
| | Máximo | 603000 |
| | Media | 262720 |
| Agudos Postinfeccios | | 11 |
| | | 1 |

Gráfica 5. Imágenes por RMN cerebral simple de paciente con diagnóstico de encefalitis dengue.



Gráfica 6. Imágenes por TAC cerebral simple de paciente con diagnóstico de convulsión febril.



7. DISCUSIÓN

En los últimos años, numerosas complicaciones neurológicas relacionadas con la fiebre del dengue se han reportado y dan lugar a una importante morbilidad y mortalidad. Las complicaciones neurológicas ocurren en 0,5-6% de los casos de dengue. Los mecanismos directos (neurotropismo) e inmunológicos son responsables de las manifestaciones neurológicas de la infección por dengue.

En el presente estudio se incluyen un total de 31 pacientes enrolados por sintomatología neurológica, positividad para pruebas serológicas dengue en 12 de ellos sin hallazgos previos compatibles con síntomas de enfermedad por virus dengue, se observa un predominio de sintomatología neurológica en niños menores de 1 año, alcanzando un 58,3 % de la población encontrada con serología positiva.

Las convulsiones febriles se encuentran con gran frecuencia en la población infantil bien sea como síntomas agudos específicos y no específicos de la enfermedad por virus dengue, tal como lo describe la literatura. Es importante destacar que sólo 1 de los pacientes con convulsión febril tenía antecedente previo de la misma pero con un intervalo de tiempo entre un episodio y otro amplio (3 años), y durante este periodo de tiempo presento eventos febriles sin desarrollo de convulsiones. De los 2 pacientes con convulsión febril plus también es importante destacar episodios febriles previos al evento actual sin que estos desencadenaran convulsión y un periodo libre de ellas de 3 – 5 años respectivamente. Según los hallazgos en la literatura las convulsiones son los síntomas neurológicos más frecuentemente observados en la edad pediátrica. Sólo 1 paciente debutó con complicación post infecciosa la cual es de baja incidencia y de mayor prevalencia en pacientes adultos, este paciente se encontró con compromiso importante neurológico dado por afectación de la marcha, con una evolución favorable y completa a su estado normal.

En este estudio de un total de 12 pacientes 3 tienen diagnóstico de encefalitis viral, habiéndose descartado afección neurológica compatible con proceso infeccioso bacteriano o micótico, descartándose también compromiso hepático, shock o hemorragia secundaria como causante de la misma según los criterios mencionados para diagnóstico de encefalitis dengue; 2 de estos debutaron con convulsión febril y posteriormente afectación del estado de conciencia, uno con solo alteración del estado de conciencia, y además se presentó en 1 de ellos movimientos anormales asociados.

A nivel demográfico hay un predominio de afectación del sexo masculino sobre el femenino de manera significativa. Por grupo atareo encontramos mayor afectación con síntomas neurológicos en los niños menores de 1 año, principalmente manifestados por convulsiones febriles la mayoría simples, un paciente que ingresa en status convulsivo resuelto.

Con respecto al comportamiento serológico de los pacientes se encuentra positividad de las pruebas para infección primaria en 10 casos (83,3%) y para infección secundaria en 2 casos (16,6%). La tipificación por PCR se realizó en total a 10 pacientes, arrojando resultados positivos para DEN 1 en 3 de ellos, dos pacientes con infección primaria y uno con infección secundaria, de estos pacientes 2 tienen diagnóstico de convulsión febril, correspondiendo 1 a infección primaria y el segundo a infección secundaria; y el tercer paciente corresponde a diagnóstico de encefalitis, infección primaria por virus dengue.

La determinación de PCR en suero tiene una especificidad de 100% y sensibilidad de 98 -99% para detección de enfermedad durante los 5 primeros días de iniciados los síntomas.⁽²⁹⁾

La detección de anticuerpos IgM específicos en el LCR con ELISA tiene una alta especificidad (97 por ciento) pero una baja sensibilidad (46 por ciento) de los síndromes neurológicos asociados con el dengue. Esto significa que, en pacientes con manifestaciones neurológicas y una IgM positiva en el LCR, hay una alta probabilidad de que los síntomas se deben a la infección del dengue y, a la inversa, que los resultados negativos de IgM en LCR no excluyen la posibilidad de que los signos neurológicos relacionadas con el dengue.⁽³¹⁾

La tipificación serológica se encuentra de acuerdo a los hallazgos encontrados a nivel mundial como uno de los serotipos prevalentes en el compromiso de tipo neurológico.

En los hallazgos de LCR la glicemia se encontró dentro de parámetros normales, las proteínas en 4 de ellos cursan con valores elevados > 40 mg/dl, con valor máximo de 68 mg/dl, hallazgo que es importante destacar en el curso de afectación viral encefálica, a estos pacientes se les realizó diagnóstico así: 2 pacientes con encefalitis, 1 ataxia cerebelosa post infecciosa, 1 convulsión febril simple. Los hallazgos de LCR encontrados están en relación con lo descrito a nivel de la literatura, en donde los pacientes con diagnóstico de encefalitis evidencian pleocitosis con predominio linfocítico, y en los otros casos podemos encontrar un LCR normal.

A nivel de laboratorio ninguno de los pacientes cursó con hemoconcentración, 3 pacientes presentaron leucopenia, de ellos 1 cursó conjuntamente con trombocitopenia, este a su vez tiene como hallazgo a destacar el valor más elevado de Pambio IgM como infección primaria y un diagnóstico de convulsión febril.

A nivel de imágenes diagnósticas encontramos los siguientes hallazgos: no todos los pacientes cumplieron criterios según lo planteado inicialmente para realizar neuroimágenes. Se realizaron en total 5 TAC cerebral simple, todos con resultados dentro de límites normales, 1 paciente ameritó RMN cerebral simple con diagnóstico de encefalitis viral y movimientos anormales cuyo resultado es normal. No hay lesiones topográficas descriptivas que orienten hacia etiología por virus dengue específicamente. Los hallazgos a nivel radiológico por neuroimagen no están aún completamente estudiados para enfermedad por virus dengue con afectación neurológica como si lo están para otras encefalitis virales, y que sean patognomónicos de las mismas.

8. CONCLUSIONES

El compromiso neurológico dado por la enfermedad causada por virus dengue se consideraba poco frecuente, desde los primeros reportes en Tailandia en 1976, se ha observado un creciente auge en la investigación del compromiso de SNC secundario a la infección.

De acuerdo a los hallazgos encontrados en este estudio podemos concluir:

- Dentro de las manifestaciones neurológicas por dengue en la edad pediátrica encontramos con mayor frecuencia en su orden convulsiones febriles, y en segundo lugar encefalitis dengue.
- En áreas endémicas, se debe descartar el compromiso primario del sistema nervioso central en cuadros de dengue o en cuadros neurológicos sin manifestaciones de enfermedad por virus dengue, dado la alta prevalencia de encefalitis y otras manifestaciones con agente causal virus dengue.
- Es importante tener en cuenta en aquellos pacientes con presencia de convulsión febril sin foco documentado, investigar como posible agente etiológico el virus dengue.
- Las manifestaciones de comienzo agudo como fiebre, alteración del estado de conciencia o confusión mental, son indistinguibles de cualquier otro tipo de encefalitis viral.
- Los hallazgos de laboratorio en afectación neurológica por dengue son escasos y generalmente no orientan hacia un diagnóstico específico.
- El estudio por neuro imagen debe realizarse en aquellos pacientes con sospecha diagnóstica de encefalitis, aunque no hay descritas lesiones patognomónicas de la afectación neurológica por dengue los hallazgos encontrados pueden ser variables.

El pronóstico de los pacientes generalmente es favorable, la afectación es autolimitada y la recuperación es completa al terminar la enfermedad sin dejar secuelas a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

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 y GONZÁLEZ, Gerardo Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños *Biomédica* vol.26 no.1 Bogotá Mar. 2006
4. Renan B. Dominguesa,b, Gustavo W. Kustera,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. Maria Lúcia Brito Ferreira¹, Cybele Gomes Cavalcanti², Candice Alvarenga Coelho³, Solange Dornelas Mesquita. 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. Gilman Sanchez-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, Niranjana Kisson. Dengue hemorrhagic fever and shock syndromes. *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. Copyright © 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. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. Boletín epidemiológico semanal.. Semana epidemiológica número 52 de 2010 (26 de diciembre al 1 Enero de 2011). Disponible en: <http://www.ins.gov.co/?idcategoria=84136>.
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. CARACTERIZACION CLINICA Y EPIDEMIOLOGICA 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. SoutheastAsian J TropMedPublicHealth 2001;32(2):341–5.
24. A. Palma-da Cunha-Matta. Complicaciones neurológicas de la infección por el virus del dengue. Revneurolog 2004; 39 (3): 233-237 233
25. Aline Silva de Miranda. Dengue-3 encephalitis promotes anxiety-like behavior in mice. BehaviouralBrainResearch230 (2012) 237– 242
26. Catherine A. Laughlin. Dengue Research Opportunities in the Americas. TheJournal of InfectiousDiseases 2012;206:1121–7
27. B.E. Steinberg. Do viral infections mimic bacterial sepsis? The role of microvascular permeability: A review of mechanisms and methods. Antiviral Research 93 (2012) 2–15
28. VaratharajAravinthan. Encephalitis in the clinical spectrum of dengue infection. NeurolIndia 2010;58:585-91}
29. C.N. Soares. Meningitis determined by oligosymptomatic dengue virus type 3 infection: Report of a case. International Journal of Infectious Diseases (2010) 14, e150—e152
30. Verma, Rajesh. Neurological complications of dengue fever: Experience from a tertiary center of north India Ann Indian Acad Neurol. 2011 Oct-Dec; 14(4): 272–278.

31. Puccioni-Sohler. Neurological dengue manifestations associated with intrathecal specific immune response. *Neurology*® (2009;73:1413-17).

ANEXOS

Anexo A. Compromiso neurológico en niños con dengue en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo desde el 1° marzo hasta 31 de octubre de 2012

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 o 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 pacientes, así como la toma de exámenes de laboratorio en sangre de los pacientes y la realización de imágenes diagnósticas 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 respuesta 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 B.: Compromiso neurológico en niños con dengue en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo desde el 1° marzo hasta 31 de octubre de 2012 - 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

| | | | |
|--------------------------|---------|---------|---------|
| DIA DE ESTUDIO | 0 | | 14 |
| Fecha (día/mes/año) | (/ /) | (/ /) | (/ /) |
| CUADRO HEMATICO | | | |
| 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 | | | |
| LCR | | | |
| 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 | | | | <input type="checkbox"/> |

III. DIAGNÓSTICO:

Mielitis

Paraparesia

Mononeuropatía

Encefalitis viral

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 C. Compromiso neurológico en niños con dengue en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo desde el 1° marzo hasta 31 de octubre de 2012 - 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 | | | | | | | | |

