



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 2

Neiva, 02-Agosto-2017

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

El (Los) suscrito(s):

Silvia Catalina Corrales Martínez, con C.C. No. 1'010.171.589,

_____, con C.C. No. _____,

_____, con C.C. No. _____,

_____, con C.C. No. _____,

Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado o _____

titulado Miocarditis. Evaluación clínica durante la infección viral del dengue en pediatría.
Presentado y aprobado en el año 2016 como requisito para optar al título de Especialista en Pediatría ;

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales "open access" y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

2 de 2

- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores" , los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: CAROLINA COMARÉS

Firma: _____

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: _____

Firma: _____

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Miocarditis. Evaluación clínica durante la infección viral del dengue en pediatría.

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Corrales Martínez	Silvia Catalina

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Salgado García	Doris Martha Cecilia

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: Especialista en Pediatría

FACULTAD: Salud

PROGRAMA O POSGRADO: Pediatría

CIUDAD: Neiva

AÑO DE PRESENTACIÓN: 2016

NÚMERO DE PÁGINAS:

Vigilada mieducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):

Diagramas___ Fotografías_X__ Grabaciones en discos___ Ilustraciones en general_X__
Grabados___ Láminas___ Litografías___ Mapas___ Música impresa___ Planos___
Retratos___ Sin ilustraciones___ Tablas o Cuadros_X_

SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento:

MATERIAL ANEXO:

PREMIO O DISTINCIÓN (En caso de ser LAUREADAS o Meritoria):

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

Español	Inglés	Español	Inglés
1. <u>Biomarcadores</u>	<u>Biomarkers</u>	6. _____	_____
2. <u>Choque</u>	<u>Shock</u>	7. _____	_____
3. <u>Dengue</u>	<u>Dengue</u>	8. _____	_____
4. <u>Miocarditis</u>	<u>Myocarditis</u>	9. _____	_____
5. <u>Ultrasonido</u>	<u>Ultrasonics</u>	10. _____	_____

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

El aumento de brotes de dengue grave con manifestaciones cardiovasculares como la miocarditis en niños, representa un alto porcentaje de morbimortalidad y un problema prioritario en salud pública en nuestra práctica clínica. Llama la atención la aparición de estas alteraciones cardiacas asociadas al dengue grave con evoluciones clínicas en su mayoría favorables, aunque en algunas ocasiones comprometen la vida del paciente, siendo necesario caracterizar el comportamiento epidemiológico, clínico y paraclínico, en la búsqueda de soportes eficaces en el diagnóstico y manejo de estos pacientes.

El desarrollo de este trabajo describe y establece criterios clínicos y paraclínicos útiles en

Vigilada mieducación



el diagnóstico oportuno y manejo de los casos de dengue con compromiso cardiovascular en la población pediátrica (0-13 años) del Hospital Universitario de Neiva-Huila, entre el 2005 y 2016. El diagnóstico fue confirmado con la realización de pruebas como ELISA del Antígeno NS1 o serología de Anticuerpos IgM e IgG.

De los pacientes ingresados con diagnóstico de dengue y dengue grave se presentaron en total 73 casos diagnosticados con miocarditis a causa de enfermedad por virus dengue, en base a la historia clínica, el examen físico y resultados de pruebas paraclínicas en ausencia de una biopsia endomiocárdica. La edad media de presentación fue de 72 meses y la mayoría de los pacientes fueron del género masculino. El cuadro clínico de ingreso se caracterizó por fiebre con una mediana de 4 días, asociado a emesis (70%), dolor abdominal (66%), cefalea (34%) y sangrado (33%). Se identificaron factores independientes y protectores en la enfermedad.

ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

The increase in outbreaks of severe dengue with cardiovascular manifestations such as myocarditis in children represents a high percentage of morbidity and mortality and a priority public health problem in our clinical practice. Attention is drawn to the appearance of these cardiac alterations associated with severe dengue with clinical evolutions that are mostly favorable, although in some cases they compromise the patient's life, being necessary to characterize the epidemiological, clinical and paraclinic behavior in the search for effective supports in the Diagnosis and management of these patients.

The development of this work describes and establishes useful clinical and paraclinical criteria for the timely diagnosis and management of dengue cases with cardiovascular involvement in the pediatric population (0-13 years) of the Hospital Universitario de Neiva-Huila between 2005 and 2016 The diagnosis was confirmed by tests such as NS1 Antigen ELISA or IgM and IgG antibody serology.

Vigilada mieducación



Of the patients admitted with a diagnosis of dengue and severe dengue, a total of 73 cases diagnosed with myocarditis due to dengue virus disease were presented, based on the medical history, physical examination and results of paraclinical tests in the absence of an endomyocardial biopsy. The mean age of presentation was 72 months and the majority of the patients were male. The clinical presentation was characterized by fever with a median of 4 days, associated with emesis (70%), abdominal pain (66%), headache (34%) and bleeding (33%). Independent and protective factors were identified in the disease.

APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: Rocio Vega Vega

Firma:

Nombre Jurado: Martin Fernando Rivera Ortiz

Firma:

Nombre Jurado: Carlos Eduardo Fonseca Becerra

Firma:

Vigilada mieducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.

MIOCARDITIS. EVALUACIÓN CLÍNICA DURANTE LA INFECCIÓN VIRAL DEL
DENGUE EN PEDIATRÍA.

SILVIA CATALINA CORRALES MARTÍNEZ

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

POSGRADO EN PEDIATRÍA

FACULTAD DE SALUD

NEIVA, COLOMBIA

2017

MIOCARDITIS. EVALUACIÓN CLÍNICA DURANTE LA INFECCIÓN VIRAL DEL
DENGUE EN PEDIATRÍA.

SILVIA CATALINA CORRALES MARTÍNEZ

Trabajo de investigación presentado como requisito para optar al título de:
Especialista en Pediatría

Director:

Dra. Doris Salgado

Grupo de Investigación:

Parasitología y Medicina Tropical

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

POSGRADO EN PEDIATRÍA

FACULTAD DE SALUD

NEIVA, COLOMBIA

2017

Nota de aceptación:

Nombre Presidente Jurado: Rocio Vega Vega

Firma:

Nombre Jurado: Martín Fernando Rivera Ortiz

Firma:

Nombre Jurado: Carlos Eduardo Fonseca Becerra

Firma:

C. Fonseca

DEDICATORIA

A todos los niños, mis pacientes, que me acompañan para que día a día aprenda más que medicina, les enseñaron cual era mi lugar en el ejercicio médico, con sus sonrisas a pesar del dolor, su amor sin condiciones, su valentía, su inocencia y su alegría.

A mi esposo por acompañarme en este proceso y sacrificarse cada día para que poder cumplir mis metas y sueños.

A todos los docentes que participaron en mi formación profesional y continúan haciéndolo de manera activa.

Catalina Corrales

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a:

A Dios por estar siempre con nosotros y guiarnos en este hermoso camino.

Al Alma Mater, docentes del postgrado de Pediatría por siempre apoyarnos y compartir sus conocimientos y experiencias.

A mi esposo por permanecer a mi lado siempre incondicional.

A todos los participantes, Mil Gracias!!!

CONTENIDO

Introducción	12
Objetivos	15
1. Capítulo 1. Marco Teórico	16
1.1. Generalidades del Dengue	16
1.1.1. Comportamiento epidemiológico	16
1.1.2. Evolución de la enfermedad	18
1.1.3. Etapas clínicas de la enfermedad	21
1.2. Manifestaciones graves y compromiso de órgano	23
2. Capítulo 2. Miocarditis	27
2.1. Presentación Clínica	28
2.2. Diagnóstico	28
2.2.1. Biomarcadores y serología	28
2.2.2. Electrocardiograma (ECG)	29
2.2.3. Ecocardiograma	31
2.2.4. Resonancia magnética cardiovascular (RMC)	32
2.2.5. Biopsia endomiocárdica (BE)	34
2.3. Manejo y Pronóstico	37
3. Capítulo 3. Materiales y Métodos	39
4. Capítulo 4. Resultados	42

4.1. Análisis descriptivo	43
4.2. Análisis bivariado	50
4.3. Análisis de correlación	54
4.4. Análisis multivariado	57
5. Capítulo 5. Discusión	59
6. Conclusiones	66
Bibliografía	68

LISTA DE TABLAS

1.1. Signos de alarma del dengue asociados a gravedad en niños	19
1.2. Guía de la Organización Mundial de la Salud	20
4.1. Análisis descriptivo de la distribución por años	42
4.2. Análisis descriptivo de las variables clínicas	44
4.3. Análisis descriptivo de las variables paraclínicas	47
4.4. Análisis descriptivo de las variables imagenológicas	51
4.5. Análisis bivariado de las variables clínicas	52
4.6. Análisis bivariado de las variables paraclínicas	53
4.7. Análisis bivariado de las variables imagenológicas	54
4.8. Análisis de correlación	
4.9. Análisis multivariado de factores de riesgo para disfunción ventricular izquierda. Regresión de Poisson	58
4.10. Análisis multivariado de factores de riesgo para disfunción ventricular izquierda	58

LISTA DE FIGURAS

1.1. Áreas de riesgo de transmisión de dengue para el 2012	17
1.2. Canal endémico del dengue 2016	18
1.3. Curso de la enfermedad. Adaptado de Yip WCL et al 1980	22
2.1. Electrocardiograma con bloqueo AV completo	30
2.2. Hallazgos de RMC en un paciente con miocarditis. (A) El eje largo y (B) El eje corto en T2, muestran edema miocárdico focal en el epicardio de la pared ventricular lateral izquierda (flechas rojas). (C) En el eje largo, las imágenes de realce tardío de Gd-DTPA en T1. (D) El eje corto con presencia de realce tardío típico de Gd-DTPA en el epicardio de la pared ventricular lateral izquierda y septal (flechas rojas)	33
2.3. Hallazgos histopatológicos en pacientes con miocarditis aguda y crónica. Miocarditis aguda: (A) Histología con numerosos miocitos necróticos (flechas). (B) IHC con infiltrados de células mononucleares, incluyendo células T CD3+. Miocarditis crónica: (C) Areas de fibrosis (tinción de azul) con macrófagos. (D) Células inflamatorias, macrófagos CD68+. (E) Hibridación in situ con ácido nucleico de PVB19 en las células endoteliales de una arteriola y (F) Ácido ribonucleico del enterovirus en miocitos	36
2.4. Tinción de Hematoxilina y Eosina de miocardio de un paciente que murió de dengue. (A) Infiltración de células inflamatorias con necrosis de las fibras miocárdicas y (B) Edema intersticial	36

4.1. Distribución de casos por año	43
4.2. Histograma y Distribución de la edad	45
4.3. Distribución del Género	45
4.4. Frecuencia de signos y síntomas	45
4.5. Distribución de la topografía del sangrado	46
4.6. Mediana de variables clínicas	46
4.7. Mediana de variables paraclínicas	48
4.8. Hallazgos paraclínicos. Derecha, bradicardia sinusal e izquierda, derrame pleural	48
4.9. Frecuencia de variables paraclínicas	49
4.10. Distribución del derrame pericárdico (Leve o despegamiento)	49
4.11. Distribución de la Disfunción Ventricular Izquierda	50
4.12. Distribución de mortalidad	50

RESUMEN

El Dengue es una enfermedad de grave impacto epidemiológico, social y económico que se ha constituido en un problema de crecimiento en salud pública.

En la actualidad aproximadamente 2,5 millones de personas están en alto riesgo de infección en más de 100 países endémicos en las zonas de clima tropical y subtropical donde la urbanización no planificada, las migraciones de la población y la distribución de los esfuerzos de control de vectores, han contribuido a su propagación.

El aumento de brotes de dengue grave con manifestaciones cardiovasculares como la miocarditis en niños, representa un alto porcentaje de morbimortalidad y un problema prioritario en salud pública en nuestra práctica clínica. Llama la atención la aparición de estas alteraciones cardíacas asociadas al dengue grave con evoluciones clínicas en su mayoría favorables, aunque en algunas ocasiones comprometen la vida del paciente, siendo necesario caracterizar el comportamiento epidemiológico, clínico y paraclínico, en la búsqueda de soportes eficaces en el diagnóstico y manejo de estos pacientes.

La miocarditis ha sido incluida en la definición de dengue grave adoptada en el 2009 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y su verdadera incidencia sigue siendo desconocida.

El desarrollo de este trabajo describe y establece criterios clínicos y paraclínicos útiles en el diagnóstico oportuno y manejo de los casos de dengue con

compromiso cardiovascular en la población pediátrica (0-13 años) del Hospital Universitario de Neiva-Huila, diagnosticados y confirmados como dengue en los años comprendidos entre el 2005 y 2016. El diagnóstico fue confirmado con la realización de pruebas como ELISA del Antígeno NS1 o serología de Anticuerpos IgM e IgG.

Los datos se analizaron y procesaron en el programa estadístico Stata versión 12. De los pacientes ingresados con diagnóstico de dengue y dengue grave se presentaron en total 73 casos diagnosticados con miocarditis a causa de enfermedad por virus dengue, en base a la historia clínica, el examen físico y resultados de pruebas paraclínicas en ausencia de una biopsia endomiocárdica. La edad media de presentación fue de 72 meses y la mayoría de los pacientes fueron del género masculino. El cuadro clínico de ingreso se caracterizó por fiebre con una mediana de 4 días, asociado a emesis (70%), dolor abdominal (66%), cefalea (34%) y sangrado (33%).

En la evaluación de la función cardíaca se observó que el 85% de los menores presentaron algún tipo de alteración. Se identificaron factores de riesgo independientes para el desarrollo de disfunción ventricular izquierda en pacientes con miocardiopatía por Dengue. La tasa de mortalidad general fue del 8,22%.

La presentación clínica del compromiso cardiovascular, en especial la miocarditis no es una entidad infrecuente. Se debe trabajar en el índice de sospecha y vigilancia continúa de los pacientes en curso de fiebre dengue anticipándose a las manifestaciones graves y organopatías en donde el manejo oportuno tiene el propósito de brindar una atención de alta calidad y reducir la morbimortalidad secundaria.

Palabras claves: BIOMARCADORES, CHOQUE, DENGUE, MIOCARDITIS, ULTRASONIDO.

INTRODUCCIÓN

El dengue (DENV) es actualmente una de las enfermedades infecciosas emergentes más importantes que existen, ha evolucionado de una enfermedad esporádica a un importante problema de salud pública (1), con gran efecto socioeconómico debido al aumento en su extensión geográfica por fenómenos globales como la urbanización y los viajes internacionales, sumado al número de casos reportados (2), como factores que han facilitado la propagación de la enfermedad. Desde el primer aislamiento del DENV en 1943 se han identificado cuatro serotipos, cada serotipo tiene diferentes patrones de propagación, hiperendemicidad y gravedad (3). El DENV es miembro del género Flavivirus, familia Flaviviridae, tipo ARN con envoltura de cadena simple, con cuatro serotipos denominados DENV 1 al 4. Estos presentan diferencias genéticas y están filogenéticamente divididos en genotipos y claros (4). Las variaciones genéticas entre serotipos y subtipos son determinantes en los factores de virulencia, el potencial de replicación, endemicidad y capacidad de desarrollar la enfermedad con diferente gravedad, manifestaciones clínicas y desenlaces (2).

Los pacientes que han sido infectados con un serotipo denominado DENV primario; a largo plazo desarrollan inmunidad protectora contra el mismo serotipo. Sin embargo, el mismo individuo puede ser infectado hasta cuatro veces por los serotipos de virus heterólogos al no existir inmunidad cruzada. Estos niños y adultos que experimentan una segunda infección por DENV tienen un riesgo mucho mayor de desarrollar formas graves de la enfermedad (5), evento denominado infección secundaria por un serotipo heterólogo, que se produce con frecuencia en zonas endémicas y es el factor de riesgo más importante para la

enfermedad grave (6). Durante la infección secundaria el desarrollo de DENV grave puede ser relativamente raro y sólo del 0,5% al 1% de los pacientes evolucionan hacia el choque (7).

La infección secundaria con otro serotipo del DENV puede formar un complejo inmune, constituido por el anticuerpo existente de la infección previa y el virus-anticuerpo circulante, potenciando la respuesta inmune. Aunque no está clara la fisiopatología de cómo se produce la hemorragia y el choque en estos casos, es probable que la respuesta inmune juegue un papel importante, ocasionando mayor daño y aumento en la permeabilidad capilar (8). La principal característica distintiva del DENV grave es un aumento de la permeabilidad vascular que conduce a la pérdida de plasma en el nivel microvascular de las cavidades pleurales y abdominales, debido a las dificultades para estudiar la progresión de la enfermedad en los pacientes y la falta de un modelo fiable, la mayoría de datos in vivo se derivan de muestras de sangre y autopsias post-mortem. Por lo tanto, el grado en que la célula endotelial desarrolla el choque sigue siendo debatible (9).

Se han descrito diferentes manifestaciones cardíacas como la insuficiencia miocárdica y arritmias, como presentaciones usuales del DENV. En menor frecuencia la miocarditis fulminante se incluye en la definición de DENV grave en la clasificación del año 2009. A pesar de desconocerse la verdadera incidencia de la miocarditis por la falta de detección en la mayoría de los países donde el DENV es endémico, en las últimas dos décadas quedó clara la diferencia entre el deterioro miocardio en el desarrollo de choque y el compromiso cardiovascular por reducción de la precarga y la resistencia vascular sistémica mediado por factores depresores del miocardio (1).

Este trabajo se encuentra dividido de la siguiente forma: en el capítulo 1 presentamos las generalidades del DENV, el capítulo 2 se describe la miocarditis como manifestación del DENV grave y en el capítulo 3, se analiza un estudio

descriptivo de los casos de DENV con compromiso cardíaco en el servicio de pediatría del Hospital Universitario de Neiva (Huila). En el capítulo 4 se muestra los resultados del análisis, por último, tenemos la discusión y conclusiones obtenidas de esta investigación.

OBJETIVOS

- OBJETIVO GENERAL

Describir y establecer criterios clínicos y paraclínicos útiles para el diagnóstico oportuno y manejo de los casos de dengue con compromiso cardiovascular, en la población pediátrica con el propósito de brindar una atención de alta calidad y reducir la morbimortalidad secundaria.

- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las características epidemiológicas, clínicas y paraclínicas de los pacientes que cursan con dengue grave que desarrollan enfermedad cardíaca con potencial efecto devastador del dengue en niños.
2. Determinar la frecuencia y distribución de la miocarditis por dengue.
3. Predecir la aparición de miocarditis fulminante con los síntomas y signos tempranos de la enfermedad.
4. Identificar factores de riesgo y biomarcadores, para compromiso cardiovascular por dengue en la población pediátrica.

CAPÍTULO 1

MARCO TEÓRICO

1.1. Generalidades del dengue. El DENV es la enfermedad viral de mayor propagación en todo el mundo, con una incidencia que ha aumentado 30 veces durante las últimas cinco décadas en la carga de la enfermedad y en las manifestaciones con daño de órgano (10). Siendo el endotelio el objetivo de los mecanismos inmunopatológicos con sello distintivo de permeabilidad vascular y trastornos de coagulación que podrían explicar la variada afectación sistémica (11), además de la participación de las células de los órganos afectados, incluyendo alteraciones clínicas de tipo neurológicas, hepáticas, renales y cardiovasculares que aumentan las tasas de letalidad (12).

El compromiso de órgano podría explicarse por complicaciones directas del choque profundo, enfermedades de base del paciente o coinfecciones presentes durante el curso de la enfermedad, sin ser indispensable en la instauración del daño de órgano, pues la presentación de hepatitis severa o fulminante, miocarditis o encefalitis se manifiesta también en la ausencia del choque (13), con escasa literatura que describa estos trastornos en niños.

1.1.1 Comportamiento epidemiológico. La enfermedad DENV se encuentra distribuida en territorios que tienen hasta 2300 metros sobre el nivel del mar (msnm), en áreas tropicales y subtropicales donde los cuatro serotipos circulan de forma concomitante en los humanos y en el vector (14). La infección tiene un

espectro amplio que va desde un síndrome viral no específico a enfermedad fatal. Antes de 1970, solo nueve países habían sufrido epidemias de dengue grave. Sin embargo, en la última década la enfermedad es endémica en más de 100 países de las regiones de África, las Américas, el Mediterráneo Oriental, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental. En la figura 1.1 se muestran las regiones más afectadas, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental (12).

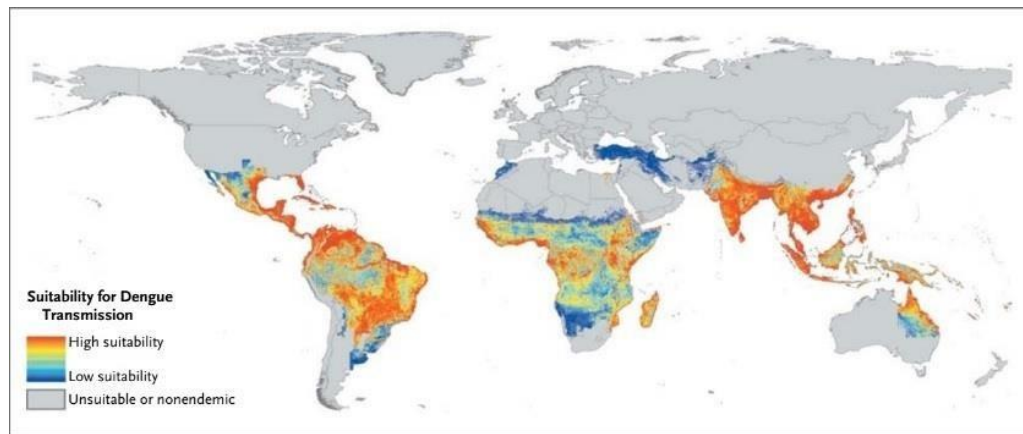


Figura 1. Áreas de riesgo de trasmisión de DENV para el 2012, (15)

Desde la década de los 90 se reporta una incidencia anual estimada en unos 40 millones de casos con 500000 hospitalizaciones por DENV grave o choque. El 90% de los casos se presentan en menores de 15 años con 24000 muertes anuales para una tasa promedio del 5% por ésta enfermedad (14). En Colombia en el año 2010 la notificación alcanzo 1,6 millones de casos dentro de los cuales 50235 fueron casos graves y 1185 muertes, una disminución del 39% en la morbilidad y un 40% en la mortalidad fue alcanzada en el 2011. El 76,1% de los casos son reportados en regiones del Tolima, Valle, Santander, Norte de Santander, Cundinamarca, Meta, Cesar, Huila, Antioquia y Putumayo (14). Hasta la semana epidemiológica 22 del 2015 se notificaron 159 muertes probables por DENV con una muerte en el Departamento del Huila (16), y en la semana 28 se notificaron 186 muertes probables por DENV de las cuales 37 han sido confirmadas con seis casos de coinfección DENV - Chikunguña. El 77,5% de los

casos de DENV y el 60% de los casos de DENV grave, están concentrados en 12 entidades territoriales: Santander, Norte de Santander, Valle del Cauca, Antioquia, Tolima, Huila, Meta, Córdoba, Sucre, Quindío, Cesar y Cundinamarca (17). En el primer semestre 2016 se han notificado 74986 casos de los cuales el 66,4 % no presentaron signos de alarma, el 32,6 % con signos de alarma y el 1,1 % de DENV fue grave, con 207 muertes probables y 19 confirmadas, con un canal endémico en zona de brote en las semanas epidemiológicas 1 a 9 y en zona de alarma entre las semanas 10 a 27, como se muestra en la figura 1.2 (18).

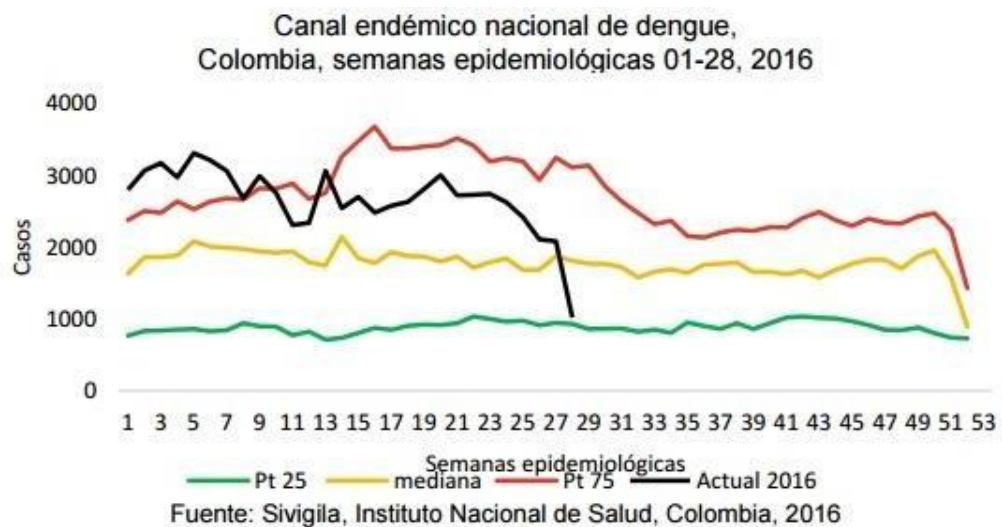


Figura 1.2 Canal endémico del dengue 2016, (18)

1.1.2 Evolución de la enfermedad. El inicio de los síntomas después del período de incubación suele ser brusco y la fiebre característica de la infección es de inicio abrupto con picos altos de 39,4 a 40,5 °C (19), fiebre que puede ser bifásica con un patrón remitente o de baja intensidad y por lo general tiene una duración de cinco a siete días. En los niños pequeños la fiebre puede causar convulsiones febriles o delirio (19), los dolores y las molestias en pantorrillas y miembros inferiores son comunes, así como la cefalea generalmente constante de predominio frontal que suele mejorar a los pocos días. El dolor retro-orbital severo con el movimiento ocular o con un poco de presión aplicada al globo ocular también es usual, además de algunos síntomas gastrointestinales como anorexia,

náuseas, vómitos, epigastralgia y síntomas neurológicos como letargo, inquietud y colapso. Los síntomas gastrointestinales y neurológicos, pueden ser más evidentes cuando existe mayor compromiso del paciente, con la presencia o no de signos de alarma, descritos en la Tabla 1.1 con su prevalencia y valores de p , (19)(20).

Signos	Casos confirmados	< 15 años	Valor de p
Dolor abdominal	63,3%	22%	<0,5
Vómitos persistentes	16,4%	50,2%	< 0,001
Hipotensión postura-lipotimias	ND	ND	0,001
Hepatomegalia dolorosa	91,6%	ND	0,01
Hemorragias importantes	26,6%	ND	0,05
Somnolencia-irritabilidad	12,7%-54%	ND	0,05-0,002
Disminución de la diuresis	ND	ND	ND
Disminución de la fiebre	ND	ND	ND
Aumento del HCTO- caída de PLT	14,9%	ND	< 0,001
Acumulación de líquidos	46,4%	ND	0,002

Abreviaturas. HCTO: hematocrito, PLT: plaquetas y ND: no descrito.

Tabla 1.1: Signos de alarma del DENV asociados a gravedad en niños (20).

Antes de la clasificación hecha en el 2009, el DENV se reportaba como fiebre del dengue (DF) y fiebre hemorrágica del dengue (FHD), en grados del I al IV, donde los grados III y IV se describían como el síndrome de choque (DSS). Sin embargo, como el DENV se extendió por todo el mundo de manera apresurada, ésta clasificación no era de aplicación universal pues no permitía la designación directa de opciones terapéuticas (21), fin principal para designar un tipo de clasificación a una patología. La determinación de la gravedad de la infección y el plan de tratamiento más usado en la práctica médica se hace con la clasificación revisada

de la OMS en tres grupos, ver Tabla 1.2. Para diferenciar la severidad del DENV y sus manifestaciones más graves como el síndrome de choque dengue, la revisión de la OMS permite que los pacientes se clasifiquen actualmente en DENV con o sin signos de alarma y en DENV grave (22). Siendo esta clasificación más acertada pues permite la intervención del clínico con la identificación temprana y óptima de casos graves. La enfermedad no grave incluye el DENV con o sin signos de alarma que a menudo tiene un comportamiento asintomático, pero puede convertirse en una amplia gama de manifestaciones clínicas, desde fiebre leve o fuga plasmática hasta el síndrome de choque, cuadro potencialmente fatal. El riesgo de enfermedad grave varía según la edad que parece influir en el fenotipo clínico, pues el choque ocurre con más frecuencia en los niños y la presencia de hemorragias y deterioro de órganos es más común en adultos (1).

Grupo	Características	Manejo
A	No signos de alarma; tolera volumen adecuado de fluidos orales; orina al menos una vez cada 6 horas; recuento sanguíneo y hematocrito cerca de los normales	Ambulatorio
B	Signos de alarma; factores de riesgo de infección grave; pobre apoyo social; el aumento del hematocrito o un recuento de plaquetas disminuye rápidamente	Hospitalizar
C	Signos de alarma establecidos; en la fase crítica de la infección, con pérdida importante de plasma, hemorragia grave o insuficiencia grave de órgano	Intervención médica de emergencia; cuidados intensivos

Tabla 1.2: Guía de la Organización Mundial de la Salud, con la gravedad de la infección. (22)

En los lactantes tienen una mayor frecuencia las manifestaciones dadas por fuga plasmática y choque, en comparación con el cuadro clínico de niños mayores (23). Aunque la gran mayoría de eventos son asintomáticos o leves, entre el 1 y el 5% de los pacientes pueden desarrollar complicaciones con mayor prevalencia en segundos episodios, con una respuesta inmune que genera falla multiorgánica, sangrados y fuga capilar masiva. En los casos graves la fuga plasmática puede hacer colapsar el sistema cardiovascular desencadenando consecuencias potencialmente fatales y choque (1). En la población pediátrica se debe optimizar el manejo durante el curso clínico de la enfermedad, pues varios estudios han demostrado un mayor riesgo de fuga vascular y desarrollo de choque que en los adultos (24)-(25), probablemente relacionado con la permeabilidad intrínseca de los pacientes más jóvenes (24). Por lo tanto, la gravedad se suma a una menor capacidad de compensación, asociado a marcadores de fuga y de compromiso hemodinámico severo como el aumento del hematocrito y el valor de la aspartato aminotransferasa (AST), que ha sido identificado como factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones (24). Llama la atención que el sexo femenino se ha identificado como un predictor dependiente de mortalidad en niños, posiblemente reflejando una mayor permeabilidad intrínseca vascular con una susceptibilidad al síndrome de fuga capilar (24).

1.1.3 Etapas clínicas de la enfermedad. La OMS reconoce tres fases del curso clínico, primero la fase febril posteriormente la crítica y por último una de recuperación (21). Tres fases con distintas manifestaciones reconocibles y tiempos de evolución, como se muestra en la figura 3. La fase febril va de los primeros 3 a 4 días, durante los cuales el paciente experimenta fiebre alta y súbita, asociada a cefalea con o sin dolor retroocular, mialgias, artralgias, emesis, malestar general y erupción maculopapular o petequiral, los niños por lo general sufren de fiebre alta y son menos sintomáticos que los adultos durante esta fase, con manifestaciones hemorrágicas como petequias o sangrado de mucosas (21). Posteriormente a esta etapa la mayoría de pacientes se recuperan sin

complicaciones adicionales, con una menor proporción de pacientes que desarrollan un síndrome de fuga vascular sistémico en el momento de la desaparición de la fiebre o defervescencia, con lo que inicia la fase crítica de duración aproximada de 2 a 3 días, cuando se pueden evidenciar manifestaciones clínicas severas caracterizadas por leucopenia progresiva y disminución en el recuento de plaquetas, con cuadros hemorrágicos, derrames pleurales, ascitis e hipoproteinemia.

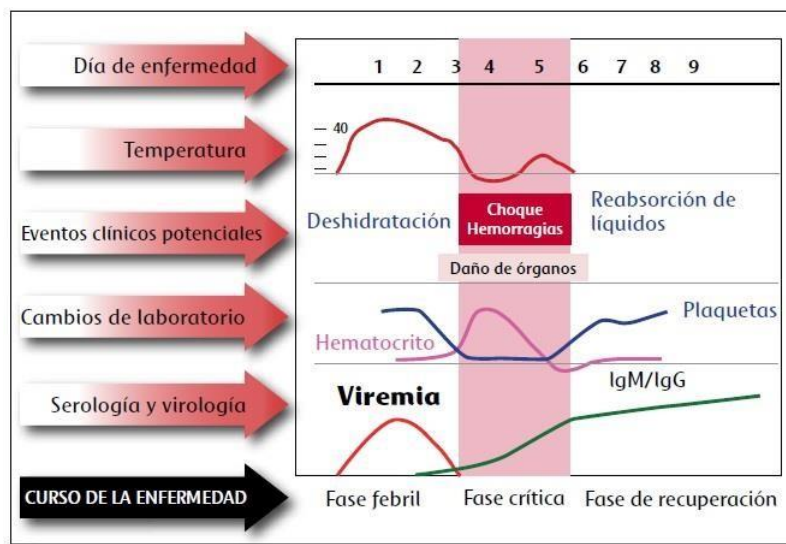


Figura 1.3: Curso de la enfermedad. Adaptado de Yip WCL, et al 1980, (26).

Cuando existe una pérdida de volumen de manera crítica se presenta choque por fuga de plasma masiva, evento frecuente y más grave en niños que en adultos (21). Los sangrados son clínicamente significativos en la fase crítica y en los niños se producen en asociación sólo con choque profundo y prolongado. Esta alteración de la permeabilidad vascular se resuelve espontáneamente después de 48 a 72 horas en la fase de recuperación (21), en los últimos 2 a 5 días de enfermedad la mejoría clínica se asocia a la reabsorción del líquido extravascular (1), a la recuperación del estado hemodinámico y diuresis. Durante el curso de cada fase, el hematocrito comienza siendo normal y va ascendiendo al mismo tiempo que los estudios radiológicos de tórax muestran derrame pleural derecho o

bilateral y la ultrasonografía abdominal evidencia ascitis, coincidiendo la máxima elevación del hematocrito con la fuga y el choque. El recuento plaquetario muestra un descenso progresivo hasta llegar a las cifras más bajas durante el día del choque para después ascender rápidamente y normalizarse en pocos días. El choque se presenta en una frecuencia de 4 o 5 veces mayor en el momento de la caída de la fiebre o en las primeras 24 horas de la desaparición de ésta que durante la etapa febril (20), y cuando se desarrolla se manifiesta por fuga capilar severa como una patología prolongada o recurrente, donde la mayoría de pacientes fallecen por causa directa o secundaria a complicaciones tales como hemorragias masivas, coagulación intravascular diseminada, edema pulmonar no cardiogénico, fallo múltiple de órganos, como signos del síndrome de hipoperfusión y reperfusión (20), lo que caracteriza los casos de DENV grave (14). Además del choque existen formas clínicas con compromiso intenso de un órgano o sistema como la encefalopatía, miocardiopatía, hepatopatía, compromiso renal con insuficiencia renal aguda, pancreatitis, coagulación intravascular diseminada que se asocian a mayor mortalidad (14), siendo las manifestaciones más frecuentes hepáticas y neurológicas en la población pediátrica, especialmente en edad escolar que en menor proporción presentan complicaciones renales, cardíacas, pulmonares, síndrome hemofagocítico, pancreatitis y abdomen agudo (14). Estos pacientes necesitan un mayor volumen de líquidos desde las primeras etapas de la enfermedad; en el tercer día de fiebre con aumento en el requerimiento del quinto al séptimo día en comparación con el grupo que no desarrolla manifestaciones graves (27). A pesar de esta directriz, no hay manera de predecir el curso natural de la enfermedad terminando los primeros dos días de fiebre, al iniciar la pérdida de plasma puede progresar a choque, que de ser prolongado puede conducir a hipoperfusión de órganos con disfunción progresiva de ellos, acidosis metabólica y coagulación intravascular diseminada con sangrados graves (28).

1.2 Manifestaciones graves y compromiso de órgano. Clasificando las manifestaciones graves en sistemas, tenemos cuadros gastrointestinales comunes como: la hepatitis, falla hepática fulminante, hipertensión portal, y con menor frecuencia tenemos la pancreatitis aguda, la colecistitis alitiásica, la parotiditis aguda, apendicitis y diarrea (10).

La disfunción hepática es generalmente secundaria a lesiones citopáticas directas con una respuesta inmune del huésped no regulada, sumado a replicación viral activa, la hipoxia e isquemia tisular por choque prolongado, además de trastornos hemorrágicos y acidosis metabólica.

La pancreatitis aguda es una complicación poco frecuente debido a un posible efecto citopático directo o una respuesta autoinmune, dada por mimetismo molecular causando mayor flujo de salida y obstrucción por edema en el páncreas (29).

La colecistitis aguda alitiásica podría ser debida al aumento de la permeabilidad vascular con efusión serosa y fugas con alto contenido de proteínas, que provocan engrosamiento de la pared de la vesícula biliar que por lo general vuelve a la normalidad con la atención de apoyo en la mayoría de los casos, con reportes aislados de gangrena, perforación y peritonitis (10).

La diarrea febril se observa en menos del 10% de los casos con DENV grave, con muy pocos casos reportados igual que la inflamación de la parótida de manera bilateral (10). La apendicitis aguda se observa en pocos casos, encontrando en el tejido linforreticular el antígeno predominantemente en las células de los ganglios del apéndice además del bazo y el timo en la mitad de los casos (30).

La esplenomegalia rara vez se observa en niños pequeños, pero con frecuencia se encuentra un bazo congestivo con hematomas subcapsulares en el 15% de los reportes, describiendo pocas rupturas (31). El síndrome hemofagocítico es otra manifestación inusual presente en algunos casos reportados (32).

Las manifestaciones neurológicas del DENV grave incluyen convulsiones, encefalopatía, meningitis, Síndrome de Guillain Barre, encefalomiелitis diseminada aguda y miелitis transversa, secundarias a distintos factores como la invasión tisular directa de un virus neurotrópico con daño de la barrera hematoencefálica, mediada por citoquinas, edema cerebral, hemorragia intracraneal e hipoperfusión cerebral por choque prolongado, sumado a insuficiencia renal, disfunción hepática y trastornos metabólicos como la hiponatremia e hipoglicemia (11). Estas fueron descritas por primera vez en 1976 (33), y la encefalopatía ha sido reportado del 0,5 al 17% de los pacientes con DENV (34).

A nivel cardíaco se describen casos de miocarditis, arritmias como la taquicardia paroxística supraventricular, bradicardia sinusal, latidos ectópicos ventriculares y también derrame pericárdico. La asociación de alteraciones del ritmo cardíaco en el DENV se atribuyen a miocarditis viral durante episodios de DENV grave (35).

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una de las complicaciones inusuales y fatales de la infección severa, secundario al aumento de la permeabilidad de la membrana alveolo-capilar que produce edema intersticial y alveolar, conduciendo a la disfunción pulmonar asociado a altas tasas de mortalidad (36). La hemorragia pulmonar con coagulopatía intravascular diseminada es otra grave e inusual complicación (10).

La lesión renal aguda se presenta por necrosis tubular aguda inducida por el choque y otras causas poco comunes, como la disfunción de múltiples órganos y rabdomiólisis (10)(11). El papel de los complejos inmunes en el desarrollo de falla

renal sigue siendo poco clara (37), y se ha descrito el síndrome hemolítico urémico en un caso aislado con biopsia renal, evidenciando microangiopatía trombótica con microtrombos glomerulares y arteriulares, donde la microscopia electrónica demostró la presencia de estructuras microtubuloreticulares que sugieren infección viral, motivo por lo cual este paciente requirió plasmaféresis, hemodiálisis y anti-hipertensivos (38).

En el tejido muscular, si bien las mialgias hacen parte de la clínica común de la enfermedad, la miositis es inusual (10). La liberación de citoquinas en particular el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) considerado miotóxico, produce lesión en el músculo (39), como mecanismo fisiopatológico probable; estos pacientes deben ser detectados de manera oportuna por el riesgo de progresión a insuficiencia renal por rhabdomiólisis (10).

Las manifestaciones hemorrágicas no se correlacionan con recuentos plaquetarios y ocurren en la población pediátrica aún con recuentos normales, la transfusión de plaquetas está indicada en trombocitopenia grave (10). Los perfiles de coagulación se alteran en cerca del 5,1% de los pacientes, lo que sugiere que factores diferentes a la trombocitopenia como disfunción plaquetaria, coagulopatía de consumo y disfunción endotelial, podrían ser los responsables del mecanismo fisiopatológico del sangrado (40), que empeora con el aumento de la severidad de la enfermedad acompañada de trastornos de la coagulación y fibrinólisis, produciéndose coagulación intravascular diseminada en etapas avanzadas de la enfermedad. Sin embargo, no existe una estimación de la asociación entre las alteraciones hemostáticas y el resultado clínico (40).

CAPÍTULO 2

MIOCARDITIS

En el DENV grave la función miocárdica y las propiedades de deformación del ventrículo izquierdo no se han informado de forma exhaustiva (41), aunque se describe que el paciente con DENV tiene parámetros de deformación significativamente más bajos en las fibras miocárdicas longitudinales, dichas fibras han demostrado ser particularmente vulnerables a la isquemia, lo que lleva a una disminución dominante en la fracción de acortamiento, y una reducción significativa de la tensión circunferencial que es evidente sólo en la región subepicárdica en diferentes fases de la enfermedad.

Este fenómeno puede ser útil para explicar el mecanismo de compensación producida por fibras circunferenciales y radiales, para mantener la función sistólica del ventrículo izquierdo (41); alteraciones compatibles con miocarditis (42). De forma escasa se presentan miocarditis fulminantes, pues son más comunes las relacionadas con el deterioro funcional miocárdico dado por infartos o arritmias (1).

La miocarditis ha sido incluida en la definición de DENV grave adoptada en el 2009 por la OMS, y su verdadera incidencia sigue siendo desconocida debido a la falta de la detección en la mayoría de los países donde el DENV es endémico, resultando de la infección por un virus cardiotrópico seguido por la destrucción

inflamatoria del miocardio que puede extenderse al pericardio y endocardio (43).

2.1 Presentación Clínica. Como entidad la caracterización de la miocarditis tiene presentaciones clínicas y etiologías diversas, la consecuente miocardiopatía que pudiera ocurrir es causada por agentes infecciosos y no infecciosos (43), e incluso medicamentos cardiotóxicos.

En los hallazgos clínicos se encuentran ciertos grados de disfunción cardiaca desde leves efectos subclínicos hasta arritmias, insuficiencia cardiaca, enfermedad devastadora con choque cardiogénico y muerte súbita(44). Con base en el compromiso cardiaco, la miocarditis se puede clasificar en tres categorías clínicas: aguda, fulminante y crónica. Donde los casos subclínicos más leves pueden tener resolución espontánea y pasar desapercibidos, caso contrario en la enfermedad fulminante que produce en los pacientes choque cardiogénico y los casos crónicos pueden progresar a miocardiopatía dilatada (44). Clínicamente puede existir dolor torácico, arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca aguda o crónica durante el curso de la enfermedad (45), con daño miocárdico leve o severo y manifestaciones diversas como bradicardia, taquicardia, derrame pericárdico o disfunción diastólica. Otros hallazgos reportados son los trastornos de la conducción auriculoventricular, arritmias supraventriculares, miocarditis, fracciones de eyección (FEVI) de menos del 50% e hipocinesia ventricular difusa (46). Aunque hay algunos informes de miocarditis como complicación, la correlación directa ha sido poco investigada (47), y el diagnóstico basado en la presentación clínica por sí sola no parece posible (45).

2.2 Diagnóstico

2.2.1 Biomarcadores y serología. La presentación de la miocarditis varía desde una leve elevación de biomarcadores sin alteración estructural hasta complicaciones que pueden ser subdiagnosticadas contribuyendo a la mortalidad de la infección por DENV. La elevación de biomarcadores es significativa en los

pacientes con DENV, especialmente los marcadores de daño miocárdico que están presentes en cerca del 25% de los pacientes como la mioglobina, creatinina quinasa fracción MB (CK-MB) y troponina T (47). Aunque estos biomarcadores carecen de especificidad pueden ayudar a confirmar el diagnóstico de miocarditis (48), en los pacientes con miocarditis aguda las concentraciones séricas de troponina I y T son elevadas con más frecuencia que la CK-MB (49), demostrando mayor valor pronóstico comparados con los de menor especificidad (45). En estos últimos tenemos además de la mioglobina, la CK-MB, el fragmento N terminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) y los ácidos grasos de unión a proteínas de tipo cardíaco (h-FABP), predominando la elevación de las dos primeras sin ser biomarcadores específicos de lesión miocárdica (47). En otros estudios se observó elevación de la troponina I en el 7% y del NT-proBNP en el 10% de los pacientes, demostrando mayor actividad inflamatoria con elevación del conteo leucocitario y niveles de proteína C reactiva. Dado que en las últimas cuatro décadas la infección viral ha sido reconocida como la etiología más común, usando de tecnología de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y técnicas de hibridación in situ, el ARN y el ADN viral se han identificado en el miocardio de pacientes afectados (43), con una carga viral más baja a pesar de la actividad inflamatoria lo que sugiere que no hay asociación directa entre la carga viral y la lesión cardíaca. Es posible que la actividad inflamatoria secundaria tenga un papel fundamental en la fisiopatología de la enfermedad cardíaca, y la lesión miocárdica se presente como un evento mediado por la respuesta inmune con depresión de la función miocárdica informada en las formas graves del DENV (47), demostrando infección directa en las células musculares con evidencia de que el DENV infecta y altera el almacenamiento de calcio en las células del músculo esquelético in vitro, apoyando la hipótesis que la disfunción del músculo cardíaco y esquelético está asociada directamente al DENV (46).

2.2.2 Electrocardiograma (ECG). Ampliamente utilizado como una herramienta de detección a pesar de su baja sensibilidad (45), con hallazgos en pacientes con

miocarditis que varían desde cambios no específicos en la onda T y el segmento ST, hasta elevación del segmento ST imitando un infarto agudo de miocardio (48), retrasos en la conducción auricular o ventricular y arritmias ventriculares pueden ocurrir en pacientes con cardiopatía inflamatoria (45), en ocasiones bloqueos auriculoventriculares o de rama como se muestra en la figura 2.1 (50). La presencia de ondas Q o un nuevo bloqueo de rama izquierda se asocia con mayores tasas de mortalidad o necesidad de trasplante de corazón (51), una duración prolongada del QRS tiene papel pronóstico como predictor independiente de muerte o trasplante cardíaco en pacientes con sospecha de miocarditis sin insuficiencia cardíaca previa, y la prolongación del intervalo QTc con un eje anormal y latidos ectópicos ventriculares, asociados a resultados clínicos desfavorables pero no parecen ser predictores independientes. El hallazgo de signos de isquemia no parecen tener algún valor pronóstico (52), por lo tanto el ECG representa una herramienta fácilmente disponible para la estratificación del riesgo en pacientes con sospecha miocarditis (45).

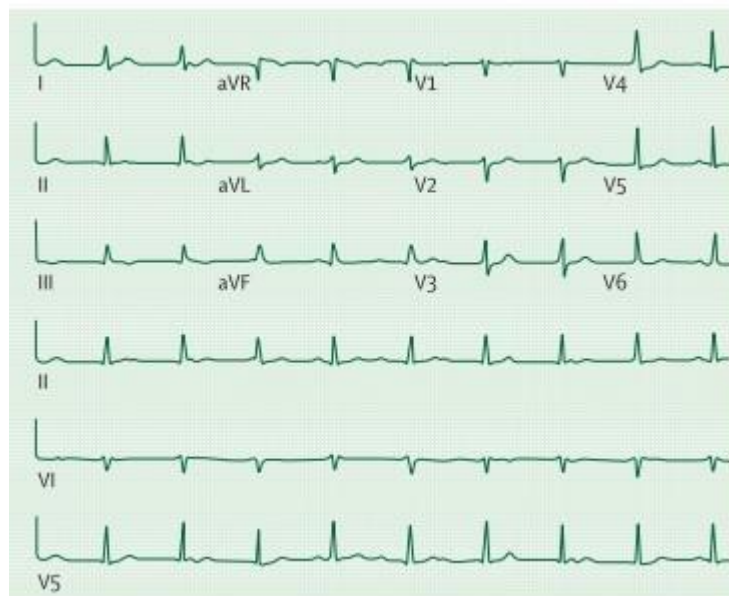


Figura 2.1: ECG con bloqueo AV completo,(50).

2.2.3 Ecocardiograma. Aunque no hay características ecocardiográficas específicas de miocarditis, la ecocardiografía permite la evaluación de los tamaños de las cámaras cardíacas y del espesor de pared, así como la función sistólica y diastólica en estos pacientes (45), en los que se debe realizar la evaluación de la función cardíaca, identificando la presencia de cualquier anomalía en la dinámica del movimiento de la pared y la insuficiencia valvular. En la mayoría de los casos de miocarditis el ecocardiograma es anormal, con hallazgos variables como disfunción ventricular izquierda o biventricular con dilatación y alteraciones de la movilidad, otros como la regurgitación mitral y de la válvula tricúspide con crecimiento auricular, son hallazgos que pueden ayudar a distinguir entre la miocarditis aguda y fulminante, con mejor pronóstico a largo plazo en esta última. El ventrículo izquierdo de un paciente con miocarditis de inicio agudo sin dilatación significativa, se caracteriza por la disminución en la movilidad de la pared y en la fracción de acortamiento o de eyección, contrario al paciente de miocarditis crónica o miocardiopatía dilatada, que tendrá un ventrículo izquierdo dilatado con algún grado de regurgitación mitral por la dilatación del anillo valvular (44). En la evaluación de una serie de 17 pacientes se encontró una FEVI <40% e hipocinesia global en 7 y 12 casos respectivamente, con seguimiento ecocardiográfico tres semanas después observando que todas las alteraciones resolvieron (53). En nuestro medio un estudio reporta que de 102 niños diagnosticados con DENV hemorrágico, 10 pacientes presentaron miocarditis aguda requiriendo el uso de fármacos inotrópicos para mejorar la insuficiencia cardíaca (54). Otros reportes incluyen el desarrollo de síntomas concordantes con insuficiencia cardíaca aguda en 4 pacientes de una serie de 81, con disminución de la FEVI y alteración del movimiento de la pared miocárdica en 3 pacientes y desarrollo de choque en otros 3 con 2 muertes, en quienes se descartó una importante pérdida de plasma asociada a sangrado o hemoconcentración, con niveles de hemoglobina y de hematocrito normal, por lo que se considera la etiología del choque a la afectación cardíaca con choque cardiogénico secundario (47). El ecocardiograma es una de las herramientas más importantes para

descartar otras causas de falla cardíaca como la enfermedad cardíaca valvular u otras miocardiopatías con importancia en el pronóstico (45).

2.2.4 Resonancia magnética cardiovascular (RMC). Las imágenes por resonancia han evolucionado al tratarse de un método no invasivo con gran valor clínico para el diagnóstico de miocarditis, evidencian los cambios iniciales en el tejido miocárdico durante la primera fase de la inflamación donde son características las imágenes que se obtienen.

En T2 se evalúa la presencia de inflamación aguda del miocardio y en T1 se observa diferencia de intensidad en la señal, entre regiones miocárdicas enfermas y la región sana en los primeros minutos después de la administración de la infusión de gadolinio (Gd-DTPA), identificado como la acumulación de Gd-DTPA (45). Este método se conoce como el "Realce tardío de gadolinio" (RTG).

Sin embargo, estas imágenes no permiten diferenciar entre inflamación aguda y crónica, solo evidencia el miocardio dañado por lo tanto la interpretación de la etapa de la enfermedad depende en gran medida del contexto clínico.

Cada método utilizado en la obtención de RMC tiene ventajas y desventajas en el diagnóstico de miocarditis, la combinación de estos métodos es actualmente considerada como la herramienta no invasiva más apropiado de más alta sensibilidad y especificidad.

Las secuencias de realce tardío de Gd-DTPA como agente de contraste para identificar áreas de inflamación del miocardio sin las limitaciones de métodos invasivos, alcanzan una sensibilidad en la visualización de áreas de miocarditis del 100% y una especificidad del 90% (55). El utilizar la RMC para realizar biopsias guiadas mediante la identificación de áreas enfermas del miocardio, aumenta el rendimiento diagnóstico de ésta (44). Existen recomendaciones claras de expertos

para su uso con indicaciones y normas de protocolo en terminología diagnóstica, con los Criterios de Lake Louise (55), con un consenso reciente que incluye tres parámetros para evaluar, como lo muestra la figura 2.2:

1. La lesión tisular y el edema deben ser reflejados por una alta intensidad de señal en imágenes en T2.
2. Con el Gd-DTPA se refleja hiperemia, inflamación y fuga capilar en las secuencias de T1.
3. El realce tardío de Gd-DTPA subepicárdico es más típico de la miocarditis y el no encontrar este realce subendocárdico aislado está relacionado con isquemia (56).

La precisión diagnóstica de la RMC es del 78% aunque una inicial negativa, no descarta el proceso por lo que debe repetirse al cabo de 7 días (56). A pesar de esto las recomendaciones se basan en datos limitados y no todos los centros podrán aplicar el protocolo sugerido (55).

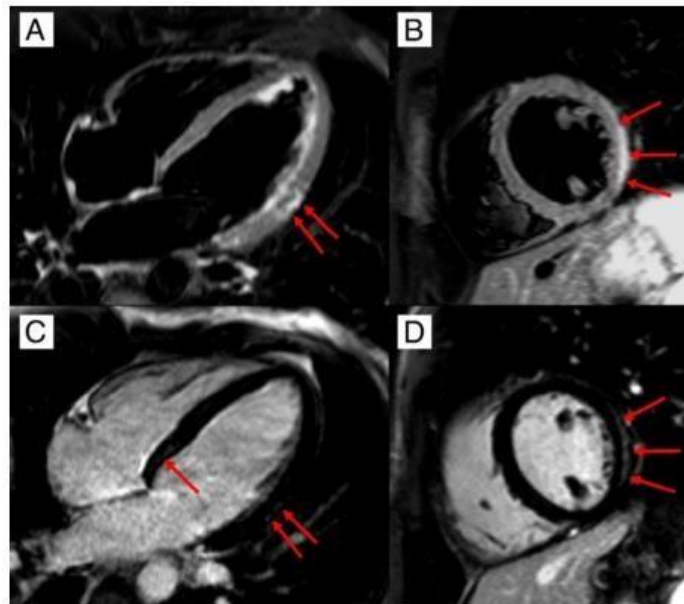


Figura 2.2: Hallazgos de RMC en un paciente con miocarditis, (45). (A) El eje largo y (B) el eje corto en T2, imágenes que demuestran edema miocárdico focal en el epicardio de la pared ventricular lateral izquierda (flechas rojas). (C) En el eje largo, las imágenes de realce tardío de Gd-DTPA en T1. (D) El eje corto con presencia de realce tardío típico de Gd-DTPA en el epicardio de la pared ventricular lateral izquierda y septal (flechas rojas).

2.2.5 Biopsia endomiocárdica. La biopsia endomiocárdica (BE) sigue siendo el patrón oro en el diagnóstico de miocarditis, según los criterios de Dallas la miocarditis aguda se define por la presencia de infiltrados linfocitarios y necrosis de miocitos, con una variante llamada miocarditis borderline que se caracteriza por proceso inflamatorio sin evidencia de necrosis (45). Estos criterios son un sistema de clasificación estandarizado utilizado para hacer el diagnóstico de miocarditis activa, basados en la presencia de infiltrados celulares y necrosis del miocito en muestras de patología. El diagnóstico basado en la biopsia se sabe que tiene una sensibilidad variable debido a que el progreso de la enfermedad es irregular y la variabilidad de los análisis de las muestras entre observadores (44). En los pacientes pediátricos sólo del 20% al 40% se logra la confirmación con BE (57), en la que se puede aislar patógenos mediante técnicas moleculares tales como, la amplificación del genoma viral mediante PCR y la hibridación in situ. Sin embargo, existen riesgos inherentes asociados a la BE, en especial riesgo de perforación o lesión de la válvula tricúspide que es mayor en los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, en la población pediátrica el diagnóstico de miocarditis generalmente se basa en el cuadro clínico con apoyo en pruebas no invasivas en lugar de la BE (58).

Dado que los criterios de Dallas están limitados por la alta variabilidad entre observadores, la inmunohistoquímica (IHC) está ganando más aceptación en el diagnóstico de miocarditis (45), con la identificación del tropismo tisular de DENV e hibridación in situ que se realiza sobre muestras de tejido y sangre de pacientes con infección confirmada serológica o virológicamente (9). El antígeno viral es detectado en el hígado, en células de Kupffer, el endotelio sinusoidal, en macrófagos y células linfoides en el bazo, en macrófagos y el endotelio vascular en el pulmón, en los túbulos renales, monocitos y linfocitos (59). En un estudio realizado en los tejidos de niños que murieron por la infección no se detectaron antígenos DENV en las células endoteliales (60), por el contrario, las muestras de

tejido de cuatro casos fatales en Brasil mostraron replicación del DENV-3 en las células mencionadas además en los hepatocitos, neumocitos tipo II, fibras cardíacas y células endoteliales (9).

En el corazón se evidencian áreas focales con infiltrados de células mononucleares y se observa algún grado de degeneración de las fibras cardíacas con ausencia de su núcleo y la pérdida de estrías, como resultado de un edema intersticial compatible con miocarditis(61). Estos hallazgos sugieren que la infección directa del virus en las fibras cardíacas puede ser responsable al menos en parte de la disfunción. Además del efecto citotóxico directo del virus en las fibras cardíacas, la exacerbación de la respuesta inmune del huésped conduce a una mayor expresión de citoquinas que pueden contribuir a los daños tisulares observados. Las lesiones también parecen implicar apoptosis con la presencia de núcleos picnóticos en los miocitos y la pérdida de la integridad mitocondrial (61), en la literatura las autopsias de 5 pacientes que murieron a causa de complicaciones por DENV, mostraron evidencia histopatológica de miocarditis dados por edema intersticial, infiltración de células inflamatorias, necrosis e infarto de fibras miocárdicas, con un caso asociado a pericarditis (62).

Una intensa infección de células mononucleares es observada en IHC (47), lo que confirma la liberación de mediadores inflamatorios como principal mecanismo de daño miocárdico en la infección por DENV (48), asociado a la acción directa del virus en la célula cardíaca (63). Serotipos como el DENV 1 se describen como infectante en miotúbulos sin destrucción de la célula miocárdica, sin correlaciones específicas de otros serotipos. (46) De acuerdo con la OMS la miocarditis es diagnosticada con la detección IHC de infiltración mononuclear focal o difusa de más de 14 células, entre linfocitos T y macrófagos en un campo de gran aumento, además de mayor expresión de moléculas HLA de clase II (56), como se muestra en las figuras 2.3 y 2.4.

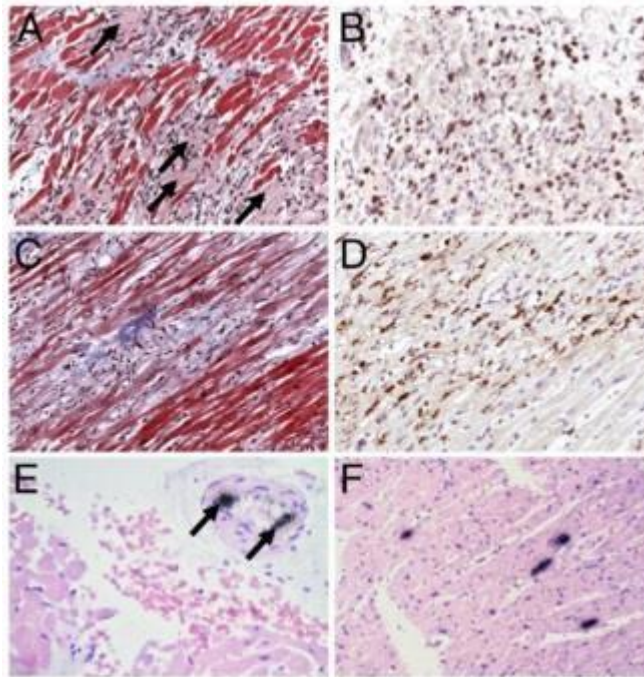


Figura 2.3: Hallazgos histopatológicos en pacientes con miocarditis aguda y crónica, (45). Miocarditis aguda: (A) Histología con numerosos miocitos necróticos (flechas). (B) IHC con infiltrados de células mononucleares, incluyendo células T CD3+. Miocarditis crónica: (C). Áreas de fibrosis (la tinción de azul) con macrófagos. (D) Células inflamatorias, macrófagos CD68+. (E) Hibridación in situ con ácido nucleico de PVB19 en las células endoteliales de una arteriola y (F) Ácido ribonucleico del enterovirus en miocitos.

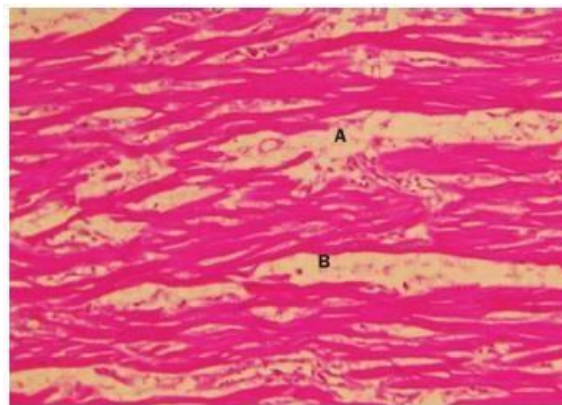


Figura 2.4: Tinción de Hematoxilina y Eosina de miocardio de un paciente que murió de dengue,(1). (A) Infiltración de células inflamatorias con necrosis de las fibras miocárdicas y (B) edema intersticial.

En la práctica actual la BE rara vez se utiliza para diagnosticar miocarditis debido a la inestabilidad hemodinámica de los pacientes y los riesgos inherentes al procedimiento. Sin embargo, cuando se realiza por cardiólogos intervencionistas expertos, la BE muestra una menor tasa de complicaciones cercanas al 1%, con recomendaciones de su realización clase I y nivel B, del Colegio Americano de Cardiología, la Asociación Americana del Corazón y la Sociedad Europea de Cardiología, en caso de:

1. Insuficiencia cardíaca de reciente aparición (2 meses) con ventrículo izquierdo normal o dilatado y compromiso hemodinámico.
2. Insuficiencia cardíaca de reciente aparición de 2 semanas a 3 meses de duración con dilatación del ventrículo izquierdo, arritmia ventricular o bloqueo auriculoventricular de alto grado.
3. Falta de respuesta al tratamiento después de 1 a 2 semanas (56).

2.3 Manejo y Pronóstico. El tratamiento de la miocarditis sigue siendo en gran medida de apoyo sintomático, desde el descubrimiento de que la terapia con inmunoglobulinas intravenosas (IVIG) puede mejorar la trombocitopenia inmune, su uso se ha extendido a varios desordenes autoinmunes y enfermedades inflamatorias. Las IVIG actúan como inmunomoduladores, pero sus mecanismos de acción no están claramente dilucidados, IVIG policlonales incluyen diversas fracciones de Inmunoglobulina G (IgG) humanas principalmente IgG1 e IgG2, donde su fragmento Fab está implicado en el reconocimiento del antígeno y un fragmento Fc, activo en la respuesta inmune innata. Diversas vías complejas mediadas por IGIV, tipo Fab dependientes, incluyen la muerte de células diana por anticuerpos dependientes de citotoxicidad, el bloqueo de la interacción célula-célula por los receptores de la superficie celular tales como CD95 y CD95L, la neutralización de citoquinas y de autoanticuerpos con la compactación de las anafilotoxinas C3a y C5a del complemento, asociado a los mecanismos Fc dependiente que permiten la saturación del receptor Fc neonatal (FcRn), líder en

la disminución de la vida media de autoanticuerpos, bloqueando así la iniciación de la inflamación en los tejidos con expansión de las células T reguladoras que modulan las células inmunes (dendríticas y B), mediante la activación o la inhibición de los receptores de las células FcγR y FcγR-III (56). Lo cual sugiere que el manejo inmunosupresor puede ser favorable en pacientes con miocarditis, especialmente los descritos de células gigantes y sarcoidosis (43). Un estudio aleatorizado llevado a cabo por McNamara et al. en 62 pacientes adultos compararon las IVIG versus placebo, no encontraron diferencia entre los dos grupos con respecto a la recuperación del miocardio, muerte o necesidad de trasplante (64). En contraste en un estudio no aleatorizado de Drucker et al. muestran una mayor recuperación de la función ventricular izquierda en la población pediátrica al recibir las IVIG, pero ningún impacto estadísticamente significativo en la supervivencia en comparación con una cohorte histórica de pacientes que no recibieron IVIG (65). A pesar de estas discrepancias las IVIG se administran ampliamente en la práctica actual en el manejo en la población pediátrica. Aunque la miocarditis aguda presenta múltiples desafíos en el diagnóstico y tratamiento, los avances en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que se han realizado en los últimos años, destacando el daño miocárdico viral directo asociado a procesos de autoinmunidad celular y humoral, han mejorado el rendimiento diagnóstico y pronóstico, con novedosas técnicas como la IHC, PCR y la RMC, que permiten guiar terapias dirigidas de tipo inmunomoduladora e inmunosupresora, demostrando ser eficaces en la cardiomiopatía inflamatoria crónica virus-negativas asociado a agentes antivirales en casos virus-positivo (56). A pesar de las altas tasas de recuperación, algunos pacientes afectados pueden progresar a cardiomiopatía crónica e incluso a la muerte. Se necesitan ensayos grandes aleatorizados y controlados para determinar su papel en el tratamiento de la cardiopatía inflamatoria (43), con la suma de factores como no contar con vacuna ni tratamiento antiviral eficaz disponible para el DENV (66).

CAPÍTULO 3

MATERIALES Y MÉTODOS

Después de la aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano de Neiva-Huila (HUHM), se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de todos los casos de pacientes pediátricos entre 0 y 13 años de edad, con diagnóstico clínico de DENV entre del 1 de enero del 2005 a julio de 2016. La definición de caso y el diagnóstico para DENV o DENV grave con compromiso de órgano están basadas en la clasificación revisada de la OMS del 2011. Todas las intervenciones clínicas y paraclínicas adicionales pertinentes eran realizadas de acuerdo al curso clínico de la enfermedad en cada paciente.

Los datos fueron recolectados mediante la historia clínica diligenciada al ingreso ya sea a urgencias o en la unidad de infectología y se realizaron entrevistas al responsable del paciente. El paciente fue evaluado inicialmente por médicos residentes del postgrado de pediatría y posteriormente por médicos especialistas en pediatría dando seguimiento a estos de forma clínica y con pruebas de laboratorio hasta el momento del alta médica.

Las pruebas de laboratorio generales tales como hemograma completo, PCR, pruebas de función hepática y renal tomadas al ingreso hospitalario en todos los pacientes, fueron analizadas por la sección de laboratorios clínicos del HUHM. Al identificar choque u organopatía cardíaca se ingresaban a la base de datos

evaluando las características clínicas y paraclínicas de cada caso.

La confirmación clínica de miocarditis se estableció tras la evaluación clínica del paciente por parte de un cardiólogo pediatra, en base a la historia clínica, el examen físico y resultados de pruebas paraclínicas en ausencia de una biopsia endomiocárdica. Se realizaron pruebas diagnósticas previo consentimiento informado, niveles de creatinina fosfoquinasa total (CPK) y CK-MB (kit comercial de Bayer, Inc.) determinando una relación CPK-CKMB mayor o igual al 30% con Troponina I $> 0,01\text{ng/L}$ y ST2 $> 38\text{ng/L}$ (kit comercial de Asssay-BC-1065X, Controls-BC-1066X) como valores anormales por probable disfunción ventricular, con el fin de evaluar la función del corazón fueron sometidos a electrocardiograma y ecocardiograma bidimensional con doppler color considerando una FEVI $< 50\%$ como deprimida, en algunos casos se obtuvo el índice de rendimiento miocárdico (Índice Tei) para comparar el compromiso miocárdico. Cada valor clínico y paraclínico se evaluó como variable estadística en la recolección de los datos. El diagnóstico fue confirmado con la prueba de ELISA con NS1 y serología del DENV para los anticuerpos IgM e IgG (Kit Dengue early, PanBio). En un paciente que no sobrevivió se realizó examen histológico del miocardio con tinción de hematoxilina.

1. **Tipo de estudio:** Se realizó un estudio observacional de prevalencia, retrospectivo y semi-analítico.
2. **Codificación y Tabulación:** Los resultados recolectados para el estudio se tabularon y almacenaron en Microsoft Excel® 2016 y se utilizó un sistema numérico de codificación de las variables cualitativas para facilitar su análisis estadístico. Los datos fueron procesados en un programa estadístico electrónico computarizado, Stata versión 12, para su análisis descriptivo, bivariado y multivariado.
3. **Análisis estadístico:** Inicialmente se llevó a cabo el análisis univariado o

de la totalidad de las variables, estableciendo la ocurrencia de los eventos y la magnitud de los mismos a través de la distribución de frecuencias absolutas y relativas. Se calcularon también las medidas de tendencia central, variabilidad y posición de las variables cuantitativas de acuerdo para el caso; la normalidad fue evaluada por el test de shapiro wilks. Una interpretación conjunta de los resultados antes descritos consolidará el análisis descriptivo.

Se realizó un análisis bivariado con el objetivo de evidenciar la relación de las variables disponibles de acuerdo con los objetivos definidos para este estudio con contrastes o comparaciones de proporciones para las variables cualitativas mediante los test de chi cuadrado o exacto de Fisher, según el caso. Para las variables cuantitativas, se determinó inicialmente su patrón de distribución mediante métodos gráficos y el test de shapiro wilks, se calcularon medias y medianas con sus respectivas desviaciones estándar o rangos intercuartílicos y se realizaron pruebas de contraste de hipótesis para diferencia de medias como el t-Student o el Mann-Withney-Wilcoxon para diferencias de rangos y medianas. Un análisis multivariado mediante el modelamiento estadístico a través de modelos de regresión de Poisson para el cálculo de las RPs (razones de prevalencia), con selección de variables estadística y clínicamente significativas, estableciendo la independencia de los respectivos factores de riesgo o protectores. Además pruebas estadísticas adicionales para determinar la validez y el desempeño de los modelos estadísticos. Todas las pruebas estadísticas calculadas tuvieron un valor de significancia (p) inferior a 0,05. Finalmente todos los resultados fueron presentados mediante tablas y graficas según el caso respectivo.

CAPÍTULO 4

RESULTADOS

En los años comprendidos entre el 2005 y 2016 se presentaron en total 73 casos probables de miocarditis a causa de enfermedad por DENV, el año de mayor pico de presentación fue el 2015 con 23 casos y el 2009 con 13 casos, correspondiendo al 31,5% y 17,8% del total de casos respectivamente (Tabla 4.1, Figura 4.1).

VARIABLE	GENERAL (n=73)	
	(n)	(%)
2005	6	8.22
2006	5	6.85
2009	13	17.81
2010	5	6.85
2011	4	5.48
2012	2	2.74
2013	4	5.48
2014	7	9.59
2015	23	31.51
2016	4	5.48

Tabla 4.1: Análisis descriptivo de la distribución por años.

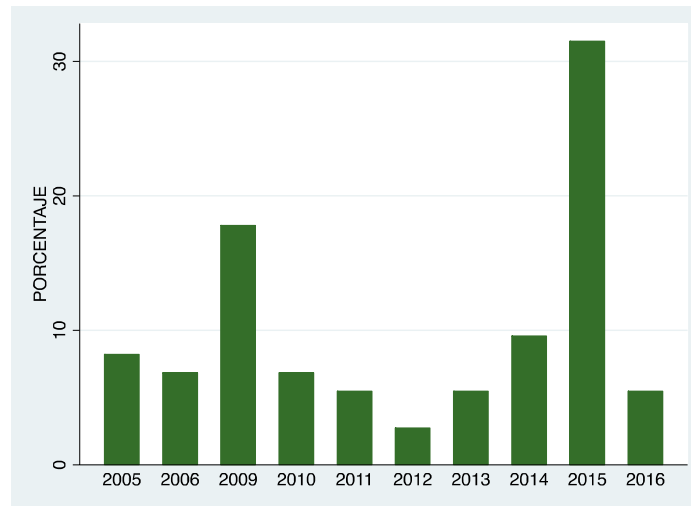


Figura 4.1: Distribución de casos por año.

4.1 Análisis descriptivo. Se documentó en la muestra una edad con una mediana (M) de 72 meses y un rango intercuartilico (RIC) de 17 a 108 meses (Figura 4.2) y la mayoría de los pacientes fueron del género masculino (Figura 4.3). El cuadro clínico de ingreso se caracterizó por una mediana de 4 días de fiebre, asociado a emesis, dolor abdominal, cefalea y sangrado en el 70%, 66%, 34% y 33% de los menores respectivamente (Figura 4.4); con manifestaciones hemorrágicas como epistaxis que fue el tipo de sangrado más frecuente (Figura 4.5). La mediana del peso fue de 21 Kg y de la presión arterial media (PAM) de 60mmHg, presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) dentro del percentil 50 en más de la mitad de la muestra. La saturación de oxígeno (SaO₂) y la fracción inspirada del mismo (FiO₂) presentaron una mediana de 97% y 21% respectivamente, con un índice de saturación sobre fracción inspirada mayor de 400 en más de la mitad de los pacientes (Figura 4.6). La mediana del llenado capilar fue de 3 segundos con un rango intercuartilico (RIC) de 2 a 3 segundos, se documentó hepatomegalia mayor de 3cm en al menos la mitad de los pacientes y cerca del 20% tenía ascitis y petequias en algo más del 40% de los menores. Tan solo cerca del 20% presento alguna alteración del estado de consciencia (Tabla 4.2).

VARIABLE	GENERAL (n=73)		
	(n/M)	(%/RIC)	
EDAD (MESES)†	72	17-108	
SEXO‡	MASCULINO	40	54.79
	FEMENINO	33	45.21
DÍAS DE FIEBRE†	4	4-5	
CEFALEA‡	25	34.25	
VOMITO‡	51	69.86	
DIARREA‡	15	20.55	
DOLOR ABDOMINAL‡	48	65.75	
MIALGIAS‡	20	27.4	
D. RESPIRATORIA‡	13	17.81	
SANGRADO‡	24	32.88	
DONDE‡	EPISTAXIS	13	17.81
	GI	9	12.33
	TEGUMENTARIO	2	2.74
PESO†	21	14-30	
PAS†	99	90-108	
PAD†	60	51-71	
PAM†	74	67-82	
PERCENTIL†	50	50-50	
PP†	35	30-43	
SAO2†	97	96-99	
FIO2 (%) †	21	21-21	
SAFI†	457	443-467	
LLENADO CAPILAR†	3	2-3	
TAMAÑO HEPÁTICO†	3	2-4	
ASCITIS‡	14	19.18	
PETEQUIAS‡	30	41.1	
CONCIENCIA‡	ALERTA	58	79.45
	SOMNOLIENTO	11	15.07
	IRRITABLE	4	5.48

† M (RIC), ‡ n (%), M: Mediana, RIC: Rango Intercuartílico. GI: Gastrointestinal, PAS: Presión arterial sistólica, PAD: Presión arterial diastólica, PAM: Presión arterial media, PP: Presión de pulso, SAO2: Saturación de oxígeno, FIO2: Fracción inspirada de oxígeno, SAFI: relación SAO2/FIO2.

Tabla 4.2: Análisis descriptivo de las variables clínicas.

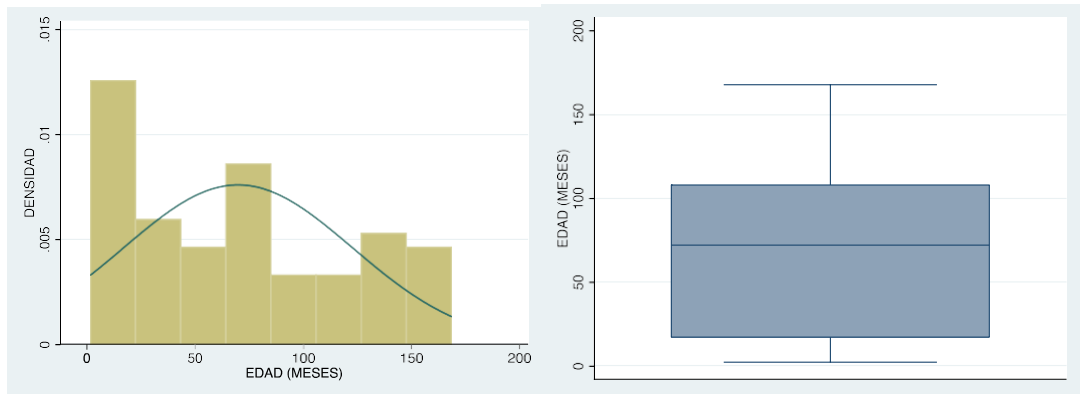


Figura 4.2: Histograma y Distribución de la edad.

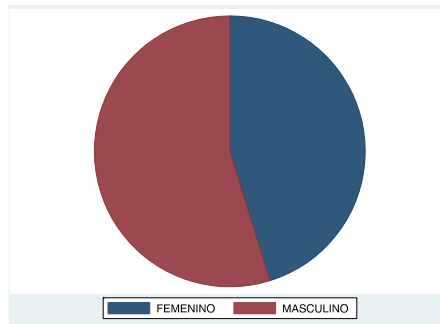


Figura 4.3: Distribución del Género.

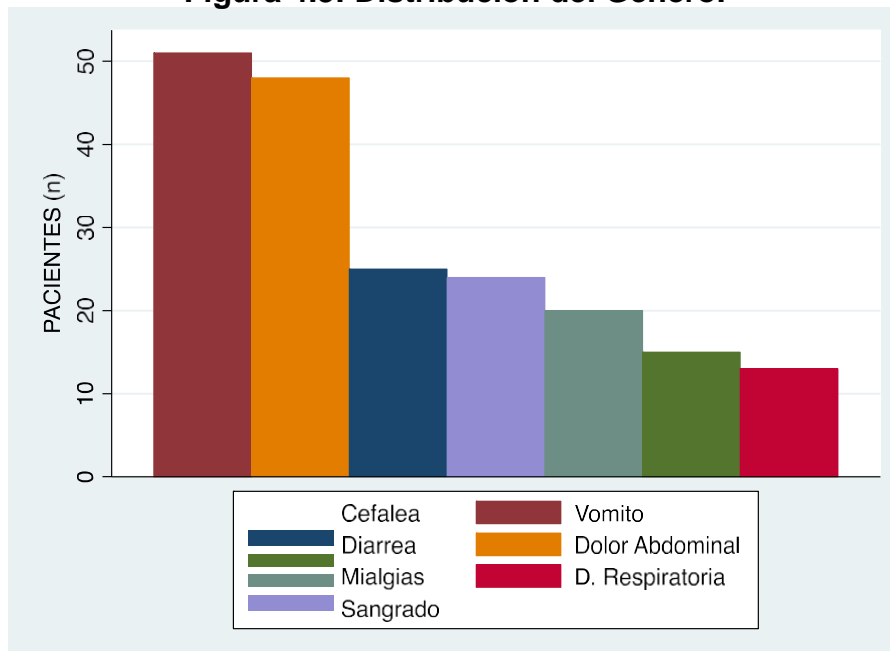


Figura 4.4: Frecuencia de signos y síntomas.

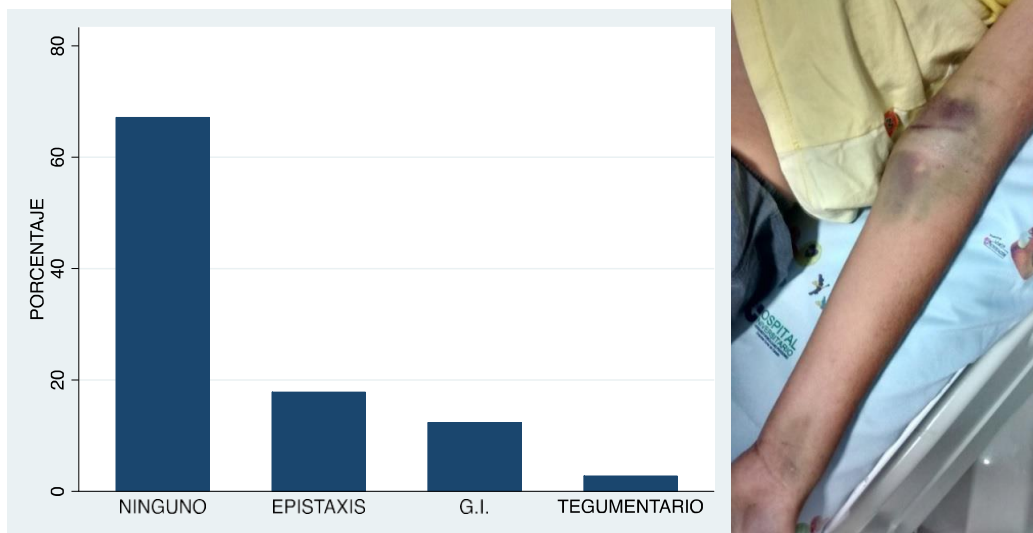


Figura 4.5: Distribución de la topografía del sangrado.

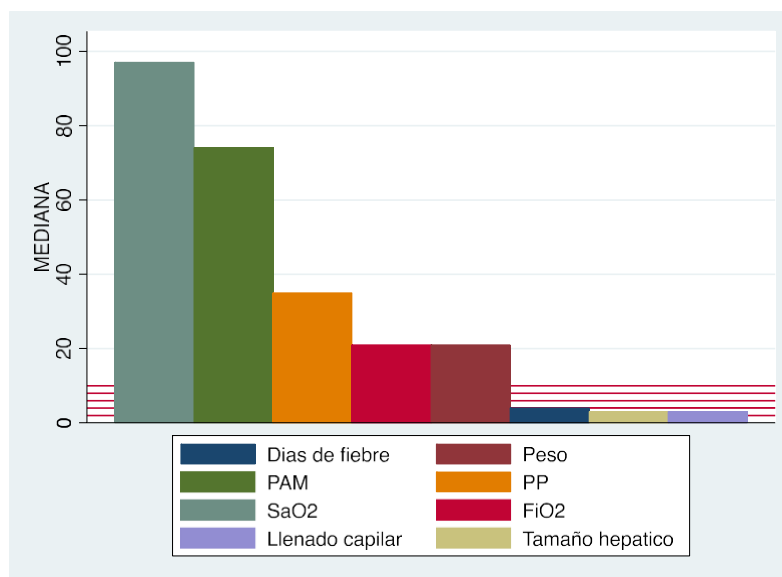


Figura 4.6: Mediana de variables clínicas.

Con respecto a las variables paraclínicas de laboratorio, se obtuvo una mediana de 39% para el hematocrito, 13,4 g/dl para la hemoglobina, 5800 cel/ml para los leucocitos y 37000 cel/ml plaquetas con un valor menor a 64000 en las tres cuartas partes de la muestra. Algo más de la cuarta parte presentaron un PT mayor de 15 segundos con un PTT mayor a 50 segundos (Figura 4.7). Las enzimas hepáticas presentaron una elevación casi generalizada; tan solo algo

menos de la cuarta parte presentaron glicemias inferiores a 80mg/dl, albumina menor de 2,3g/dl y creatinina sérica mayor de 0; 6mg/dl. Se encontraron medianas de 159u/L y 47u/L para las CPK y CPK-MB respectivamente, con una relación mediana de 33,11%. La mediana de Troponina I fue de 0,106ng/L y el 95%, 80% y 75% presentaron positividad para IgM, NS1 e IgG respectivamente. El biomarcador ST2 fue positivo en 35 pacientes correspondiendo al 92,11% del total de la muestra, con una mediana de 109ng/ml (RIC: 63,76-200,00) (Tabla 4.3).

VARIABLE	GENERAL (n=73)	
	(n/M)	(%/RIC)
HTO†	39.3	34-43.5
HB†	13.4	11.7-15
LEUCOCITOS†	5.8	3.8-8.8
PLAQUETAS†	37	25-64
PT†	15	12.7-16.9
PTT†	42	36.2-50
AST†	211	139-374
ALT†	108	59-185.9
GLICEMIA†	97.3	82-112.1
ALBUMINA†	2.8	2.3-3.4
CREATININA†	0.5	0.3-0.6
CPK†	159	76.1-508
CPK-MB†	47	29-75.6
RELACIÓN CPK/CPKMB†	33.11	7.18-60.47
TROPONINA I†	0.106	0.01-0.4
IgM Dengue‡	69	94.52
IgG Dengue‡	42	73.68
NS1‡	46	80.7
ST2†	109.41	63.76-200.00
ST2 Positivo‡	35	92.11

† M (RIC), ‡ n (%), M: Mediana.

Tabla 4.3: Análisis descriptivo de las variables paraclínicas.

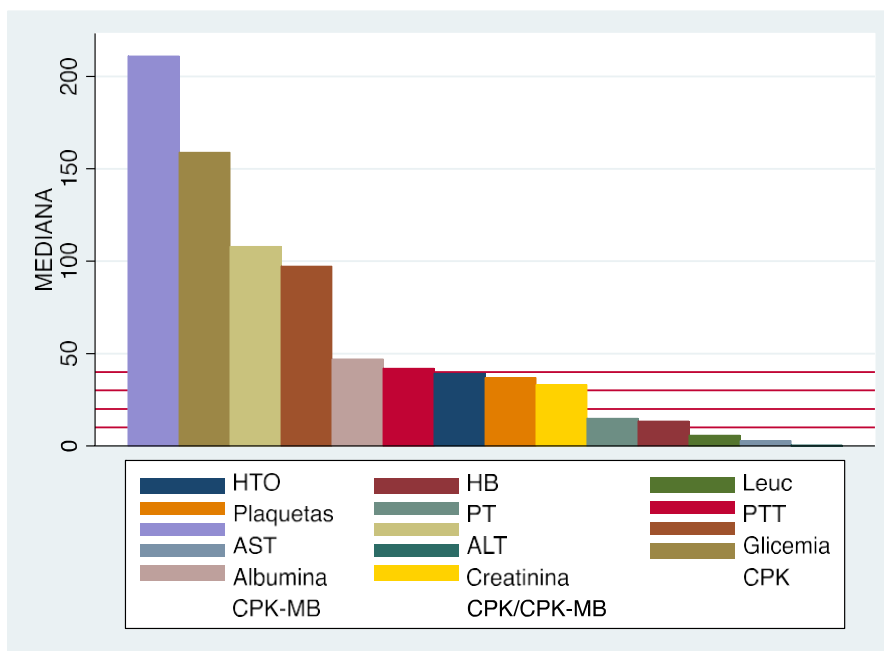


Figura 4.7: Mediana de variables paraclínicas.

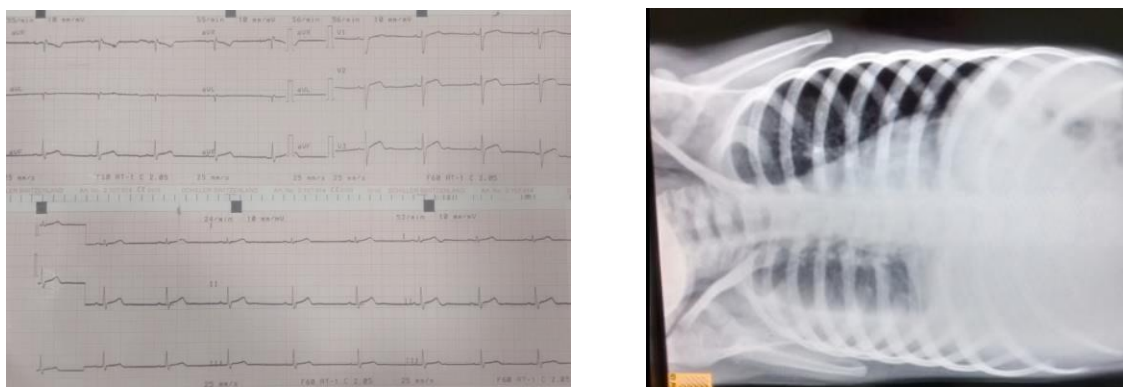


Figura 4.8: Hallazgos paraclínicos. Derecha, bradicardia sinusal e izquierda, derrame pleural.

En lo relacionado a las variables para la evaluación de la función cardiaca se observó que el 85% de los menores presentaron algún tipo de alteración en el electrocardiograma (EKG) como se muestra en la Figura 4.8, y el 95% en el Ecocardiograma; con una mediana de 61,5% y 33% para la FE y FA respectivamente (Figura 4.9). El 65% presento algún grado de disfunción ventricular izquierda (Figura 4.11) y el 40% de disfunción ventricular derecha, con una prolongación del índice TEI en el 74% de los pacientes; el 40% presento algún

grado de derrame pericárdico (Figura 4.10) y 80% derrame pleural (Figura 4.8). El uso de inotrópicos fue necesario en el 60% de los mismos y la tasa de mortalidad general fue del 8,22% (Figura 4.12), es decir, alrededor de 80 por cada 1000 pacientes diagnosticados con cardiomiopatía por dengue (Tabla 4.4).

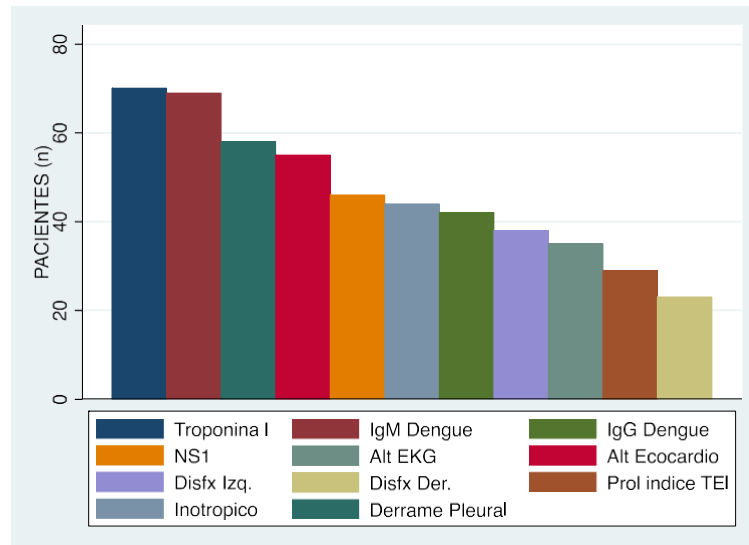


Figura 4.9: Frecuencia de variables paraclínicas.

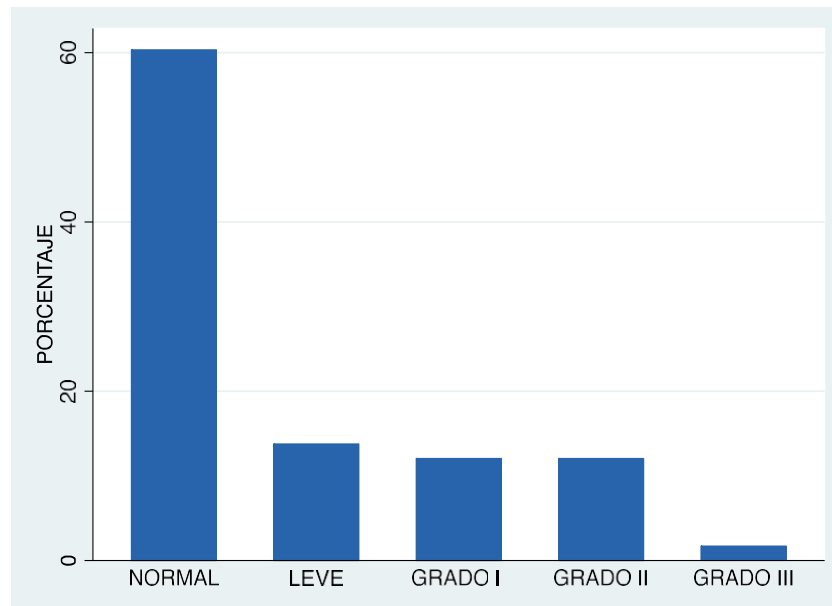


Figura 4.10: Distribución del derrame pericárdico. (Leve o despegamiento)

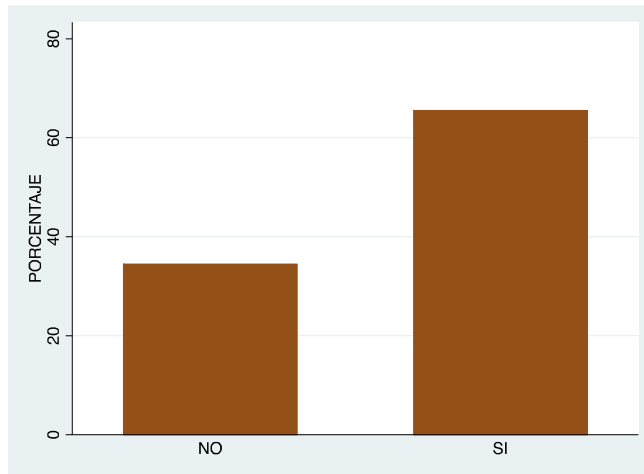


Figura 4.11: Distribución de la Disfunción Ventricular Izquierda.

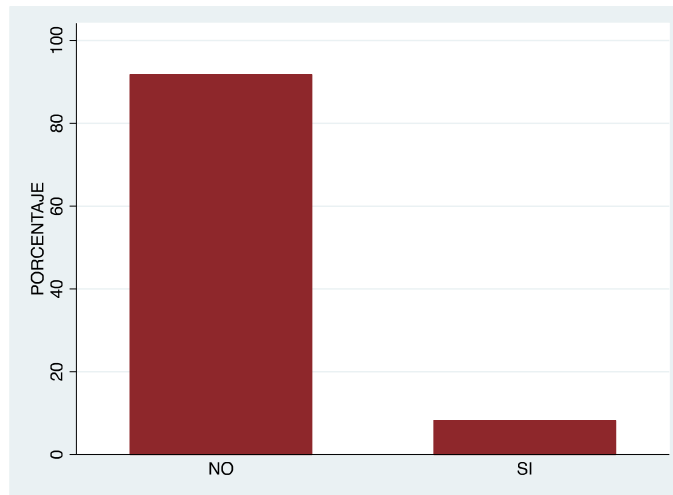


Figura 4.12: Distribución de mortalidad.

4.2. Análisis bivariado. Luego de la realización de las pruebas de contraste de hipótesis en busca de factores de riesgo para el desarrollo de disfunción ventricular izquierda en pacientes con cardiomiopatía por dengue, se identificaron las respectivas potenciales variables de asociación, interacción y/o confusión; dentro de las cuales encontramos diferencias estadísticamente significativas en el sangrado, la FiO₂ (Tabla 4.5) y los leucocitos (Tabla 4.6), así como también las alteraciones en el ecocardiograma, fracción de eyección, el uso de inotrópicos y otras de estas últimas (Tabla 4.7), explicadas más como consecuencia que como causa.

Una vez identificadas estas variables de importancia estadística, además de las ya conocidas con relevancia clínica, se procede a la realización de un análisis multivariado por modelamiento estadístico a través de la regresión de Poisson para establecer los reales factores de riesgo o protectores independientes.

VARIABLE	GENERAL (n=73)	
	(n/M)	(%/RIC)
ALT EKG‡	35	85.37
ALT ECOCARDIOGRAMA‡	55	94.83
FE%†	61.5	50-68
FA%†	33	26-37
DISFX IZQ. ‡	38	65.52
DISFX DER. ‡	23	39.66
ÍNDICE TEI‡	29	74.36
DERRAME PERICÁRDICO‡		
NO	35	60.34
DESPEGAMIENTO	8	13.79
GRADO I	7	12.07
GRADO III	7	12.07
GRADO III	1	1.72
DERRAME PLEURAL‡		
DERRAME %†	58	79.45
DERRAME %†	20	10-30
INOTRÓPICO‡	44	60.27
MORTALIDAD‡	6	8.22

† M (RIC), ‡ n (%), M: Mediana.

Tabla 4.4: Análisis descriptivo de las variables imagenológicas.

VARIABLE	NO DISFUNCION VI	DISFUNCION VI	p
	n= 20	n= 38	
EDAD (MESES) †	60 (8.5-102)	72 (24-120)	0.313
SEXO‡			
MASCULINO	8 (40.00)	24 (63.16)	0.092
DÍAS DE FIEBRE†	4 (3-5)	5 (4-5)	0.128
CEFALEA‡	7 (35.00)	12 (31.58)	0.792
VOMITO‡	13 (65.00)	29 (76.32)	0.359
DIARREA‡	4 (20.00)	9 (23.68)	0.749
DOLOR ABDOMINAL‡	12 (60.00)	26 (68.42)	0.521
MIALGIAS‡	4 (20.00)	11 (28.95)	0.460
D. RESPIRATORIA‡	2 (10.00)	7 (18.42)	0.400
SANGRADO‡	4 (20.00)	18 (47.37)	0.041
EPISTAXIS	3 (15.00)	10 (26.32)	
GI	1 (5.00)	7 (18.42)	0.206
TEGUMENTARIO	0 (0.0)	1 (2.63)	
PESO†	21 (14-27)	21 (14-34)	0.497
PAS†	97 (89-105)	100 (91-116)	0.199
PAD†	59.5 (50-66)	62 (58-73)	0.187
PAM†	73 (63-77)	76 (70-85)	0.188
PERCENTIL†	50 (28-50)	50 (50-95)	0.180
PP†	31.5 (28.5-40.5)	35 (30-44)	0.446
SAO2†	98 (95-99)	97 (96-99)	0.947
FIO2 %†	21 (21-21)	21 (21-35)	0.026
SAFI†	465 (450-471)	460 (283-467)	0.108
LLENADO CAPILAR†	2 (2-3)	2 (2-3)	0.656
TAMAÑO HEPÁTICO†	4 (1-4)	3 (1-4)	0.352
ASCITIS‡	1 (5.00)	7 (18.42)	0.159
PETEQUIAS‡	9 (45.00)	15 (39.47)	0.685
ESTADO DE CONCIENCIA‡			
ALERTA	18 (90.00)	32(84.21)	
SOMNOLIENTO	0 (0.0)	5 (13.16)	0.131
IRRITABLE	2 (10.00)	1 (2.63)	

M (RIC), ‡ n (%), M: Mediana.

Tabla 4.5: Análisis bivariado de las variables clínicas

VARIABLE	NO DISFUNCIÓN VI	DISFUNCIÓN VI	<i>p</i>
	n= 20	n= 38	
HTO†	40 (35.6-43)	39.2 (34-44.9)	0.922
HB†	13.8 (12.2-14.9)	13.2 (11.4-15.1)	0.641
LEUCOCITOS†	6.5 (5.4-9.2)	4.5 (3.3-6.7)	0.019
PLAQUETAS†	32.5 (25-57.5)	54 (34-66)	0.188
PT†	13.6 (11.7-15.2)	14.7 (12.4-16)	0.116
PTT†	37.7 (33.3-45)	42.4 (37-54.2)	0.081
AST†	252 (168.4-407.1)	189.5 (121.2-311)	0.252
ALT†	145.6 (70.1-220.6)	88.6 (56-146)	0.159
GLICEMIA†	104.5 (86.5-124.6)	91.5 (80-112.1)	0.169
ALBUMINA†	3.1 (2.7-3.7)	2.7 (2.3-3.5)	0.083
CREATININA†	0.5 (0.3-0.5)	0.5 (0.3-0.6)	0.803
CPK†	108.2 (75.1-66-7)	148.2 (80-423)	0.589
CPK-MB†	45.6 (33.4-68)	48 (29.8-75.6)	0.967
RELACIÓN CPK/CPKMB†	34.8 (17.5-56.7)	32.9 (8.8-62.3)	0.683
TROPONINA I†	0.09 (0.015-0.28)	0.21 (0.013-0.4)	0.380
IgM Dengue‡	19 (95.00)	35 (92.11)	0.679
IgG Dengue‡	13 (65.00)	21 (75.00)	0.452
NS1‡	17 (85.00)	21 (75.00)	0.400
ST2	84.81 (63.39-131.72)	110.83 (55.94-361-62)	0.414
ST2 Positivo	12 (100.00)	17 (85.00)	0.274

† M (RIC), ‡ n (%), M: Mediana.

Tabla 4.6: Análisis bivariado de las variables paraclínicas.

VARIABLE	NO DISFUNCIÓN VI	DISFUNCIÓN VI	<i>p</i>
	n= 20	n= 38	
ALT EKG‡	7 (77.78)	25 (89.29)	0.380
ALT ECOCARDIOGRAMA‡	17 (85.00)	38 (100)	0.014
FE%†	69 (66-75)	55 (46-65)	0.000
FA%†	37.5 (34-43.5)	29.5 (21-35)	0.000
DISFX IZQ. ‡	0 (0.0)	38 (100)	0.000
DISFX DER. ‡	12 (60.00)	100 (29.95)	0.022
ÍNDICE TEI‡	13 (65.00)	16 (84.21)	0.170
DERRAME PERICÁRDICO‡			
NO	12 (60.00)	23 (60.53)	
DESPEGAMIENTO	4 (20.00)	4 (10.53)	
GRADO I	3 (15.00)	4 (10.53)	0.581
GRADO III	1 (5.00)	6 (15.79)	
GRADO III	0 (0.0)	1 (2.63)	
DERRAME PLEURAL‡	18 (90.00)	30 (78.95)	0.290
% DERRAME†	20 (10-26.5)	20 (6-30)	0.805
INOTRÓPICO‡	7 (35.00)	28 (73.68)	0.004
MORTALIDAD‡	0 (0.0)	1 (2.63)	0.464

† M (RIC), ‡ n (%), M: Mediana.

Tabla 4.7: Análisis bivariado de las variables imagenológicas.

4.3. Análisis de correlación. Se realizaron análisis de correlación mediante métodos gráficos y numéricos como el coeficiente de Spearman, descartando una correlación entre los niveles de ST2, Troponina I y la FE del ventrículo izquierdo, es decir, estas variables cuantitativas no se relacionan entre si y cada una interviene de manera independiente; como se muestra en la Tabla 4.8 y en las Figuras 4.13 a 4.15.

	ST2	Troponina I	FE
ST2	NA	0.224*	-0.2263*
Troponina I	0.224*	NA	-0.2586*
FE	-0.2263*	-0.2586*	NA

* NO significancia estadística ($p > 0.05$), NA: No Asociación

Tabla 4.8: Análisis de correlación.

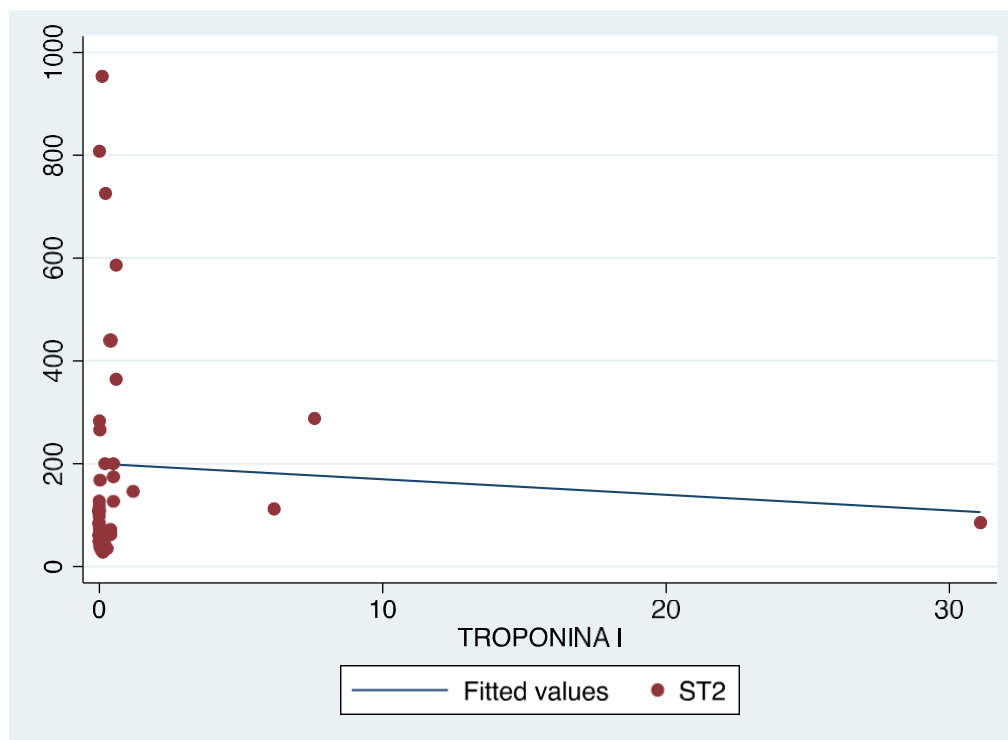


Figura 4.13: Correlación entre niveles de ST2 y Troponina.

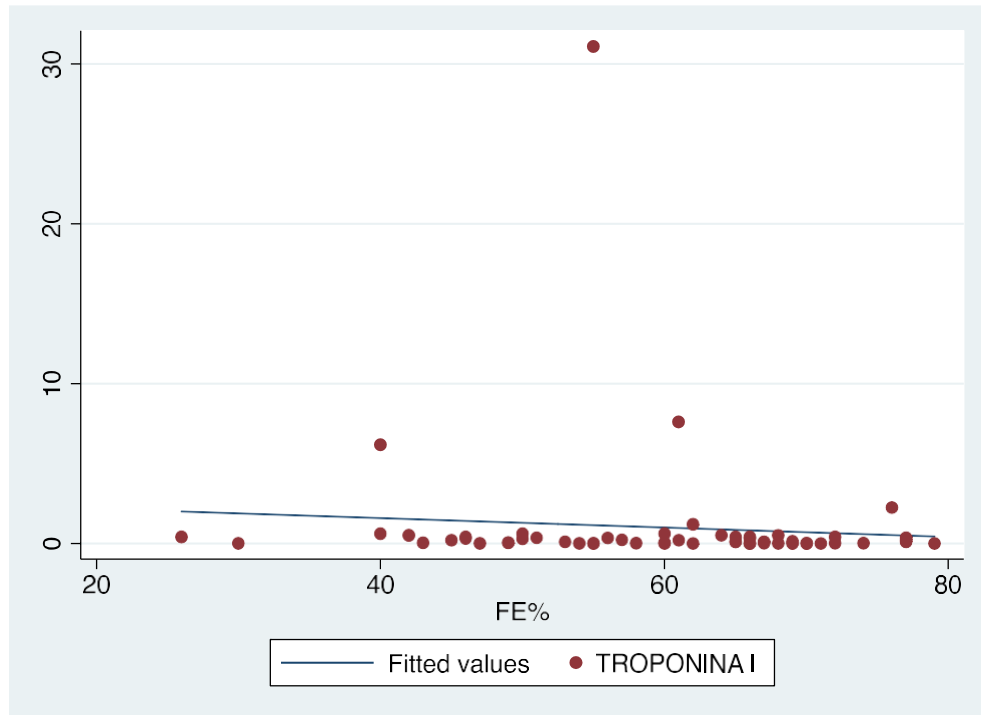


Figura 4.14: Correlación entre niveles de Troponina I y Fracción de eyección

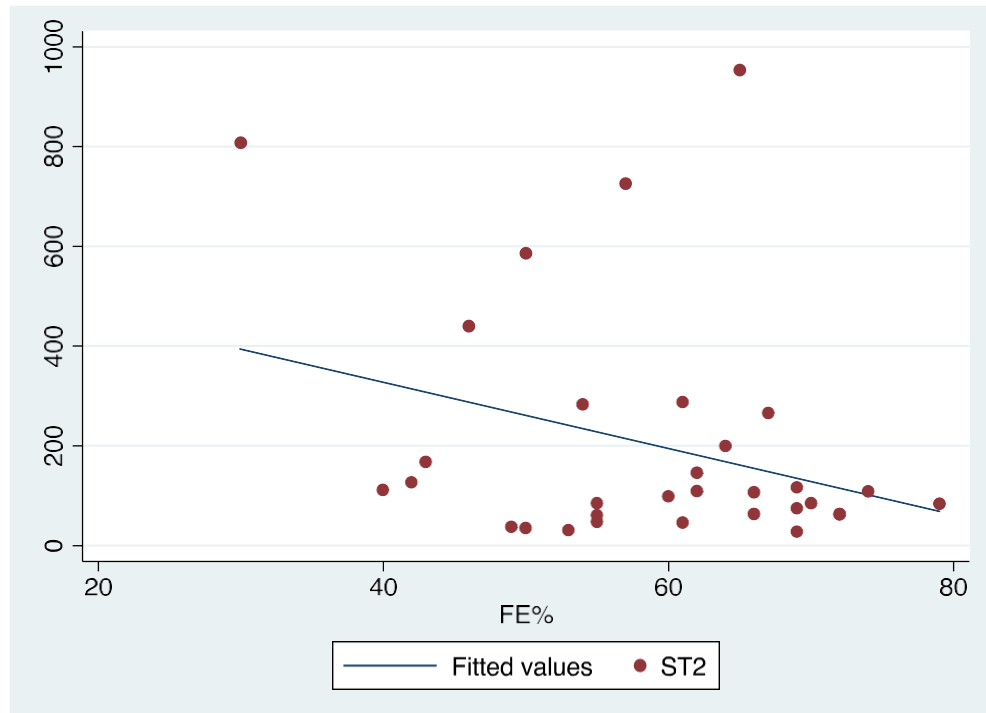


Figura 4.15: Correlación entre niveles de ST2 y Fracción de eyección.

4.4. Análisis multivariado. En el estudio estadístico inicial del total de los 73 casos probables de miocarditis, se identificaron como factores de riesgo independientes para el desarrollo de disfunción ventricular izquierda, el género masculino, la presencia de sangrado al ingreso, la prolongación del PT y leucopenia asociado a la necesidad de FiO2 mayores de 21%. La edad y el conteo plaquetario no se relacionan directamente con el desarrollo de este evento, Tabla 4.9.

En el análisis multivariado con biomarcadores como el ST2 medido en 38 muestras obtenidas de la población total estudiada, se logró documentar que la prolongación del índice de TEI, el requerimiento de inotrópico, el sexo masculino, la positividad del marcador ST2, el grado de derrame pericárdico y la prolongación de PT; se comportan como factores de riesgo independientes para el desarrollo de disfunción ventricular izquierda en pacientes con miocardiopatía por DENV.

Por otro lado, el conteo de leucocitos y la fracción de eyección se comportan como factores protectores para el desarrollo de la misma en dicho grupo de pacientes, Tabla 4.10.

El resto de variables no se asoció de ninguna manera con el desenlace estudiado, por lo que pudiesen comportarse como variables de interacción o confusión.

VARIABLE	RP	IC	p^*
Sexo	1.526 (1.051 - 2.218)		0.027
Sangrado	1.447 (1.037 - 2.019)		0.030
Ascitis	1.354 (1.025 - 1.790)		0.033
PT	1.036 (1.002 - 1.072)		0.039
FIO2	1.007 (1.002 - 1.011)		0.006
Edad	1.001 (0.998 - 1.004)		0.488
Plaquetas ($\times 10^3$)	1.000 (0.993 - 1.007)		0.973
Leucocitos ($\times 10^3$)	0.952 (0.906 - 0.99)		0.046

* Significancia estadística $p < 0.05$, RP: Razón de prevalencia, IC: intervalo de confianza.

Tabla 4.9: Análisis multivariado de factores de riesgo para disfunción ventricular izquierda. Regresión de Poisson.

VARIABLE	RP	IC	p^*
Índice TEI	15.29 (11.80 - 19.79)		0.000
Inotrópico	4.14 (2.42 - 7.05)		0.000
Sexo	2.94 (1.76 - 4.93)		0.000
ST2 Positivo	1.65 (1.26 - 9.65)		0.000
Derrame Pericárdico	1.34 (1.14 - 1.58)		0.000
PT	1.07 (1.03 - 1.11)		0.000
Leucocitos (1000 cel/ml)	0.77 (0.70 - 0.85)		0.000
FE (10%)	0.56 (0.42 - 0.73)		0.000

* Significancia estadística $p < 0.05$, RP: Razón de prevalencia, IC: intervalo de confianza.

Tabla 4.10: Análisis multivariado de factores de riesgo para disfunción ventricular izquierda. Regresión de Poisson.

CAPÍTULO 5

DISCUSIÓN

Los factores responsables del resurgimiento del DENV en los últimos cincuenta años como un problema de salud pública son complejos y se encuentran estrechamente asociados a cambios socio-demográficos, al aumento de la población de mosquitos en áreas urbanas tropicales y la ausencia de un control efectivo del mosquito en donde el DENV es endémico (67).

El manejo de la enfermedad incluye la sospecha diagnóstica con la clasificación correcta de cada paciente, identificando la etapa en curso y el grado de compromiso diferenciando las manifestaciones graves y el choque que conllevan a desenlaces fatales. Cada una con características patognomónicas de la vasculopatía asociada al DENV grave como el incremento de la permeabilidad vascular que provoca un síndrome de fuga capilar transitoria con descompensación cardiovascular cuando la pérdida de plasma excede la capacidad de regulación (24), con mecanismos insuficientes de compensación para mantener el volumen plasmático dentro del sistema vascular (68). En varios estudios se ha demostrado un mayor riesgo de fuga vascular y choque en niños relacionando la permeabilidad vascular y la gravedad del choque con edades tempranas (69).

Las manifestaciones del DENV que afectan el miocardio se han informado como raras complicaciones con clínica variable (11), en pacientes completamente

asintomáticos o con sintomatología leve hasta daño miocárdico severo con disfunción ventricular, hipocinesia global y choque cardiogénico (63) probablemente debido al hecho de que se trata de una enfermedad cuyo espectro puede ir desde fiebre, manifestaciones con daño de órgano o hemorrágicas hasta el choque. La infección por DENV es capaz de involucrar múltiples sistemas y órganos simultáneamente con manifestaciones cardíacas como la miocarditis (70). Definida como la asociación entre el DENV con alteraciones del ritmo cardiaco como por ejemplo la taquicardia paroxística supraventricular, la bradicardia sinusal, el bloqueo cardíaco de primer grado, el tipo Mobitz I, el bloqueo cardíaco de segundo grado (Wenckebach), extrasístoles ventriculares y fibrilación auricular además de derrame en niños (10). En este estudio se encontraron importantes alteraciones del ritmo cardiaco en al menos el 85% de los casos, con requerimiento del uso de inotrópicos y respuesta favorable, menos del 50% presento algún grado de derrame pericárdico, con una tasa de mortalidad menor al 10%. En una serie de casos de mortalidad regional, se describe a la miocarditis como la principal causa de muerte en niños con dengue grave, como una manifestación grave y de mal pronóstico (54).

El efecto de la miocarditis no se limita al funcionamiento mecánico del corazón altera también su conducción eléctrica que predispone a arritmias por medio de tres mecanismos descritos (70). En primer lugar, se encuentran los procesos inflamatorios de los miocitos y el intersticio que pueden conducir a alteraciones en el potencial de membrana; seguido por los cambios en los parámetros de la dinámica ventricular como aumento de la tensión de la pared y el consumo de oxígeno del miocardio también aumentan el potencial de arritmias y el tercer mecanismo está dado por la fibrosis y atrofia secundaria de la célula miocárdica que favorece el desarrollo de marcapasos ectópico. Es probable que los dos primeros mecanismos jueguen un papel predominante en arritmias asociadas a la miocarditis del DENV con presentaciones agudas y reversibles de amplia presentación clínica y dificultades en el diagnóstico que producen un subregistro

en la incidencia con diferentes cuadros desde pacientes asintomáticos con hallazgos únicos en biomarcadores o cambios en el ECG, a una clínica más severa con signos y síntomas claros como disnea repentina y dolor precordial (71).

Nuestros hallazgos permiten el diagnóstico de miocarditis con evaluación clínica y paraclínica, teniendo en cuenta el choque cardiogénico, las alteraciones en el EKG y ecocardiograma. Se confirmó la infección viral en cerca del 95% de los casos con IgM positiva y RT-PCR para DENV 3 en dos casos, siete con DENV2 y dos de DENV1, uno en la autopsia de un paciente que falleció, y una infección de DENV 1 y DENV 3. Coincidiendo con epidemias de alta incidencia de manifestaciones cardíacas que plantean la existencia de un cardiotropismo de los serotipos 1 y 3 de DENV sin tener reportes del 4 (1).

El grupo etario de escolares predominó, con una edad de 72 meses en la presentación de miocarditis en el curso de DENV, con cambios sutiles en la presión de pulso, trastornos del ritmo y choque hipovolémico requiriendo soporte en UCIP. En la literatura se describe la presión de pulso estrecha en las primeras manifestaciones del choque como el signo principal precediendo a la hipotensión en la presentación de la enfermedad en los niños (72). Otro signo es el llenado capilar lento documentado hasta en dos tercios de los pacientes con choque (73). Cuando se establece la hipotensión con disminución de la función cardíaca durante el curso de la enfermedad, son atribuibles a fuga capilar y reducción del volumen intravascular conduciendo a inestabilidad hemodinámica en estos pacientes (1). Una hipotensión persistente sin respuesta a los líquidos de reanimación con requerimiento de soporte inotrópico para mantener una presión arterial adecuada debe hacer sospecha diagnóstica de compromiso cardíaco instaurado en cerca del 9 al 80% de casos reportados en la literatura con resultados fatales, requerimientos de ventilación mecánica, medicamentos vasoactivos y soporte inotrópico en el curso del choque cardiogénico (70). La variedad estadística y clínica de este compromiso explica como la respuesta

inmune a la infección viral y la cascada de mediadores inflamatorios resultantes como el factor de necrosis tumoral y quimiocinas juegan un papel clave en el daño miocárdico (11), con investigaciones in vitro que demuestran que el virus altera las señales de calcio intracelular en el miocardio lo que conlleva a la apertura de poros de la membrana mitocondrial con la activación de la vía intrínseca apoptótica (74).

El EKG mostro alteración en el 85% de los casos, el ecocardiograma evidencio algún grado de disfunción ventricular izquierda o derecha con una prolongación del índice TEI en el 74% de los pacientes sin alteraciones considerables en las FE o FA, explicadas por uso de inotrópicos. Este índice combina el estudio de la función sistólica y diastólica al prolongarse sugiere estados de disfunción global miocárdica, fácilmente aplicable y reproducible, no invasivo, con estudios que demuestran ser un índice independiente de cambios en la presión arterial, la frecuencia cardíaca o características ventricularer y valvulares que alteren la poscarga y precarga (75). Hallazgos definidos como menos específicos, pero con sensibilidad en la evaluación y tamizaje del compromiso del paciente.

Las enzimas cardiacas fueron realizadas en todos los pacientes encontrando valores por encima de lo normal con relación CPK y CPK-MB alterada y Troponina I positiva especialmente en los pacientes con disfunción ventricular izquierda. En 38 pacientes se realizó el estudio de St2 en sangre con valores sugestivos de afección cardiaca en 35 pacientes en relación casi directa con resultados de Troponina I positiva, en comparación con otras enzimas y variables miocárdicas el St2 sugiere daño miocárdico en algunos pacientes sin demostrarse alteraciones en el EKG o Ecocardiograma, incluso solo el 34% de estos pacientes mostro alguna alteración en la función ventricular, con requerimientos de inotrópico en el 57% de ellos. A pesar de que el análisis de correlación no precisa una correlación directa entre los niveles de ST2, Troponina I y la Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, si se confirma una intervención de forma independiente en el desarrollo

de disfunción miocárdica. Correlacionándose con la literatura que propone que el St2 sugiere datos de hipertrofia y fibrosis miocárdica con mal remodelamiento del ventrículo izquierdo, alteración en su FE, como factores para determinar gravedad y mortalidad, arrojando valor a una clasificación más allá de variables clínicas (76). En esta serie, los pacientes se clasificaron como miocarditis fulminante dada la instauración rápida, el deterioro de la función ventricular, alteraciones del ritmo, requerimiento de inotrópico y resolución favorable en el 92% de los casos que coincide con lo descrito en otros estudios (53).

En los pacientes con miocarditis las diferencias estadísticamente significativas que se encontraron al ingreso fue la presencia de algún tipo de sangrado, FiO2 por encima de 21% y en el curso de enfermedad el conteo leucocitario, las alteraciones en el ecocardiograma, la fracción de eyección y el uso de inotrópicos. Se logró documentar que la prolongación del Índice de TEI, el requerimiento de inotrópico, el sexo masculino, la positividad del marcador ST2, el grado de derrame pericárdico y la prolongación del PT, se comportan como factores de riesgo independientes para el desarrollo de disfunción ventricular izquierda en pacientes con miocardiopatía por DENV. El conteo de leucocitos y la fracción de eyección se comportan como factores protectores para el desarrollo de la misma.

El requerimiento de atención médica y clasificación clínica precisa para el manejo en el grupo de DENV grave. La sospecha de miocarditis y daño de órgano amplía el abordaje en el seguimiento de los signos de choque y clasifica al paciente como categoría C requiriendo tratamiento de emergencia y cuidados intensivos, priorizando el seguimiento estricto y monitoreo de los signos de alarma con balance de líquidos hasta que se supere la fase crítica de la enfermedad, periodo en el cual se presentan los desenlaces fatales (20). En la literatura se reporta que la mayoría de los pacientes tienen una resolución espontánea con tratamiento sintomático de soporte (10). Caracterizándose por bradicardia o alteraciones en el ritmo en la fase de recuperación, sin embargo, en este estudio los signos de

miocarditis se evidenciaron en la fase crítica; en promedio al cuarto día, cuando la viremia aún se encuentra alta, explicado por la existencia de un cardiotropismo del DENV. Es de vital importancia tener en cuenta que los niños requieren volúmenes de líquidos endovenosos muy específicos para la reanimación al ser propensos a diferentes procesos superpuestos como estados de sobrecarga de volumen, edema pulmonar o infecciones (53), en las cuales es necesario aumentar el índice de sospecha de casos con miocarditis como una causa primaria permitiendo cambiar el enfoque, evitando fluidoterapia vigorosa perjudicial para él niño (63).

La tasa de letalidad del 8,2% en esta serie muestra la importancia de la presentación de miocarditis como causa de mortalidad en DENV. Sin embargo, muy pocos pacientes con DENV tienen una evaluación cardíaca de rutina por lo que la frecuencia de miocarditis subclínica y su relación con la inestabilidad hemodinámica en dengue grave queda sin ser demostrada, aunque en la mayoría de los pacientes, en los que se diagnostica miocarditis con diversos criterios y se documenta la disfunción miocárdica por diferentes técnicas, se evidencia que la función miocárdica se encuentra conservada, normal o es recuperada al final de la fase aguda de la enfermedad y no hay estudios a largo plazo que respalden alguna evidencia de progresión a miocardiopatía dilatada, comportándose como un cuadro transitorio que en pocos casos desarrolla miocarditis fulminante fatal (1). La posibilidad de miocardiopatía dilatada inducida por DENV debe siempre tenerse en cuenta si un paciente tiene DENV y choque refractario, asociado a signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (77).

Se requieren más estudios que mejoren la capacidad de predecir el desarrollo de fuga capilar masiva con nuevas técnicas para monitorizar el volumen intravascular que demuestren la infección viral directa de los miocitos o la lesión inmunomediada con estudios paraclínicos no invasivos que aumenten la sensibilidad y especificidad diagnóstica en miocarditis, pues el diagnóstico

histopatológico con los criterios de Dallas (1) tiene grandes limitantes y dificultades técnicas en pacientes con trastorno de la hemostasia y perforación en pacientes jóvenes, características que reúne un paciente pediátrico con DENV.

Se debe enfatizar en que la detección temprana, la reanimación inmediata, la clasificación del paciente, evitando la sobrecarga con líquidos intravenosos, son medidas cruciales para salvar vidas y puede mejorar la supervivencia de los pacientes (77). Generando conciencia, en la sospecha y atención de apoyo en busca de resultados positivos y benignos en estos pacientes (70). A pesar de nuestra mayor comprensión tanto de la virología y factores del huésped del DENV y la infección humana, persisten preguntas en torno a las interacciones virus-huésped que dan lugar a presentaciones graves de la enfermedad. Aún existen muchos desafíos en el esfuerzo por controlar el DENV, en la predicción de la transmisión dinámica, el desarrollo del manejo del vector, uso de modelos informativos, el desarrollo de nuevas terapias, y con el mayor desafío en el desarrollo de una vacuna que ofrezca inmunidad protectora contra la infección y la enfermedad. Una de las tareas más importantes para el futuro será identificar el pequeño grupo de niños que son susceptibles de desarrollar dengue grave temprano y luego centrar los esfuerzos en prevención, tratamiento, posiblemente con la modulación inmune y antivirales (13).

6. CONCLUSIONES

Las manifestaciones cardiovasculares del DENV son eventos comunes, con poca sospecha clínica en la práctica especialmente en los centros de atención primaria de donde provienen estos casos en la gran mayoría de eventos. La actualización continúa sobre estas manifestaciones con herramientas de reconocimiento, diagnóstico y abordaje disminuirán el impacto de esta patología en la salud pública de nuestro país.

El cuadro clínico de la miocarditis reúne una amplia gama de manifestaciones, se debe estar atento a los signos de alarma y a las etapas iniciales del paso a enfermedad grave, vigilando el estado hemodinámico, neurológico y el gasto urinario en respuesta al aporte hídrico durante todo el curso de la enfermedad. En los años comprendidos entre el 2005 y 2016 se presentaron en total 73 casos de miocarditis, identificando picos de presentación a través de la endemicidad de la enfermedad.

Aunque la determinación clínica mantiene dificultades y la falta de respuesta a la reanimación hídrica no se encuentra protocolizada con parámetros precisos, ante la presencia de signos y síntomas de deterioro cardiovascular del paciente, la presencia de sangrado, requerimientos de FiO₂ altas, prolongación del PT, asociado a la prolongación del Índice de TEI, el requerimiento de inotrópico, la positividad del marcador ST2 y el grado de derrame pericárdico, debemos mantener un alto índice de sospecha del compromiso tipo miocarditis dengue, dado que son variables que se comportan como factores de riesgo independientes para el desarrollo de disfunción ventricular izquierda en pacientes con miocardiopatía por DENV y podrían orientar al clínico.

En presencia de alteraciones en el EKG relacionadas con la repolarización, cambios de ritmo y arritmias fatales, se debe considerar el diagnóstico de miocarditis, confirmándola con alteraciones en la FE, la contractilidad cardíaca, prolongación del Índice Tei en el ecocardiograma y biomarcadores. De no contar con herramientas ecocardiográficas valores en el ST2 podrían arrojar grandes valores predictivos en compromiso cardíaco como lo demuestran nuestras observaciones, como factores de riesgo independientes para el desarrollo de disfunción ventricular izquierda. Se confirmó que la edad y el conteo plaquetario no se relacionan directamente con el desarrollo de este evento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yacoub S, Wertheim H, Simmons CP, Screaton G, Wills B. Cardiovascular manifestations of the emerging dengue pandemic. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11:335-45.
2. Guzman MG, Harris E. Dengue. *Lancet.* 2015;385:453-65.
3. Messina JP, Brady OJ, Scott TW, Zou C, Pigott DM, Duda KA, et al. Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history. *Trends Microbiol.* 2014;22(3):138-46.
4. Kuhn RJ, Zhang W, Rossmann MG, Pletnev S V., Corver J, Lenches E, et al. Structure of dengue virus: Implications for flavivirus organization, maturation, and fusion. *Cell.* 2002;108:717-25.
5. Martina BEE, Koraka P, Osterhaus ADME. Dengue virus pathogenesis: An integrated view. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22:564-81.
6. Halstead SB. Dengue. *Lancet.* 2007;370(9599):1644-52.
7. Diamond MS, Pierson TC. Molecular Insight into Dengue Virus Pathogenesis and Its Implications for Disease Control. *Cell.* Elsevier; 2015;162(3):488-92.
8. Panpanich R, Sornchai P, Kanjanaratanakorn K. Corticosteroids for treating dengue shock syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD003488.
9. Wen Y-M, Wang Y-X. Biological features of hepatitis B virus isolates from patients based on full-length genomic analysis. *Rev Med Virol.* 2009;19(1):57-64.
10. Pothapregada S, Kamalakannan B, Thulasingam M. Clinical Profile of Atypical Manifestations of Dengue Fever. *Indian J Pediatr.* 2016;1-7.
11. Gulati S, Maheshwari A. Atypical manifestations of dengue. *Trop Med Int Heal.* 2007;12(9):1087-95.
12. World Health Organization RO for S-EA. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever, Revised and expanded edition. WHO-SEARO 2011. (SEARO Technical Publication

- Series No 60). 2011.
13. Balasubramanian S, Ramachandran B, Amperayani S. Dengue viral infection in children : a perspective. Arch Dis Child. 2012;907-12.
 14. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública: Dengue. INS. 2014;3:PRO-R02.004,1-24.
 15. Simmons, Cameron P.; Farrar, Jeremy J.; Vinh Chau, Nguyen van; Wills B. Dengue. Current Concepts. N Engl J Med. 2012;366.:1423-32.
 16. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semanal. Semana epidemiológica número 21. 2015;21:1-49.
 17. Ministerio de Salud. Curso Virtual en Enfermedades Transmitidas por Vectores. In: Federación Médica Colombiana de Salud. 2015. p. 1:42.
 18. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semanal. Sem epidemiológica número 21. 2016;1-114.
 19. Senanayake M. Dengue fever. BMJ. 2015;351:1-10.
 20. Instituto Nacional de Salud. Guía Para La Atención Clínica Integral Del Paciente Con Dengue. Bogotá, Colombia; 2012.
 21. Verhagen LM, de Groot R. Dengue in children. J Infect. 2014;69:S77-86.
 22. World Health Organization. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control. Spec Program Res Train Trop Dis. 2009;1-70.
 23. World Health Organization. General Considerations. In: Chapter 1. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1997. p. 1-11.
 24. Lam PK, Hoai Tam DT, Dung NM, Hanh Tien NT, Thanh Kieu NT, Simmons C, et al. A Prognostic Model for Development of Profound Shock among Children Presenting with Dengue Shock Syndrome. PLoS One. 2015;10(5):e0126134.
 25. Anders KL, Nguyet NM, Van Vinh Chau N, Hung NT, Thuy TT, Lien LB, et al. Epidemiological Factors Associated with Dengue Shock Syndrome and Mortality in Hospitalized Dengue Patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. Am J Trop Med Hyg. 2011;84(1):127-34.
 26. Organización Panamericana de la Salud. Dengue: guías para la atención de

- enfermos en la Región de las Américas. 2nd ed. Washington DC; 2016. 1-144 p.
27. Kularatne SA, Weerakoon KG, Munasinghe R, Ralapanawa UK, Pathirage M. Trends of fluid requirement in dengue fever and dengue haemorrhagic fever: a single centre experience in Sri Lanka. *BMC Res Notes*. 2015;8:130.
 28. Dalrymple N a., Mackow ER. Endothelial Cells Elicit Immune-Enhancing Responses to Dengue Virus Infection. *J Virol*. 2012;86(12):6408-15.
 29. Gonzalez- GR, Henao- AF. Dengue hemorrhagic fever complicated by pancreatitis. *Brazilian J Infect Dis*. Elsevier; 2011;15(5):490-2.
 30. Mcfarlane MEC, Plummer JM, Leake PA, Powell L, Chand V, Chung S, et al. Dengue fever mimicking acute appendicitis : A case report. *Int J Surg Case Rep*. Surgical Associates Ltd; 2013;4(11):1032-4.
 31. Miranda LEC, Miranda SJC, Rolland M. Case report: spontaneous rupture of the spleen due to dengue fever. *Braz J Infect Dis*. 2003;7:423-5.
 32. Rajajee S, Ashok I, Manwani N, Rajkumar J, Gowrishankar K, Subbiah E. Profile of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis; Efficacy of Intravenous Immunoglobulin Therapy. *Indian J Pediatr*. 2014;81(12):1337-41.
 33. Carod-Artal FJ, Wichmann O, Farrar J, Gascón J. Neurological complications of dengue virus infection. *Lancet Neurol*. 2013;12(9):906-19.
 34. Joob B, Wiwanitkit V. Neurological manifestations of dengue. *Travel Med Infect Dis*. Elsevier B.V.; 2014;12(2):195.
 35. Ing-Kit, Lee; Wen-Huei L, Jien-Wei, Liu; Kuender D. Y. Acute myocarditis in dengue hemorrhagic fever: a case report and review of cardiac complications in dengue-affected patients. *Int J Infect Dis*. 2010;14:919-22.
 36. Sam SS, Omar SFS, Teoh BT, Abd-Jamil J, AbuBakar S. Review of Dengue Hemorrhagic Fever Fatal Cases Seen Among Adults: A Retrospective Study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(5):1-7.
 37. Wiwanitkit V. Acute renal failure in the fatal cases of dengue hemorrhagic fever, a summary in Thai death cases. *Ren Fail*. 2005;27(5):647.
 38. Wiersinga, Willem Joost; Scheepstra, Cornelis G.; Kasanardjo Jocelyn S.;

- Zaaijer, Hans; Geerlings SE. Dengue Fever-Induced Hemolytic Uremic Syndrome. *Clin Infect Dis*. 2006;43:800-1.
39. Kalita J, Misra UK, Maurya PK, Shankar SK, Mahadevan A. Quantitative electromyography in dengue-associated muscle dysfunction. *J Clin Neurophysiol*. 2012;29(5):468-71.
 40. Mairuhu ATA, Mac Gillavry MR, Setiati TE, Soemantri A, Ten Cate H, Brandjes DPM, et al. Is clinical outcome of dengue-virus infections influenced by coagulation and fibrinolysis? A critical review of the evidence. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(1):33-41.
 41. Sengupta SP, Nugurwar A, Jaju R, Khandheria BK. Left ventricular myocardial performance in patients with dengue hemorrhagic fever and thrombocytopenia as assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Indian Heart J*. 2013;65(3):276-82.
 42. Bella G Di, Gaeta M, Pingitore A, Oreto G, Zito C, Minutoli F, et al. Myocardial Deformation in Acute Myocarditis With Normal Left Ventricular Wall Motion. *Circ J*. 2010;74(6):1205-13.
 43. Pollack A, Kontorovich AR, Fuster V, Dec GW. Viral myocarditis—diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nat Rev Cardiol*. 2015;1-12.
 44. Durani Y, Giordano K, Goudie BW. Myocarditis and pericarditis in children. *Pediatr Clin North Am*. 2010;57:1281-303.
 45. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(9):779-92.
 46. Salgado DM, Eltit JM, Mansfield K, Pamqueba C, Castro D, Vega MR, Xhaja K, Schmidt D, Martin KJ et al. Heart and skeletal Muscle are targets of dengue virus infection. *Pediatr Infect J*. 2010;29:238-42.
 47. Miranda CH, Borges MDC, Matsuno a. K, Vilar FC, Gali LG, Volpe GJ, et al. Evaluation of Cardiac Involvement During Dengue Viral Infection. *Clin Infect Dis*. 2013;57:812-9.
 48. Cooper, Leslie T J. Myocarditis. *Medical Progress. N Engl J Med*. 2009;360:1526-38.

49. Lauer B, Niederau C, Kühl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(5):1354-9.
50. Sagar S, Liu PP, Cooper LT. Myocarditis. *Lancet.* 2012;379(9817):738-47.
51. Nakashima H, Katayama T, Ishizaki M, Takeno M, Honda Y, Yano K. Q wave and non-Q wave myocarditis with special reference to clinical significance. *Jpn Heart J.* 1998;39:763-74.
52. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Böhm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(4):398-405.
53. Wali JP, Biswas A, Chandra S, Malhotra A, Aggarwal P, Handa R, et al. Cardiac involvement in Dengue Haemorrhagic Fever. *Int J Cardiol.* 1998;64:31-6.
54. Salgado DM, Panqueba CA, Castro D, Vega MR. Miocarditis en Niños con Fiebre por Dengue Hemorrágico en un Hospital Universitario de Colombia. *Rev salud pública.* 2009;11:591-600.
55. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol.* American College of Cardiology Foundation; 2009;53(17):1475-87.
56. Di Filippo S. Improving outcomes of acute myocarditis in children. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(1):117-25.
57. Levi D, Alejos J. Diagnosis and treatment of pediatric viral myocarditis. *Curr Opin Cardiol.* 2001;16(2):77-83.
58. Goitein O, Matetzky S, Beinart R, Di Segni E, Hod H, Bentancur A, et al. Acute myocarditis: Noninvasive evaluation with cardiac MRI and transthoracic echocardiography. *Am J Roentgenol.* 2009;192(1):254-8.
59. Jessie K, Fong MY, Devi S, Lam SK, Wong KT. Localization of dengue virus in naturally infected human tissues, by immunohistochemistry and in situ hybridization. *J Infect Dis.* 2004;189(8):1411-8.

60. Aye KS, Charngkaew K, Win N, Wai KZ, Moe K, Punyadee N, et al. Pathologic highlights of dengue hemorrhagic fever in 13 autopsy cases from Myanmar. *Hum Pathol.* 2014;45(6):1221-33.
61. Póvoa TF, Alves AMB, Oliveira CAB, Nuovo GJ, Chagas VLA, Paes M V. The Pathology of Severe Dengue in Multiple Organs of Human Fatal Cases: Histopathology, Ultrastructure and Virus Replication. *PLoS One.* 2014;9(4):e83386.
62. Weerakoon KGAD, Kularatne SAM, Edussuriya DH, Kodikara, SKA , Gunatilake, LPG , Pinto, VG , Seneviratne, AB Gunasena S et al. Histopathological diagnosis of myocarditis in a dengue outbreak in Sri Lanka , 2009. *BMC Res Notes.* 2011;4:1-6.
63. Miranda CH, Borges MDC, Pazin-filho A, Rossi MA. A case presentation of a fatal dengue myocarditis showing evidence for dengue virus-induced lesion. *Eur Heart J.* 2013;2:127-30.
64. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, Dec GW, Loh E, Torre-Amione G, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2001;103:2254-9.
65. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, Beiser AS, Wessel DL, Takahashi M, et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation.* 1994;89(1):252-7.
66. Noble CG, Chen YL, Dong H, Gu F, Lim SP, Schul W, et al. Strategies for development of dengue virus inhibitors. *Antiviral Res.* 2010;85:450-62.
67. Reyes SZ, Zambrano LI, Sierra M. Caracterización clínica y hematológica de pacientes pediátricos con Dengue en Honduras. *Rev Med Risaralda.* 2014;20:95-100.
68. Trung DT, Wills B. Systemic Vascular Leakage Associated with Dengue Infections – The Clinical Perspective. :57-66.
69. Gartside IB, Farrar JFR, White NJR. Age-related changes in microvascular permeability : a significant factor in the susceptibility of children to shock ? 2000;216:211-6.

70. Aslam M, Aleem NA, Zahid MF, Rahman AJ. Unusual Presentation of Dengue Fever A child with acute myocarditis. Sultan Qaboos Univ Med J. 2016;16(February):101-4.
71. Mel S De, Mowjood R, Kapuruge L, Mel C De, Path D. Mobitz type I atrio-ventricular block in dengue myocarditis , requiring temporary pacing. IDCases. Elsevier Ltd.; 2015;2(4):99-101.
72. Nhan NT, Xuan C, Phuong T, Kneen R, Wills B, My N Van, et al. Acute Management of Dengue Shock Syndrome : A Randomized Double-Blind Comparison of 4 Intravenous Fluid Regimens in the First Hour. 2001;32.
73. Hammond SN, Balmaseda A, Pérez L, Tellez Y, Saborío SI, Mercado JC, et al. Differences in dengue severity in infants, children, and adults in a 3-year hospital-based study in Nicaragua. Am J Trop Med Hyg. 2005;73(6):1063-70.
74. Krishnamurthy R. Apoptosis driven by IP 3 -linked mitochondrial Ga. 1999;18(22):6349-61.
75. Karatzis EN, Giannakopoulou AT, Papadakis JE, Karazachos A V. Myocardial Performance Index (Tei Index): Evaluating its Application to Myocardial Infarction. Hell J Cardiol. 2009;50:60-5.
76. Boronat M, Pascual-figal DA, Manzano-ferna S, Casas T, Garrido IP, Bonaque JC, et al. Soluble ST2 , high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide : complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. Eur J Heart Fail. 2011;13:718-25.
77. Tahir H, Daruwalla V, Hayat S. Myocarditis Leading to Severe Dilated Cardiomyopathy in a Patient with Dengue Fever. Case Reports Cardiol. 2015;2015:1-4.