

**ESTUDIO DEL USO DE PENTAGLOBIN EN LOS PACIENTES CON
MIOCARDITIS POR VIRUS DEL DENGUE HEMORRAGICO HOSPITALIZADOS
EN LA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO PEDIATRICO DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE NEIVA DURANTE EL AÑO 2004**

LINA MARIA VELASQUEZ PUENTES

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
POSTGRADO EN PEDIATRIA
NEIVA, AGOSTO DE 2.006**

**ESTUDIO DEL USO DE PENTAGLOBIN EN LOS PACIENTES CON
MIOCARDITIS POR VIRUS DEL DENGUE HEMORRAGICO HOSPITALIZADOS
EN LA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO PEDIATRICO DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE NEIVA DURANTE EL AÑO 2004**

LINA MARIA VELASQUEZ PUENTES

**Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al
título de especialista en Pediatría**

**Director
MARISOL GARZON LOZANO
Pediatra
Profesor asociado Universidad Surcolombiana**

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
POSTGRADO EN PEDIATRIA
NEIVA, AGOSTO DE 2.006**

Nota de aceptación

Presidente del Jurado

Jurado

Jurado

Neiva, Agosto de 2006

AGRADECIMIENTOS

Expreso mis mas sinceros agradecimientos a todos mis maestros, que durante el tiempo de mi residencia me aportaron no solo conocimientos en pediatría sino también fueron y siguen siendo una mano amiga.

CONTENIDO

	pág.
RESUMEN	7
1. MARCO TEORICO	9
1.1 Datos epidemiológicos de la infección por virus dengue en las Américas	9
1.2 Características del virus dengue	11
1.3 Manifestaciones de la infección por virus dengue.	11
1.3.1 Fiebre indiferenciada.	12
1.3.2 Fiebre dengue	12
1.3.3 Fiebre dengue hemorrágico	12
1.3.4 Síndrome de choque por dengue	13
1.4 Signos de alarma en la infección por virus dengue	13
1.5 Diagnóstico diferencial	14
1.6 Pacientes con alto riesgo de muerte	14
1.7 Clasificación de la gravedad de la fiebre dengue hemorrágico (OMS)	14
1.8 Hallazgos de laboratorio	14
1.9 Fisiopatología de la infección por virus dengue	15
1.9.1 Respuesta de anticuerpos al virus dengue	15
1.9.2 Respuesta de citoquinas en infección por virus dengue	16
1.9.3 Respuesta inmune celular	18
1.10 Factores de riesgo para el desarrollo de fiebre dengue hemorrágico	18
1.11 Complicaciones de la fiebre dengue hemorrágico	18
1.11.1 Falla hepática	19
1.11.2 Encefalopatía	19
1.11.3 Miocarditis	19
1.11.3.1 Pruebas complementarias para el diagnóstico de miocarditis	21
1.11.3.1.1 Electrocardiograma	21
1.11.3.1.2 Enzimas cardiacas	24
1.11.3.1.3 Ecocardiograma	24
1.11.3.1.4 Biopsia miocárdica	24
1.11.3.1.5 Estudios isotópicos	26
1.11.3.1.6 Resonancia magnética	27
1.11.3.2 Tratamiento de la miocarditis	27
2. METODOLOGIA	30
2.1 Diseño metodológico	30
2.2 Población y muestra	30
2.3 Variables utilizadas	30

2.4 Procedimientos y técnicas de recolección de datos	30
2.5 Aspectos éticos	31
3. RESULTADOS	32
4. DISCUSION	39
BIBLIOGRAFIA	42
ANEXO 1	53
ANEXO 2	54

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Características de base de los pacientes	32
Tabla 2. Seguimiento de la presión de pulso durante 72 horas después de la administración de Pentaglobin.	35
Tabla 3. Seguimiento de la frecuencia de pulso durante 72 horas después de la administración de Pentaglobin.	35
Tabla 4. Seguimiento de la presión sistólica durante 72 horas después de la administración de Pentaglobin.	35
Tabla 5. Seguimiento de la presión diastólica durante 72 horas después de la administración de Pentaglobin.	36
Tabla 6. Variación de las pruebas hematológicas	36
Tabla 7. Tratamiento con cristaloides, coloides y soporte inotrópico	38

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1. Distribución mundial de la infección por virus dengue	9
Figura 2. Cambios del segmento ST y onda T en miocarditis	22
Figura 3 Prolongación del intervalo PR en paciente con fiebre dengue hemorrágico y compromiso cardíaco	23
Figura 4. Bloqueo auriculoventricular de 2do grado en paciente con fiebre dengue hemorrágico y compromiso cardíaco	23
Figura 5. Alteraciones del ritmo cardíaco en pacientes con miocarditis	23
Figura 6. Clasificación histológica de miocarditis según criterios de Dallas	26

LISTA DE ANEXOS

	pág.
Anexo A. Instrumento de recolección de datos	53
Anexo B. Consentimiento informado.	54

RESUMEN

La miocarditis es una complicación poco frecuente asociada a la infección por virus dengue, pero con grandes consecuencias en el estado hemodinámico de los pacientes que la presentan. La inmunoglobulina G endovenosa (IVIgG) ha sido ampliamente usada en el tratamiento de la miocarditis viral con variables resultados; sin embargo hay poca experiencia con inmunoglobulina enriquecida con IgM endovenosa (IVIgGM). Por tal motivo y basados en los estudios previos de uso de IVIgGM en sepsis, en la cual la fisiopatología de la respuesta inflamatoria es similar a la presentada en los pacientes con miocarditis de origen viral, se designó un estudio clínico prospectivo para describir los efectos de el uso de IVIgGM en pacientes con miocarditis como complicación de la fiebre dengue hemorrágico. Para este propósito, los niños con diagnóstico de fiebre dengue hemorrágico que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo pediátrico del Hospital universitario de Neiva y que presentaron signos de miocarditis clínicos o paraclínicos, durante el año 2004, fueron asignados en dos grupos; el grupo estudio recibió tratamiento convencional y una dosis de IVIgGM (5 cc/kg), mientras el grupo control recibió el tratamiento estándar para fiebre dengue hemorrágico.

Se midió la respuesta al tratamiento con la variación de la presión de pulso, presión sistólica, presión diastólica y frecuencia cardíaca durante 72 horas después del tratamiento.

Resultados: De un total de 265 pacientes con diagnóstico de fiebre dengue hemorrágico atendidos en la unidad de cuidado intensivo del Hospital universitario de Neiva durante el año 2004, 20 pacientes (7.54%) presentaron signos de miocarditis, de estos, 11 fueron asignados al grupo estudio y nueve al grupo control. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las características demográficas y los marcadores de severidad en fiebre dengue hemorrágico (derrame pleural, hematocrito y presión de pulso) entre los grupos. Los cambios electrocardiográficos con QRS de bajo voltaje o anomalías en el segmento ST y onda T, estuvieron presentes en todos los pacientes; sin embargo el ecocardiograma no mostró disfunción miocárdica con valores normales de fracción de eyección del ventrículo izquierdo y fracción de acortamiento. En el 100% de los pacientes hubo efusión pericárdica; Los valores de CPK-MB estuvieron elevados en todos los pacientes a quienes se les cuantificó (Media: 75.14 U/L) pero los niveles de troponina I fueron normales en todos los pacientes a quienes se les cuantificó (< 0.01 ng/l).

El soporte recibido con cristaloides e inotrópicos, fue similar en ambos grupos. La presión sistólica, presión diastólica, presión de pulso y frecuencia cardíaca, no mostraron diferencias estadísticamente significativa entre los grupos; sin embargo hubo una tendencia a mayores valores de presión de pulso y frecuencia cardíaca a las 48 y 72 h de tratamiento en el grupo estudio con un valor de $p < 0.05$. Ni el hematocrito, ni las pruebas de coagulación mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Conclusión: La miocarditis se puede presentar en los pacientes con fiebre dengue hemorrágico; sin embargo basado en este estudio, hay pocos datos que soporten el beneficio de usar IVIgGM en estos pacientes. Nuestro estudio fue realizado en un grupo relativamente pequeño de pacientes, por lo tanto, se requieren estudios clínicos prospectivos, aleatorizados con mayor número de pacientes para concluir los efectos del tratamiento con IVIgGM durante el estadio agudo de la miocarditis, y además estos podrían confirmar un cambio en la severidad de la miocarditis como resultado del uso de Pentaglobin®

Palabras claves: Infección por virus dengue, miocarditis, Pentaglobin.

Abstract:

Myocarditis is an unusual but important complication associated to dengue infection because of potential deleterious effects in the haemodynamic state of these patients. Intravenous IgG (IVIgG) has extensively been used in viral myocarditis with variables results; however there is little experience with IgM enriched immunoglobulin (IVIgGM). We designed a prospective clinical trial to describe the effects of IVIgGM use in patients with myocarditis as a complication of dengue haemorrhagic fever. For this purpose, children with Dengue hemorrhagic Fever hospitalized at Hospital universitario de Neiva's PICU, who had clinical or paraclinical criteria for myocarditis were randomly assigned into two groups; in the study group received conventional treatment and a single dose of IVIgGM (5cc/Kg) whereas in control group received standard treatment for DHF. We measure the outcome with the variation of pulse pressure, systolic pressure, diastolic pressure and heart rate for 72 hours after treatment.

Results: From a total of 265 patients with Dengue Hemorrhagic Fever attended in PICU in 2004, twenty patients (7, 54%) showed signs of myocarditis, from which eleven were assigned to study group and nine to control group. There were not statistical differences in demographic characteristics and markers of severity of DHF (pleural effusion, Haematocrit and pulse pressure) between groups. Electrocardiography changes with low QRS voltages or ST-T segment abnormalities were present in all patients; however, echocardiograph did not show myocardial dysfunction with AF or LVEF in normal values (AF of 32,28% and LVEF 64,14% for the study group vs. an AF of 34, 66 % and LVFE of 62,33% in the control group); pericardial effusion were present in 100% of patients; CPK MB levels were high (Mean: 75,14 u/l) but troponin I levels were normal (< 0.01 ng/l).

Crystalloids and inotropic support received were similar for both groups. Systolic pressure, diastolic pressure, pulse pressure and heart rate did not show statistical difference between groups; however there was a tendency to higher values of pulse pressure and heart rate at 48 and 72 h of treatment in study group with a p value < 0.05. Neither haematocrit nor hematological test showed statistical differences between groups.

Conclusion: Myocarditis can be present in patients with DHF; however based in this study, there are few data to support benefit of IVIgGM use in these patients. Our study was performed in a relatively small group of patients, consequently, prospective, randomized, clinical studies with more number of patients are needed to elucidate the effects of IVIgGM treatment during the acute stage of myocarditis, and these might confirm a change in the severity of myocarditis as a result of using Pentaglobin®.

Keywords: Virus dengue infection, Myocarditis, Pentaglobin.

1. MARCO TEORICO

La infección por virus del dengue es una de las enfermedades más importantes transmitidas por mosquitos a nivel mundial. Anualmente ocurren 500.000 casos de fiebre dengue hemorrágico en el mundo, 90% de estos casos ocurren en niños menores de 15 años de edad ¹. En la actualidad el dengue es endémico en 112 países en el mundo (figura 1) y aún no hay una vacuna disponible para esta enfermedad, el reconocimiento temprano y la pronta iniciación de un adecuado tratamiento es vital en la disminución de la morbilidad y mortalidad causadas por el virus ².

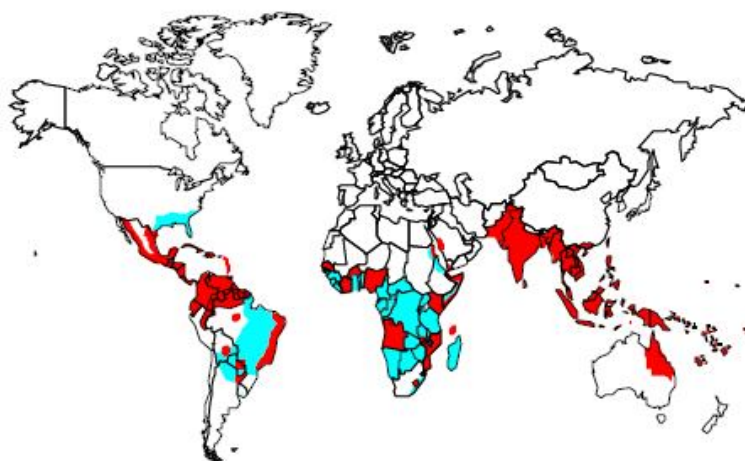


Figura 1. Distribución mundial del dengue

- Áreas Infestadas con *Aedes Aegypti*
 - Áreas con *Aedes Aegypti* y epidemias recientes
- (Dengue viral infections Postgrad Med J 2004;80:588–601)

1.1. DATOS EPIDEMIOLOGICOS DE LA INFECCION POR VIRUS DENGUE EN LAS AMERICAS

Una enfermedad similar al dengue se ha venido notificando en las Américas durante más de 200 años. El antecedente del dengue en América se vinculó a un brote ocurrido en Filadelfia, EUA, en 1780. En el siglo XIX cuatro grandes epidemias azotaron los países del Caribe y el sur de Estados Unidos. Brasil también sufrió dos epidemias en el siglo XIX y dos en el XX. En Perú se reportó la entidad en los años 50. En la primera mitad del siglo XX se notificaron en el área del Caribe y sur de EUA cuatro nuevas epidemias. La mayoría de los brotes de dengue ocurrieron con intervalos de uno o más decenios hasta la década de 1960, pero de allí en adelante los intervalos se han vuelto cada vez más cortos ³.

El dengue se describió por primera vez en el ámbito mundial, en el norte de Australia a fines del pasado siglo. Pese a que en siglos anteriores y en la mitad del actual se

describieron varias epidemias y pandemias de dengue, desde los años 50 su incidencia aumentó notablemente. El dengue hemorrágico apareció en Filipinas en 1954 y luego se propagó a Tailandia, Vietnam, Indonesia y otros países asiáticos y del Pacífico, volviéndose endémico y epidémico en varios de ellos ³.

La primera epidemia de dengue clásico en las Américas, documentada por laboratorio, estuvo asociada con el serotipo dengue-3 y afectó tanto a la Cuenca del Caribe como a Venezuela en 1963-64. Anteriormente, solo se había aislado en la Región el dengue-2, en Trinidad y Tobago en 1953-54, en una situación no epidémica. En 1968-69, otra epidemia afectó a varias islas del Caribe y durante la misma se aislaron serotipos tanto de dengue-2 como de dengue-3 ⁴.

Durante comienzos y mediados de la década de 1970, Colombia se vio afectada por amplios brotes asociados con los serotipos 2 y 3; durante este período estos serotipos se tornaron endémicos en el Caribe. En 1977, el serotipo de dengue-1 llegó a las Américas y después de su detección inicial en Jamaica, se extendió a la mayoría de las islas del Caribe causando brotes explosivos. Brotes similares se observaron al norte de América del Sur (Colombia, Venezuela, Guyana, Surinam y Guayana Francesa), en Centroamérica (Belice, Honduras, El Salvador, Guatemala) y México. La transmisión autóctona del dengue-1 también fue reportada en el estado de Texas, EUA, durante la segunda mitad de 1980. Cerca de 702 000 casos de dengue fueron notificados por los países afectados durante el período 1977 - 80, en el cual el dengue-1 era prácticamente el único serotipo que circulaba en las Américas ⁵.

Durante la década de 1980, hubo un considerable aumento de la magnitud del problema del dengue en las Américas que se caracterizó por una propagación geográfica marcada de la actividad del dengue en la Región. En 1982, ocurrió en el norte del Brasil una epidemia causada por los serotipos 1 y 4. En 1986, un brote importante debido al dengue-1 afectó a la ciudad de Río de Janeiro y posteriormente el virus se propagó a varios otros estados brasileños. Otros cuatro países sin historia previa de dengue o sin registro de la enfermedad durante varias décadas sufrieron grandes epidemias debidas al dengue-1, ellos son: Bolivia (1987), Paraguay (1988), Ecuador (1988) y Perú (1990). Durante el brote ocurrido en Perú también se aisló el dengue-4. Los estudios serológicos sugirieron que varios millones de personas habían sido afectadas durante estos brotes aunque solo fueron notificados aproximadamente 240 000 casos por los cinco países durante el período 1986-90. Por otro lado, hubo un aumento marcado de la aparición de fiebre hemorrágica de dengue/síndrome de choque por dengue ⁶.

Los primeros reportes del síndrome correspondieron a Curazao y Venezuela en la década de 1960 y a Honduras, Jamaica y Puerto Rico en la de 1970. Durante el brote del síndrome en 1981 en Cuba, asociado al dengue-2, se notificaron 344203 casos, de ellos 10312 graves (grados II-IV OMS) y 158 defunciones, incluidos 101 niños. En octubre de 1989 se inició un segundo brote en Venezuela con un total de 5990 casos y 70 defunciones. Dos tercios de los casos y muertes fueron de niños menores de 14 años. Fueron aislados los serotipos 1, 2 y 4. Entre 1981 y 1991 se notificaron casos en Surinam, México, República Dominicana, Aruba, Nicaragua, Colombia, Puerto Rico, Santa Lucía, Islas Vírgenes, Brasil, El Salvador y Honduras, además de Cuba y Venezuela. La mayoría de los países notificaron menos de 10 casos, pero Brasil, El Salvador, Colombia y Puerto Rico sufrieron, cada uno, más de 40 casos. Entre 1981 y 1996, 25 países americanos informaron 42171 casos de dengue hemorrágico y 581 defunciones. En tanto el dengue-1 afectó Brasil con unos pocos casos en 1986-87, el

dengue-2 irrumpió en 1990, notificándose un brote del síndrome en Río con 274 casos y 3 defunciones. En 1991 el dengue-2 se diseminó a otros estados de Brasil. El Salvador notifica 153 casos, 7 de ellos fatales en 1987-88 y un caso en 1991. Colombia también 90 casos en 1991. Un total de 24 países de la Región reportaron el brote de la enfermedad 7.

En 1993 Costa Rica (dengue-1) y Panamá (dengue-2) informaron casos de la enfermedad, luego de decenios de ausencia. En 1994 el dengue-3 reapareció en la Región por Panamá y Nicaragua, para propagarse en 1995 a otros países centroamericanos y a México. En 1997 el dengue-3 permanecía circunscrito a América Central y México. Tanto en 1995 como en 1996 se notificaron mas de 250000 casos de dengue en la Región 8.

El comportamiento epidemiológico actual es similar al visto en Asia, en donde las epidemias de fiebre dengue hemorrágico ocurren cada 3 a 4 años con incremento en el número de casos en cada epidemia 9. Interesantemente la fiebre dengue hemorrágico no se presenta en Haití a pesar de que allí la transmisión del virus es endémica, esta observación, la cual recuerda lo visto en Africa, sugiere la presencia de un gen de resistencia al dengue en la población negra 10.

1.2. CARACTERISTICAS DEL VIRUS DENGUE

El virus del dengue es un virus RNA de cadena simple, perteneciente a la familia flaviviridae. Existen 4 serotipos, clasificados de acuerdo a criterios biológicos e inmunológicos. El virión maduro está conformado por 3 proteínas estructurales (Núcleo, membrana del núcleo, envoltura) y 7 proteínas no estructurales (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, NS5). La envoltura proteica está involucrada en diferentes funciones biológicas del virus. Esta se fija a receptores en las células huésped, permitiendo el transporte del virus a través de estas. Además la envoltura proteica está asociada con hemoaglutinación de eritrocitos, inducción de anticuerpos neutralizantes y respuesta inmune protectora 11. Las proteínas no estructurales expresadas en la membrana del núcleo y en las formas secretadas están implicadas en la patogénesis de la enfermedad severa. A diferencia de otras glicoproteínas, NS1 no forma parte del virión, pero se expresa en la superficie de las células infectadas, la evidencia sugiere su compromiso en la replicación viral 12. Los niveles en plasma de NS1 secretada, se correlacionan con títulos virales, siendo más altos en pacientes con fiebre dengue hemorrágico comparados con los de pacientes con fiebre dengue 13. Niveles elevados de NS1 secretada dentro de las primeras 72 horas de iniciada la enfermedad, identifican pacientes en riesgo de desarrollar fiebre dengue hemorrágico, además niveles muy elevados de NS1 son detectados en suero de pacientes en fase aguda de la enfermedad en infecciones por dengue secundarias mas no en infecciones primarias. Esto sugiere que NS1 puede contribuir a la formación de complejos inmunes circulantes los cuales se piensa tienen un importante rol en la patogénesis de infecciones severas por dengue 14.

1.3. MANIFESTACIONES CLINICAS DE INFECCIONES POR VIRUS DEL DENGUE

Las infecciones por virus del dengue pueden ser asintomáticas o presentarse como fiebre indiferenciada, fiebre dengue, fiebre dengue hemorrágico o síndrome de choque dengue hemorrágico.

1.3.1. FIEBRE INDIFERENCIADA: Esta usualmente sigue después de una infección primaria pero puede ocurrir también después de una infección secundaria. Clínicamente es indistinguible de otras infecciones virales.

1.3.2. FIEBRE DENGUE: Puede ocurrir tanto después de una infección primaria como después de una infección secundaria. El inicio es súbito, con fiebre alta, cefalea, artralgias, mialgias, anorexia, dolor abdominal y algunas veces rash maculopapular. El eritema se observa comúnmente en la cara, cuello y tórax, se observa coriza especialmente en lactantes. Los niños más pequeños se presentan principalmente con coriza, diarrea, rash y convulsiones y menos comúnmente con vómito, cefalea y dolor abdominal. Aunque las manifestaciones hemorrágicas son infrecuentes en la fiebre dengue, en algunos individuos se pueden presentar petequias, sangrado gastrointestinal, gingival y epistaxis ^{15, 16}.

1.3.3 FIEBRE DENGUE HEMORRAGICO: La fiebre dengue hemorrágico generalmente se presenta con una infección secundaria por virus dengue, aunque algunas veces se presenta con la infección primaria, especialmente en lactantes, en quienes los anticuerpos para dengue adquiridos de la madre son los responsables del desarrollo de las manifestaciones clínicas de la enfermedad durante la infección primaria ^{17, 18}.

La fiebre dengue hemorrágico se caracteriza por: fiebre alta intermitente, cefalea, eritema, mialgias y artralgias, vómito, anorexia, dolor abdominal; fenómenos hemorrágicos: epistaxis, sangrado gastrointestinal, petequias, equimosis, hematemesis, melenas; falla circulatoria; poliserositis: efusión pleural, ascitis, pericarditis ^{19, 20}.

La organización panamericana de la salud define caso probable de fiebre dengue hemorrágico aquel que se presente con los siguientes criterios:

1. Fiebre de inicio súbito de 2 a 7 días de duración.
2. Manifestaciones hemorrágicas que incluyan al menos una de las siguientes: prueba de torniquete positivo, petequias, equimosis o púrpura y hemorragias de las mucosas, del tracto gastrointestinal, de los lugares de punciones.
3. Trombocitopenia menor de 100 000 plaquetas por mm, o hemoconcentración (incremento del hematocrito en 20% o más, con relación a un examen previo).
4. Evidencia de fuga capilar: Extravasación de plasma (ascitis, derrame pleural, hipoalbuminemia)^{21,22}

Caso confirmado de dengue hemorrágico: Todo caso probable de dengue hemorrágico, en el que se demuestre infección reciente del virus del dengue, por técnicas de laboratorio (IgM, IgG pareada, aislamiento viral, PCR y pruebas rápidas de inmunocromatografía) ^{21, 22}.

La fase febril inicia súbitamente, acompañada de síntomas constitucionales y eritema facial. La fiebre es alta, intermitente y asociada a escalofríos ²³. Se presentan también otros síntomas como epigastralgia, mialgias, vómito, y dolor abdominal. Las convulsiones febriles pueden presentarse especialmente en los niños más pequeños. Puede observarse hepatomegalia en la mayoría de los pacientes y esplenomegalia en

algunos. Un rash maculopapular similar al observado en la fiebre dengue, se puede presentar en algunos pacientes ^{24, 25}. La fiebre dura de 2 a 7 días y está seguida de una caída en la temperatura a valores normales o menores. En este momento el paciente puede recuperarse o progresa a la fase de fuga capilar, el deterioro clínico usualmente ocurre durante la defervescencia ^{26, 27}.

La taquicardia y la hipotensión caracterizan el inicio de la fuga capilar, presentándose otros signos como llenado capilar prolongado, disminución de la presión de pulso, y disminución del gasto urinario como manifestaciones del estado de choque.

Se define caso probable de síndrome de choque por dengue todo caso probable o confirmado de dengue hemorrágico que presente, súbitamente, las siguientes características: pulso rápido y débil, tensión diferencial disminuida, o bien hipotensión con relación a la edad, piel fría y húmeda, y alteración del estado mental ^{16,17}; y caso confirmado de síndrome de choque por dengue todo caso probable de síndrome de choque por dengue, en el que se demuestre infección reciente de virus del dengue por técnicas de laboratorio (IgM, IgG pareada, aislamiento viral, PCR o pruebas rápidas de inmunocromatografía) ^{21,22}.

Durante la fase de fuga capilar, son comunes efusiones pleurales y ascitis. Las efusiones pleurales son vistas principalmente en el lado derecho, también pueden ocurrir efusiones pericárdicas como complicación tardía asociada con alta mortalidad y morbilidad.

En la FDH los sangrados pueden ocurrir en cualquier sitio y no se correlacionan con la cuenta de plaquetas, y ocurren generalmente cuando la fiebre ha disminuido. El sitio más común de hemorragias es el tracto gastrointestinal, cuyas manifestaciones son hematemesis o melenas seguido de epistaxis ^{28, 29, 30}.

La fase de convalecencia usualmente es corta, el retorno del apetito es un buen indicador de la recuperación del choque. En este período puede presentarse un rash eritematoso con zonas pálidas, conocido como rash de la recuperación, característico de las infecciones por dengue y muchos pacientes experimentan prurito intenso especialmente en palmas y plantas.

1.3.4. SINDROME DE CHOQUE POR DENGUE

Este síndrome está asociado con alta mortalidad (alrededor del 9.3%, incrementándose hasta 47% en choque profundo) ³¹. El dolor abdominal agudo y el vómito persistente son signos de alarma tempranos de choque ³². El choque prolongado puede acompañarse de acidosis metabólica que favorece el desarrollo de coagulación intravascular diseminada la cual llevaría a hemorragia masiva. El choque dengue puede acompañarse de encefalopatía debido a alteraciones metabólicas o electrolíticas

Los pacientes con un manejo vigoroso y adecuado pueden remitir en un periodo de 24 a 48 horas sin secuelas ³³.

1.4. SIGNOS DE ALARMA EN INFECCION POR VIRUS DENGUE

Todo paciente con dengue clásico o hemorrágico que curse con dolor abdominal intenso y sostenido que es el dato cardinal, vómitos frecuentes y abundantes, disminución brusca de la temperatura hasta la hipotermia, diaforesis, lipotimia,

hipotensión ortostática, alteración del estado de conciencia en paciente afebril, datos de hipotensión o choque, la presencia de edema a cualquier nivel y de sangrados a cualquier nivel.

El pronóstico depende la prevención, con un reconocimiento precoz y tratar el choque, lo que obliga a una vigilancia estrecha y hospitalización inmediata ³⁴.

1.5. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Este debe realizarse de acuerdo al perfil epidemiológico de cada región del país, pueden considerarse la leptospirosis, rickettsiosis, fiebre tifoidea, brucelosis, paludismo (falciparum), fiebre amarilla, tifo murino, fiebre manchada, púrpura trombocitopénica, leucemia aguda, aplasia medular, sepsis meningococcemia, influenza y síndrome de HELLP (mujeres embarazadas), aborto y amenaza de aborto ³⁴.

1.6. PACIENTES CON ALTO RIESGO DE MUERTE

Debe identificarse pacientes considerados como de alto riesgo para complicar con fiebre de dengue hemorrágico como son: Niños, ancianos, embarazadas, inmunocomprometidos, pacientes con enfermedades debilitantes (diabetes, cardiopatías, y desnutrición). Asmáticos, portadores de anemia drepanocítica y cirróticos, entre otros ³⁵.

1.7. CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DEL DENGUE HEMORRAGICO (OPS)

Grado I

Fiebre acompañada de síntomas generales no específicos. La única manifestación hemorrágica es una prueba positiva del torniquete.

Grado II

Hemorragia espontánea además de las manifestaciones de los pacientes del grado I, generalmente en forma de hemorragia cutánea aguda y/o de otra localización.

Grado III

Insuficiencia respiratoria que se manifiesta en pulso rápido y débil, estrechamiento de la tensión arterial (20 mm de Hg o menos), o hipotensión, con presencia de piel fría y húmeda y agitación.

Grado IV

Choque profundo con presión arterial y pulsos imperceptibles ³⁶.

1.8. HALLAZGOS DE LABORATORIO

En la mayoría de los casos de fiebre dengue, el recuento plaquetario y la bioquímica sérica son normales. Sin embargo puede encontrarse leucopenia y trombocitopenia y elevación de las enzimas hepáticas. En la fiebre dengue hemorrágico siempre habrá un recuento plaquetario menor de 100.000 por mm³, hemoconcentración, leucopenia y elevación de enzimas hepáticas. La elevación de aminotransferasas es mayor en los niños con fiebre dengue hemorrágico que en los niños con fiebre dengue ³⁷.

Una leucopenia menor a 5000 por mm³, se ha sugerido para predecir el inicio de la FDH ³⁸. La leucopenia inicial, va seguida de una linfocitosis relativa (con más del 15% de linfocitos atípicos), lo que indica el fin de la fase febril. Otros hallazgos son

las alteraciones en la coagulación (TP y TPT prolongados, aumento de los productos de degradación del fibrinógeno), hipoalbuminemia y niveles reducidos de complemento sérico. Las anomalías en la coagulación sugieren que hay activación tanto de la coagulación como de la fibrinólisis durante la infección aguda y que el grado de activación es mayor en la FDH severa y el síndrome choque dengue ³⁹.

Durante el choque prolongado, se presenta acidosis metabólica, hiponatremia, e incremento de los niveles de urea sanguíneos. Las concentraciones de lípidos plasmáticos (colesterol, HDL, LDL) están reducidas en los pacientes con formas más severas de FDH. Los niveles más bajos de estas se presentan en los pacientes con FDH grado III o IV, comparados con los grados leves o los controles sanos ⁴⁰.

1.9. FISIOPATOLOGIA DE LA FIEBRE DENGUE HEMORRAGICO

El dengue puede ser causado por cualquiera de los serotipos del virus del dengue. Generalmente, la infección por uno de los serotipos confiere inmunidad protectora contra ese serotipo en particular, pero no contra los otros serotipos. De este modo, al presentarse una segunda infección por un serotipo diferente, puede ocurrir una infección más severa. Esto debido a una respuesta inmune aumentada dependiente de anticuerpos que se desarrollaron durante la primera infección. Sin embargo solo del 2 al 4% de los individuos con una infección secundaria por virus dengue desarrollan enfermedad severa, entonces el aumento de la respuesta inmune mediada por anticuerpos no puede por si sola explicar este fenómeno ⁴¹. Las razones por las cuales solo algunos individuos desarrollan una infección sintomática son actualmente desconocidas, pero se están realizando diferentes investigaciones para clarificar los mecanismos involucrados.

Después de la picadura del mosquito infectado, el virus dengue entra al cuerpo y se replica dentro de las células del sistema fagocítico mononuclear (macrófagos, monocitos y células B). Adicionalmente también se infectan células dendríticas, mastocitos y células endoteliales ^{42, 43}.

El período de incubación de la infección es de 7 a 10 días. A este le sigue la fase virémica en la cual el paciente está febril e infectante. Luego el paciente puede recuperarse o progresar a la fase de fuga capilar llegando a fiebre dengue hemorrágico (FDH) o choque por dengue. El pico de la viremia en el plasma se correlaciona con la severidad de las infecciones por dengue ¹³.

La respuesta de anticuerpos, citoquinas y células T frente a los virus dengue se da en diferentes formas como se describe a continuación:

1.9.1. Respuesta de anticuerpos al virus dengue

La respuesta inmune aumentada dependiente de anticuerpos juega un papel clave en la patogénesis de las infecciones severas. Durante las infecciones secundarias de dengue, los anticuerpos presentes en el paciente, forman complejos con el virus. La porción FC de estos anticuerpos pueden fijarse a los receptores celulares FccRI y FccRII resultando en un número incrementado de células infectadas por el virus dengue ⁴⁴. La respuesta aumentada dependiente de anticuerpos ocurre solo en presencia de concentraciones subneutralizantes de anticuerpos contra dengue ⁴⁵.

Después de una infección primaria por virus dengue, se forman anticuerpos contra proteínas virales estructurales y no estructurales. Aunque el rol preciso de estos diferentes anticuerpos o es bien conocido, se ha visto que los anticuerpos contra la proteína viral NS1 inducen apoptosis endotelial dependiente de caspasas ⁴⁶. Después de la fijación al antígeno, diferentes subclases de IgG varían en su capacidad de activar la vía clásica del complemento; IGG1 es muy efectiva mientras que IgG2 lo es menos. Altos niveles de IgG1 e IgG4 específicos para virus dengue y bajos niveles de IgG2 se han observado en pacientes con FDH y síndrome choque dengue, comparados con pacientes con fiebre dengue ^{47, 48}.

Teniendo en cuenta que la activación del complemento puede contribuir al aumento de la permeabilidad capilar y anomalías en la coagulación, el predominio de las subclases específicas de IgG para dengue puede ser importante en la patogénesis de la enfermedad ⁴⁹. Es de reciente interés el rol de los anticuerpos tipo IgE en la patogénesis de la enfermedad. Los niveles totales y de anticuerpos IgE específicos son mayores en los pacientes con FDH y síndrome choque dengue, comparados con los que solo presentan fiebre dengue ⁴⁹. Sin embargo, los niveles totales de IgE son significativamente altos en los pacientes que previamente se expusieron a infecciones por dengue ⁵⁰.

Algunos estudios sugieren que durante las infecciones severas por dengue la respuesta Th1 está suprimida, mientras otros reportan una respuesta Th2 predominante ⁵¹.

Varios grados de trombocitopenia son comunes en la FDH. Algunos de los mecanismos responsables de esto incluyen: Anticuerpos antiplaquetarios tipo IgM, anticuerpos específicos para virus dengue, hipocelularidad en la médula ósea o destrucción de plaquetas en el hígado y el bazo ⁵². Los anticuerpos antiplaquetarios causan lisis plaquetaria en presencia de complemento. Estos se encuentran en altas concentraciones en los pacientes con FDH y síndrome choque dengue comparados con los pacientes con fiebre dengue, lo cual explica el mayor grado de trombocitopenia visto en la FDH ⁵³. El serotipo dengue 2 se fija a las plaquetas humanas solo en presencia de anticuerpos específicos contra el virus lo que soporta el rol de la destrucción plaquetaria mediada inmunemente ⁵⁴.

Las infecciones por dengue, además se caracterizan por aumento en los linfocitos atípicos e incremento en el número de células B y disminución en el número de células T (debido a anticuerpos anti células T). Estos cambios son más pronunciados durante el día de disminución de la fiebre o desarrollo del choque ⁵⁵. Anticuerpos contra células B también se han encontrado en pacientes con FDH. Estos podrían potencialmente modular la respuesta inmune humoral durante la infección ⁵⁶.

1.9.2. Respuesta de citoquinas en infecciones por virus dengue

El virus del dengue infecta monocitos, linfocitos B y mastocitos, los cuales producen diferentes citoquinas. De acuerdo con investigaciones de Chaturvedi y cols, las concentraciones séricas de TNF- α , Interleuquinas 2, 6 e INF- γ , se encuentran mucho más elevadas los primeros 3 días de la enfermedad, mientras que interleuquinas 10, 5 y 4 se elevan posteriormente ⁵⁷. La IL 2 y el IFN- γ son citoquinas Th1, mientras que IL5 e IL4 son citoquinas Th2, esto sugiere que la respuesta Th1 se da durante los primeros 3 días de enfermedad, y la respuesta Th2 ocurre después ⁵⁰. Niveles

incrementados de IL 13 e IL 18 se han reportado durante infecciones severas por dengue, siendo mas altos en pacientes con FDH grado IV. Los niveles de IL 12 son mayores en pacientes con fiebre dengue, pero indetectables en pacientes con FDH grados III y IV. Los niveles de factor de crecimiento transformante beta (un inhibidor de citoquinas tipo Th1 y aumentador de citoquinas Th2) se correlacionan se correlacionan con la severidad de la enfermedad y muestran una relación inversa con los niveles de IL 12 ⁵⁸. Estos reportes sugieren que la respuesta predominante Th2 ocurre en la FDH y en el síndrome de choque dengue, mientras que la respuesta Th1 protege contra infecciones severas. Los pacientes con fiebre dengue hemorrágico presentan niveles elevados de FNT- α , IL6, IL13, IL18, y factor citotóxico, comparados con los pacientes con fiebre dengue. Estas citoquinas están implicadas en el aumento de la permeabilidad capilar y el choque durante las infecciones por dengue ^{58, 59}. Además el factor citotóxico, producido por las células T CD4, induce la producción de citoquinas proinflamatorias como son IL1 α , FNT- α , e IL8. Los niveles de factor citotóxico, se correlacionan con la severidad de la enfermedad (siendo más altos en pacientes con FDH grado IV). Autoanticuerpos contra e factor citotóxico protegen contra enfermedad severa, encontrándose altos niveles de estos, en pacientes con enfermedad leve ⁶⁰.

Las concentraciones de IL6 son mayores en pacientes con FDH y síndrome choque dengue ⁶¹. La IL6 es producida principalmente por los mastocitos y las células endoteliales ^{62, 63}. Esta es un pirógeno endógeno que también incrementa la permeabilidad de las células endoteliales. El endotelio también produce IL8, la cual tiene una potente actividad proinflamatoria y quimiotáctica. Los niveles de esta interleuquina se encuentran altos durante infecciones severas y mayores en quienes mueren por la infección. Los neutrófilos activados liberan proteinasas tales como elastasas, las cuales facilitan la injuria endotelial, activan el complemento la coagulación y los sistemas fibrinolíticos. Debido a que los pacientes con infecciones severas tienen niveles incrementados de IL8 y elastasas, se piensa que estos juegan un papel importante en la patogénesis de las infecciones por dengue ^{64, 65}.

Los linfocitos infectados por virus dengue producen tanto IFN $-\alpha$ como IFN $-\gamma$, el IFN- α inhibe la infección de monocitos por virus dengue siendo importante en el control de la infección primaria ⁶⁶. Aunque los niveles de INF- α son mayores en FDH que en la fiebre dengue, no se han visto diferencias entre los niveles de los diferentes grados de FDH ⁶⁷. El INF- γ es producido en etapas tempranas de la infección, sus niveles picos se encuentran sobre o antes del día de la defervescencia y coinciden con la desaparición de la viremia ⁶⁸.

Las células dendríticas infectadas por virus dengue, producen altos niveles de FNT- α e IFN- α pero bajos niveles de IL12. Estos bajos niveles de IL12 en FDH son probablemente debidos a falla en su inducción por parte de IFN- γ ⁶⁹. Estudios sugieren que el IFN- γ regula los receptores FC gamma sobre los monocitos aumentando la infección viral ⁷⁰. El FNT-a prolonga la supervivencia de las células dendríticas por regulación de factores antiapoptóticos dentro de estas. La prolongación de la supervivencia de estas células infectadas contribuye al desarrollo de infecciones severas ⁷¹. Las concentraciones séricas de FNT- α , IFN- γ , IL10 y receptores solubles de FNT están significativamente altos en pacientes con FDH comparados con los controles normales. Los niveles incrementados de FNT- α e IL10 se correlacionan con manifestaciones hemorrágicas y disminución plaquetaria respectivamente. La IL 10 puede también regular la función plaquetaria y contribuir entonces a los defectos plaquetarios asociados con las infecciones por dengue ⁷².

1.9.3. Respuesta inmune celular

El virus dengue puede infectar tanto linfocitos T CD4 como LT CD8 ⁷³. Después de la infección primaria los linfocitos T desarrollan memoria serotipo específica y reactiva cruzada. La respuesta cruzada al serotipo dengue -2 tiende a ser mayor que la que se presenta con otros serotipos ⁷⁴. Durante una exposición secundaria al virus, los linfocitos T CD4 y CD8 aumentan la infección por la producción de citoquinas ⁷⁵.

En respuesta a los antígenos virales, las células T CD4 producen IFN- γ , FNT- α , FNT- β , los cuales contribuyen a la patogénesis de las infecciones secundarias con dengue virus ⁷⁶. Las células T CD4 de pacientes con infecciones previas por dengue producen IFN- γ después de la estimulación por el antígeno dengue. El INF- γ favorece la infección de monocitos por virus dengue por regulación de los receptores FC gamma ⁷⁷.

Las infecciones por dengue están asociadas con disminución en el número de células T CD4, CD8 y Natural Killer, estos niveles se encuentran más bajos durante el día de la disminución de la fiebre o el desarrollo del choque y se incrementan posteriormente. El número de células B no se ve afectado ⁷⁸. Durante la infección también se produce supresión de la médula ósea, lo que contribuye a la linfopenia absoluta ⁷⁹.

Estudios clínicos sugieren que puede ocurrir supresión de la respuesta de células T en fiebre dengue y FDH, lo cual puede persistir al menos 2 semanas después del inicio de la fiebre ⁸⁰. Se cree que esta supresión es debida a un defecto primario en las células presentadoras de antígeno. La IL10, cuyos niveles están incrementados en la FDH, regula la respuesta de las células presentadoras de antígenos e induce la no respuesta de las células T. Patrones similares de supresión se han visto seguidos a infecciones virales tales como el sarampión y la mononucleosis, lo que incrementa el riesgo de infecciones secundarias.

1.10. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE FDH

Dentro de los factores que se han propuesto para el desarrollo de la FDH se encuentran: Serotipo y virulencia del virus dengue infectante ⁸¹, edad, sexo, estado inmunológico, y factores genéticos del huésped. Los casos fatales y las tasas de hospitalización por FDH y síndrome choque dengue, son mayores en lactantes y en ancianos; también se ha reportado infección más severa en mujeres ⁸².

Generalmente la malnutrición predispone a muchas enfermedades infecciosas y se correlaciona positivamente con enfermedades severas, sin embargo la malnutrición es infrecuente en los pacientes que desarrollan FDH comparado con pacientes con otras enfermedades infecciosas o niños sanos ⁸³.

La FDH es común entre pacientes que sufren enfermedades crónicas (por ejemplo diabetes mellitus o asma bronquial) ^{84,85}. El virus Dengue-2, se replica mejor dentro de las células mononucleares de los pacientes asmáticos ⁸⁵. Futuras investigaciones de estos aspectos pueden ayudar a un mejor entendimiento de la fisiopatología de la FDH y permitirán identificar posibles opciones terapéuticas.

1.11. COMPLICACIONES DE LA FIEBRE DENGUE HEMORRAGICO

Las infecciones severas por virus dengue pueden presentar complicaciones tales como falla hepática, coagulación intravascular diseminada, encefalopatía, miocarditis, falla renal y síndrome hemolítico urémico ⁸⁶. Aunque estas complicaciones son

generalmente raras, en los últimos años se han visto reportadas con elevada frecuencia .

1.11.1. FALLA HEPATICA

El compromiso hepático es común en todas las formas de dengue debido a que en los hepatocitos y las células de Kupffer se lleva a cabo la replicación viral. Los niveles de Alaninotransaminasa y aspartatotransaminasa están significativamente elevados y las globulinas significativamente disminuidas en los pacientes con los grados más severos de FDH ^{86, 87}.

La infección con los serotipos dengue-3 o dengue-4, produce mayor compromiso hepático (enzimas hepáticas más elevadas comparadas con infecciones por otros serotipos) ⁸⁸.

La falla hepática fulminante puede ocurrir debido a hepatitis focal o necrosis hepática causando encefalopatía hepática y muerte ⁸⁹. Generalmente se presenta con convulsiones y cambios en el estado de conciencia, puede presentarse ictericia. El examen neurológico puede mostrar hiperreflexia o una respuesta plantar extensora. Puede haber además anormalidades electrolíticas e hipoglicemia.

1.11.2. ENCEFALOPATIA

La encefalopatía se ha reportado en el 0.5% de los pacientes con FDH con una tasa de mortalidad del 22% ⁹⁰. Muchos factores contribuyen al desarrollo de la encefalopatía: Disfunción hepática, desequilibrio electrolítico, edema cerebral, hipoperfusión, y la encefalitis por dengue ⁹¹. El virus del dengue ha sido aislado del líquido cefalorraquídeo de pacientes con características de encefalitis ⁹¹. Otras manifestaciones neurológicas como alteración del estado de conciencia, convulsiones, espasticidad, hemiplejía, y signos de Kerning positivo, se han reportado en el 5.4% de los pacientes con dengue.

1.11.3. MIOCARDITIS

La miocarditis aguda y reversible se ha reportado como una de las complicaciones en los pacientes con infecciones por dengue ⁹².

Durante los últimos años, modelos animales han contribuido al conocimiento y entendimiento de la patogénesis de la miocarditis viral. Clásicamente se pensaba que la infección viral mediaba directamente el daño al miocito ⁹³. Aunque la infección viral es el desencadenante inicial de la miocarditis, actualmente se reconoce que la respuesta inflamatoria del huésped a la infección, es el mayor factor contribuyente al daño miocárdico ^{94,95}. La secuencia de eventos seguidos a la infección viral en modelos murinos ha sido revisada extensamente. Se han propuesto 3 estados temporales en la miocarditis:

- Fase aguda inicial (primeros 3 días), durante la cual hay evidencia de citotoxicidad viral directa con necrosis focal de las miofibrillas. Una vez que el virus penetra al organismo, hay replicación y absorción en varios órganos e infecta a los miocitos, provocando lisis celular, tanto por inmunidad celular, como humoral ⁹⁵.
- Segunda fase (días 4 a 14) : Durante esta se produce activación de macrófagos y la subsecuente producción de citoquinas como IL1b, IL2, FNT- α , e interferón $-\gamma$, resultando en un infiltrado inflamatorio. También hay producción de óxido nítrico, el

cual causa disminución de la contractilidad cardiaca durante la miocarditis, en forma directa o a través de sus productos secundarios como el peroxinitrito ⁹⁶. Las células natural killer, reclutadas al sitio de la inflamación por IL2 y linfocitos T citotóxicos, juegan un papel muy importante en la eliminación de los miocitos infectados y limitan la replicación viral. Anticuerpos neutralizantes también aparecen durante este estadio y la presencia de altos títulos de estos se correlaciona fuertemente con la eliminación del virus del corazón.

Modelos animales han demostrado la importancia de los linfocitos T citotóxicos en la patogénesis de la miocarditis ⁹⁷. La inmunidad medida por células, conlleva a la activación de células T, las cuales destruyen las células miocárdicas infectadas por el virus a través de la producción de citoquinas, soportando este concepto se ha encontrado que los pacientes con miocarditis tienen elevadas concentraciones de citoquinas proinflamatorias tales como FNT- α , IL1b, e IL6 ⁹⁸. Se ha encontrado también la expresión de citoquinas antiinflamatorias como IL10 e IL12 en las células miocárdicas, protegiendo contra la injuria mediada inmunemente, lo cual sugiere una interrelación entre citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias durante esta fase de la miocarditis ^{99, 100}. Las células Th1 producen citoquinas proinflamatorias y contribuyen a la inmunidad mediada por células, mientras que las células Th2 aumentan la inmunidad humoral. Se ha hipotetizado además, que las células T citotóxicas reaccionan en forma cruzada contra antígenos que se encuentran normalmente en el tejido miocárdico ^{101, 102}.

- La fase crónica de la miocarditis (días 15 a 90) se caracteriza por fibrosis miocárdica difusa y disfunción cardiaca. Una teoría propuesta es que la persistencia de RNA viral en los miocitos cardiacos conlleva a la muerte continua de miocitos y activación de linfocitos T citotóxicos conduciendo al desarrollo de cardiomiopatía dilatada y la transición a la fase crónica de miocarditis ^{103, 104}. Alternativamente la recurrencia de la infección puede provocar la respuesta de células T y causar daño miocárdico adicional a través de mecanismos inmunes ^{105, 106}. Finalmente algunas evidencias sugieren que la apoptosis de las células miocárdicas ocurre en respuesta a la infección viral siendo este un tercer mecanismo posible para la transición a cardiomiopatía dilatada ^{107, 106}. Adicionalmente se ha visto una predisposición genética para desarrollar miocardiopatía dilatada ^{108, 109}.

La miocarditis aguda se presenta en general de dos formas. La más frecuente, que afecta al 70-80 por ciento de los pacientes, se caracteriza por sintomatología de insuficiencia cardiaca de origen agudo con cardiomegalia moderada y con evidencia de disfunción ventricular izquierda. La biopsia miocárdica realizada precozmente mostraría datos de miocarditis activa o border-line siguiendo los criterios de Dallas. La mayoría de los pacientes experimentan una mejoría progresiva con normalización de la función ventricular en 1-3 meses. Algunos pacientes muestran una recuperación incompleta y evolucionan hacia una miocardiopatía dilatada ¹¹⁰.

Un 20-30 por ciento de los pacientes pueden tener un curso fulminante con aparición brusca de un cuadro de choque cardiogénico con sintomatología severa, situación crítica acompañada de edema agudo de pulmón, cardiomegalia severa y disfunción ventricular izquierda severa. Aproximadamente 1/3 de estos pacientes fallece en la fase aguda de la enfermedad; la mayoría se recuperan después de tratamientos intensivos que pueden incluir la necesidad de ECMO o asistencia ventricular y una minoría presenta recuperación incompleta y evolución hacia una miocardiopatía dilatada¹¹¹.

El seguimiento clínico a largo plazo y los estudios de biopsias seriadas han puesto de

manifiesto la evolución de miocarditis a miocardiopatía dilatada en un 10-20 por ciento de los pacientes con miocarditis aguda. La supervivencia de los niños con miocarditis aguda es difícil de precisar ya en algunas series el diagnóstico es clínico mientras que en otras es histológico, esta varía dependiendo de las series entre un 0 y un 30 por ciento. La mayoría de las muertes suceden en la fase aguda de la enfermedad. La evolución hacia miocardiopatía dilatada puede suponer entre el 10 y el 20 por ciento. En un estudio realizado en Australia un 35 por ciento (25/70) de los pacientes pediátricos diagnosticados de miocardiopatía dilatada tenían miocarditis linfocitaria. El pronóstico de la miocardiopatía dilatada en la infancia es variable, los datos de supervivencia en niños son diferentes y mejores que los datos de adultos especialmente en pacientes menores de dos años. Clásicamente se ha descrito que 1/3 de los pacientes con miocardiopatía dilatada sin distinción de edad ni de diagnóstico de base mejoraban, 1/3 tenían una situación estable y 1/3 fallecían. La supervivencia al año de niños con miocardiopatía dilatada es de 60-70 por ciento y a los 5 años de 35-56 por ciento. Dado que la evolución de estos pacientes puede variar entre la recuperación completa y el fallecimiento es muy importante detectar factores pronósticos adversos para planear estrategias terapéuticas para cada paciente; la identificación de pacientes con riesgo alto de fallecimiento ayudaría en la toma de decisiones para su inclusión en listas de espera de trasplante ¹¹².

Otros signos clínicos que se pueden presentar son taquiarritmias o bloqueos auriculoventriculares que pueden producir síncope y muerte súbita ^{113, 114}. Algunos pacientes muestran signos de embolismos sistémico y/o pulmonar ^{115, 116}. Puede haber dolor torácico cuando se asocia a una pericarditis (miopericarditis) ¹¹⁷. Los pacientes más susceptibles a padecer miocarditis graves son los neonatos que pueden desarrollar en poco tiempo insuficiencia cardiaca refractaria, choque cardiogénico y muerte ¹¹⁸.

Al examen físico puede constatarse taquicardia sinusal, que es desproporcionada cuando se asocia a fiebre y puede presentarse hasta en el 50% de los pacientes ¹¹⁹. Cuando ocurre disfunción sistólica del ventrículo izquierdo puede auscultarse el primer ruido cardíaco disminuido, soplo sistólico de insuficiencia mitral, así como galope ventricular por tercer ruido izquierdo. Pueden aparecer también signos de congestión venosa sistémica y/o pulmonar ¹¹⁹.

1.11.3.1. Pruebas complementarias para el diagnóstico de miocarditis

1.11.3.1.1. Electrocardiograma

En la miocarditis viral es común la presencia de cambios inespecíficos en el ST y en la onda T. (figura 2). También se puede apreciar prolongación del PR (figura 3) arritmias supraventriculares, extrasístoles ventriculares y bloqueo auriculoventricular entre otras alteraciones del ritmo. (figura 4, 5). En ocasiones pueden dar lugar a un patrón de pseudoinfarto. Puede haber elevación del segmento ST e inversión de la T que generalmente se resuelve en uno o dos meses. El grado de la elevación del ST y la extensión se correlacionan con el grado de elevación de las enzimas cardíacas y, por tanto, con la cantidad de necrosis. La presencia de ondas Q en asociación con elevación del ST puede predecir un curso fulminante, y la presencia de complejos QRS anormales y bloqueo de rama izquierda es indicativo de aumento de riesgo de muerte súbita ¹²³.

El bloqueo completo de rama derecha con o sin hemibloqueo anterior izquierdo es el más común 123.

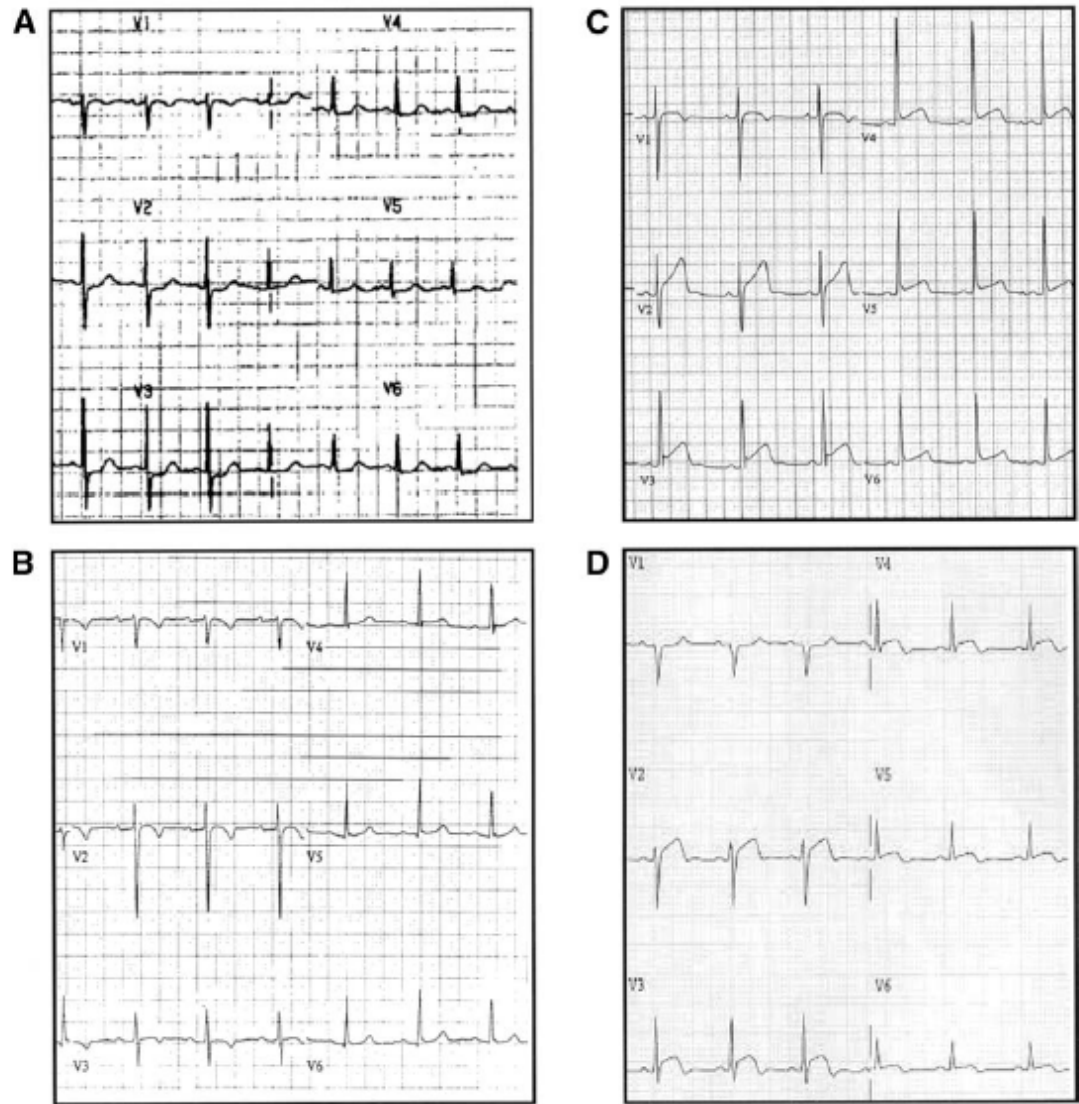


Figura 2. Cambios en el segmento ST y onda T, en miocarditis aguda. A. Depresión del segmento ST. B. Inversión de la onda T. C. Elevación del segmento ST con morfología concava. D: Elevación del segmento ST con morfología convexa. (Myocarditis: emergency department recognition and management, Emergency Medicine Clinics of North America, 2004)

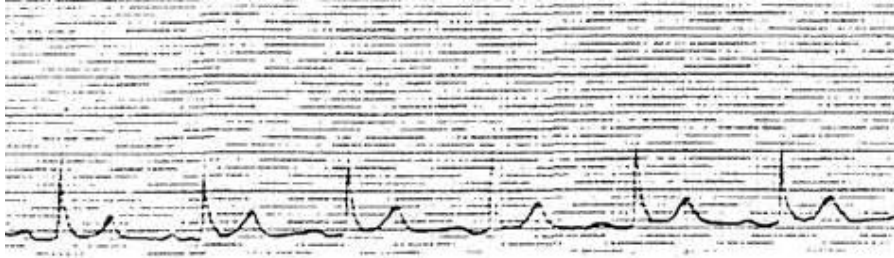


Figura 3. Prolongación del intervalo PR en paciente con fiebre dengue hemorrágico y compromiso cardiaco. (Electrocardiographic and Echocardiographic Changes During the Acute Phase of Dengue Infection. J HK Coll Cardiol, Vol 1 July 1993)

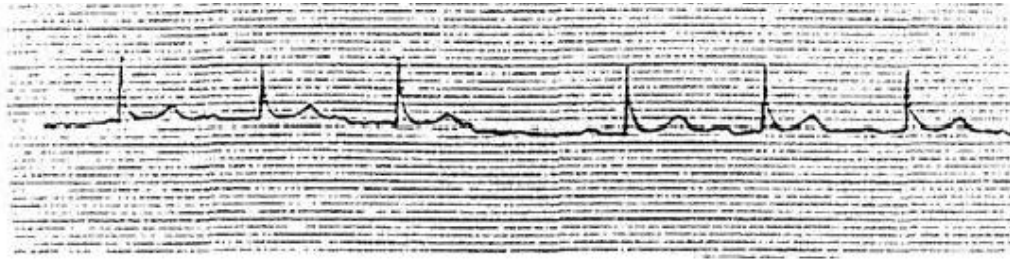


Figura 4. Bloqueo auriculoventricular de II grado en paciente con fiebre dengue hemorrágico y compromiso cardiaco. (Electrocardiographic and Echocardiographic Changes During the Acute Phase of Dengue Infection. J HK Coll Cardiol, Vol 1 July 1993)



Figura 5. Alteraciones del ritmo en paciente con miocarditis. A. Taquicardia sinusal. B. Fibrilación auricular . C. Bloqueo auriculoventricular complete con amplio complejo QRS. D. Taquicardia ventricular. (Myocarditis: emergency department recognition and management, Emergency Medicine Clinics of North America, 2004)

1.11.3.1.2. Enzimas cardiacas

La creatinquinasa y su fracción MB (CPK-MB) están elevadas en las miocarditis agudas, sobre todo en los casos en que existe elevación del ST. Pueden permanecer elevadas durante varios días, sin embargo tiene un bajo valor predictivo. ¹²⁴. Los niveles de Troponina T están elevados en pacientes con miocarditis y son más fiables que las enzimas de necrosis para evaluar el daño miocárdico y se pueden correlacionar con los resultados de estudios inmunohistoquímica en estos pacientes. Los niveles séricos de troponinas son habitualmente muy bajos y en circunstancias normales resultan indetectables. La infiltración linfocítica del corazón, ya sea focal o difusa, explica fácilmente la elevación de las troponinas ¹²⁹. Crónicamente, las elevaciones son tiempo dependientes y generalmente ocurren tempranamente después del inicio de los síntomas. ¹²⁴.

Laurer y cols, reportaron que solo 28 de 80 pacientes (35 %) con miocarditis sospechada, tuvieron niveles elevados de troponina, usando un nivel de corte de troponina de 0.1 ng/ml, estos investigadores reportaron una sensibilidad para detectar miocarditis del 53% y una especificidad del 56%. ¹²⁵. Smith y cols, también examinaron el valor de la troponina I en el Ensayo multicéntrico de tratamiento de miocarditis, aunque la sensibilidad de la elevación de la troponina I fue baja (34%), su especificidad fue alta (89%). El valor predictivo positivo fue de 82% ¹²⁴.

Aunque no se sabe muy bien el perfil temporal de aumentos de CPK, CPK MB y de troponina se deben medir en todos los casos en que se sospeche miocarditis ¹²⁵.

1.11.3.1.3 Ecocardiograma

La ecocardiografía es útil para detectar y cuantificar las alteraciones de la función sistólica. Pueden existir alteraciones segmentarias del engrosamiento y movilidad de las paredes ventriculares. La utilidad de los estudios ecocardiográficos es indiscutible para el diagnóstico de la miocarditis y es también muy importante para la valoración pronóstica. El estudio ecocardiográfico modo M muestra una disminución de los parámetros de función sistólica así como dilatación de cavidades e insuficiencias valvulares AV. Los hallazgos más frecuentes son hipoquinesias generalizadas, las alteraciones segmentarias de contractilidad son menos frecuentes. El cálculo de la fracción de acortamiento (diámetro telediastólico ventricular izquierdo- diámetro telesistólico/ diámetro telediastólico) ofrece una clara valoración de la severidad de la situación clínica. Los valores normales son de 25 a 35 por ciento. También se puede estimar la fracción de eyección (volumen telediastólico ventricular izquierdo volumen telesistólico/volumen telediastólico); los valores normales son de 65-75 por ciento. Se debe descartar la presencia trombos intracavitarios cuando la función contráctil está severamente deprimida. Los ecocardiogramas repetidos pueden utilizarse para controlar la evolución.

La persistencia de anomalías segmentarias en la contracción y la dilatación ventricular sugieren el desarrollo de miocarditis crónica y posible evolución hacia una miocardiopatía dilatada.

1.11.3.1.4. Biopsia miocárdica

La única técnica de diagnóstico que permite la confirmación de una miocarditis es la biopsia endomiocárdica.

La tasa de complicaciones de esta técnica está entre el 2 y el 8%. Rara vez se ha descrito la perforación cardiaca y la muerte ¹²⁶. No está justificada en un paciente sin

complicaciones. La sensibilidad es muy baja y los patrones histológicos son variables. Es más eficaz en las primeras 4 semanas de la enfermedad . Si se realiza , se deberían utilizar técnicas de biología molecular para detección y amplificación del ADN o ARN viral, así como hibridación in situ para aumentar su rendimiento diagnóstico.

En 1987 se publicaron los llamados criterios de Dallas para el diagnóstico anatomopatológico de la miocarditis, que habían sido establecidos originariamente en una conferencia consenso tres años antes. Esta clasificación huye de consideraciones patogénicas (víricas, inmunológicas), clínico evolutivas (aguda, subaguda, crónica) y pronósticas, centrándose en criterios exclusivamente morfológicos. Se describen tres categorías (figura 6):

1. Ausencia de miocarditis: no existe reacción inflamatoria y las células miocíticas pueden ser normales o mostrar cambios inespecíficos (hipertrofia).
2. Miocarditis "borderline" (límitrofe): Existe infiltrado inflamatorio intersticial pero no se acompaña de necrosis de miocitos.
3. Miocarditis: La necrosis y degeneración de miocitos se añade al infiltrado inflamatorio linfocitario intersticial ¹²⁷.

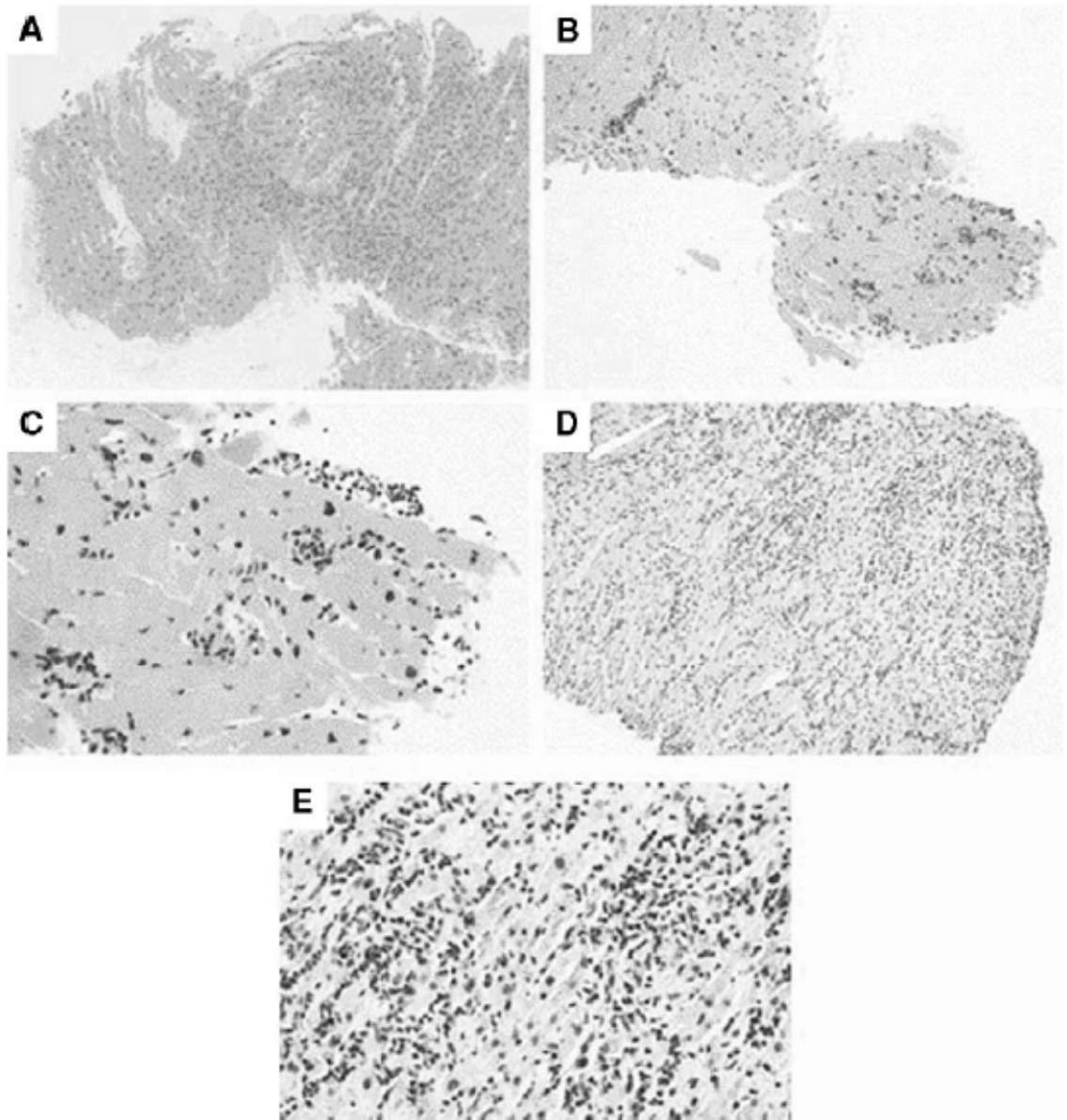


Figura 6. Clasificación histológica de miocarditis según criterios de Dallas. A. Apariencia histológica normal del miocardio. B y C. Miocarditis borderline. D y E. Miocarditis activa. (Myocarditis. N Engl J Med 2000.)

1.11.3.1.5. Estudios isotópicos

Estos métodos identifican inflamación miocárdica de cualquier etiología . Se ha utilizado galio, anticuerpos monoclonales antimiosina marcados con Indio 111 y metaiodobenzilguanidina (MIBG) ¹²⁸. Los fragmentos de anticuerpos monoclonales marcados con Indio111 (directamente contra las cadenas pesadas de miosina), se fijan a los miocitos cardiacos, que han perdido la integridad de su sarcolema y tienen expuesta la miosina intracelular. Estos anticuerpos captan la necrosis de los miocitos ¹²⁹.

1.11.3.1.6. Resonancia magnética (RM)

La resonancia magnética contrastada, parece ser la técnica más promisoría para el diagnóstico de inflamación miocárdica e injuria de miocitos, en base a pequeños estudios observacionales. Además de proveer información anatómica y morfológica, la RM proporciona una caracterización exacta del tejido midiendo los tiempos de relajación T1 y T2. Debido a que la miocarditis activa está típicamente asociada con injuria de los miocitos, incluyendo edema celular, los tiempos de relajación proporcionan una medida sensible para su detección ¹³⁰.

Friederich y cols, evaluaron la utilidad diagnóstica de la resonancia magnética contrastada en 19 pacientes con sospecha de miocarditis. Después de la presentación temprana, el compromiso miocárdico fue generalmente de distribución focal. El compromiso global fue más prominente en las imágenes posteriores y el retorno a la línea de base se dio a los 90 días. Desafortunadamente este estudio no examinó la habilidad de la RM para diferenciar la miocarditis viral de otras causas de cardiomiopatía dilatada aguda ¹³⁰.

1.11.3.2. TRATAMIENTO DE LA MIOCARDITIS

No hay estudios clínicos sobre el tratamiento para la miocarditis ocasionada por virus dengue específicamente, el tratamiento que se realiza en los casos de miocarditis viral sigue unas pautas generales.

El aspecto más importante en el tratamiento de la miocarditis viral en niños es el reconocimiento temprano antes del deterioro clínico. Idealmente estos niños deben ser manejados en un centro pediátrico con cuidado crítico, cardiología y cirugía cardiotorácica. El cuidado de soporte es la base del tratamiento, las metas de este son: Reducir las altas presiones de llenado ventricular, disminuir la resistencia vascular sistémica, y optimizar la entrega y demanda de oxígeno. Los niños que se presentan con signos de falla cardíaca deben ser manejados con soporte inotrópico, reducción de precarga y diuréticos. Evidencia experimental en miocarditis viral en modelos murinos han sugerido potencial contraindicación para el uso de digoxina, especialmente en altas dosis en niños con miocarditis viral. Se ha encontrado que el uso de este medicamento incrementa la expresión de citoquinas proinflamatorias e incrementa la mortalidad. Los datos clínicos no soportan ni refutan su uso, la recomendación actual es que la digoxina podría ser usada con cautela a bajas dosis en estos pacientes. ^{131, 132}.

Después de la estabilización hemodinámica inicial, si el paciente presenta disfunción sistólica ventricular izquierda, debe continuar manejo con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y agentes bloqueadores adrenérgicos ¹³².

Debido a que las secuelas de la miocarditis viral se han relacionado con una anormal inmunidad humoral y celular, se ha planteado que la inmunosupresión podría tener algún beneficio en el tratamiento de la miocarditis ¹³³. Mas de 20 estudios observacionales no controlados han reportado beneficio con el uso de una variedad de agentes inmunosupresores ¹³⁴, y se han podido concluir varios puntos a partir de estos: Primero, la resolución histológica de la inflamación miocárdica no se relaciona cerradamente con la mejoría en la función ventricular; segundo, la alta incidencia en la resolución espontánea de la función contráctil, soporta la necesidad de un grupo control que permita evaluar el tratamiento; finalmente el agente viral específico y el estado inmunológico del huésped puede resultar en diferentes respuestas a la

inmunosupresión. A pesar de estos obstáculos, se han llevado a cabo diferentes ensayos clínicos que se han completado satisfactoriamente. La inmunoglobulina intravenosa se ha usado ampliamente en el tratamiento de niños con miocarditis asociada a enfermedad de Kawasaki ¹³⁵.

Basado en parte en esta evidencia, Druker y cols, trataron 21 niños con presunta miocarditis viral con IVIgG, (2 g/kg) administrada en 24 horas. Estos niños alcanzaron una mejor función ventricular izquierda durante los siguientes 12 meses y tuvieron mayor supervivencia comparados con 25 controles ¹³⁶. Sin embargo, hubo varias limitaciones en este estudio: El grupo que recibió IVIgG difirió significativamente del grupo control en que los niños que recibieron IVIG tuvieron más tratamiento con soporte inotrópico durante la fase aguda, que los niños del grupo control (19/21 en el grupo de IVIG vs 13/25 en el grupo control, $p < 0.01$). La recuperación de la función ventricular izquierda fue determinada ecocardiográficamente de acuerdo a la fracción de eyección ventricular izquierda, la cual es relativamente dependiente de la postcarga. Hubo más número de niños en el grupo de IVIG, tratados reduciendo la postcarga, tanto en la fase aguda como en la crónica de enfermedad (Aguda: 15/21 en el grupo IVIG vs 13/25 en el grupo control, $P < 0.01$; crónica: 15/17 en el grupo IVIG vs 10/19 en el grupo control, $P = 0.02$), produciendo esto serios interrogantes a cerca de la demostrada recuperación en la función ventricular izquierda. Los autores del estudio, reconocieron estas limitaciones y concluyeron que era necesario realizar un nuevo estudio prospectivo, controlado, aleatorizado, para evaluar los efectos del tratamiento de la miocarditis con IVIG ¹³⁷.

Aunque se han realizado numerosos ensayos observacionales y reporte de casos sobre el uso de IVIG para el tratamiento de miocarditis viral, se han realizado pocos estudios clínicos, controlados, aleatorizados . Un estudio en adultos tratados con IVIG, mostró una modesta mejoría en la función ventricular izquierda ¹³⁸, aunque un estudio comparando IVIG con placebo en adultos con cardiomiopatía dilatada de inicio agudo no demostró ningún beneficio ¹³⁹. La función ventricular se recupera en la mayoría de pacientes con miocarditis viral ^{140,141,142}, por lo tanto un grupo control es esencial en cualquier estudio para evaluar el efecto terapéutico de la IVIG.

El mecanismo por el cual la IVIgG puede mejorar la disfunción miocárdica durante la miocarditis es desconocido. La IG podría ser efectiva proporcionando anticuerpos específicos contra virus permitiendo una rápida resolución de la infección miocárdica viral, además es activa neutralizando toxinas microbianas. Un mecanismo alternativo, es su acción sobre la modulación de la respuesta inmune, disminuyendo la inflamación cardíaca y regulando las citoquinas proinflamatorias que tienen un efecto inotrópico negativo, que parece ser resultado de la generación de óxido nítrico inducida por algunas de estas. Por otro lado la IVIG, induce la síntesis del antagonista del receptor de IL1, lo que resulta en regulación de la óxido nítrico sintasa , actúa como agente antiinflamatorio y contiene anticuerpos antiidiotipo, finalmente la inmunoglobulina exógena, acelera el catabolismo de la IgG. Estudios clínicos han demostrado que la terapia con IgG , suprime la miocarditis causada por Coxsackievirus B3 transfiriendo anticuerpos neutralizantes al huésped durante el estado agudo, por lo tanto es concebible que la terapia con IgG durante el estadio agudo podría suprimir la miocarditis cuya etiología sean otros virus cardiotrópicos transfiriendo anticuerpos neutralizantes al huésped ^{143, 144}.

A pesar de la falta de datos clínicos, la conclusión de algunos estudios es que, tanto en adultos como en niños, la IVIg G aún se mantiene como terapia para el tratamiento de la miocarditis viral aguda ^{131,132,143}, sin embargo otros estudios que evalúan el uso

de IVIgG en niños y adultos con miocarditis de posible etiología viral, probada clínica o histológicamente, concluyen que el valor de esta, en dichos pacientes está oscurecido por la pobre calidad de la evidencia, y que además no se ha podido identificar un grupo de pacientes que sean más sensibles a responder a la IVIgG, por lo tanto se requieren grandes estudios controlados aleatorizados para evaluar la eficacia de esta con énfasis en la etiología de la miocarditis, para poder recomendar su uso como práctica rutinaria en todos los pacientes con esta patología ¹⁴⁵.

Reportes de estudios en los cuales se usó tratamiento con inmunoglobulinas en miocarditis viral, concluyen que hay un efecto positivo con el uso de inmunoglobulina enriquecida con IgM (Pentaglobin[®]), en miocarditis producida por adenovirus con erradicación tanto de la infección como de la inflamación a nivel del miocardio ¹⁴⁶; sin embargo son pocos los estudios clínicos controlados, aleatorizados sobre el uso de pentaglobin[®] como terapia en miocarditis viral.

Otras terapias usadas en miocarditis han sido los tratamientos con inmunosupresores como prednisona, azatioprina y ciclosporina; los estudios concluyen que la inmunosupresión no debe ser prescrita de rutina en el tratamiento de miocarditis viral. La inmunosupresión puede ser benéfica en pacientes con miocarditis debida a enfermedades autoinmunes, especialmente Lupus eritematoso sistémico, Escleroderma, y Polimiositis. Los pacientes con miocarditis idiopática de células gigantes también han mostrado algún beneficio con los protocolos agresivos de inmunosupresión ¹²⁹.

2. METODOLOGIA

2.1 Diseño metodológico

Se realizó un estudio clínico prospectivo controlado, para evaluar los efectos de la Inmunoglobulina humana enriquecida con IgM (Pentaglobin®) endovenosa, en pacientes con miocarditis como complicación de la fiebre dengue hemorrágico.

2.2 Población y muestra

El estudio incluyó todos los niños con edad menor o igual a 13 años con diagnóstico de fiebre dengue hemorrágico de acuerdo con los criterios de la OMS, hospitalizados en la unidad de cuidado intensivo pediátrica de el Hospital universitario de Neiva durante el período comprendido entre enero y diciembre de 2004, que presentaron signos de miocarditis. El diagnóstico de infección por virus dengue se confirmó serológicamente por técnica de ELISA.

2.3 Variables utilizadas

Los criterios para diagnosticar miocarditis debían incluir al menos 1 de los siguientes:

- Cambios electrocardiográficos como bajo voltaje de QRS, aplanamiento del segmento ST o de la onda T o arritmias.
- Disfunción miocárdica demostrada por ecocardiograma.
- Elevación en suero de los niveles de enzimas cardíacas (CPK MB – Troponina I)
- Signos clínicos de bajo gasto cardíaco: Bradicardia, hipoperfusión tisular, edemas, disminución de presión de pulso, hipotensión, oliguria.

No se indicó biopsia en ninguno de los pacientes.

2.4 Procedimientos y técnicas de recolección de datos

Los niños fueron asignados en dos grupos. Nueve pacientes fueron asignados al grupo control quienes recibieron el tratamiento usual con cristaloides y soporte inotrópico cuando fue requerido, y once pacientes fueron asignados al grupo estudio quienes recibieron el tratamiento habitual mas una dosis de IVIgGM (5cc/kg de Pentaglobin®, Biotest Pharma GMBH. Dreieich, Germany). Se registraron las características demográficas y los marcadores de severidad de la enfermedad.

La respuesta a la inmunoglobulina fue evaluada por la variación de los siguientes parámetros: Presión de pulso, presión arterial y frecuencia cardíaca, con un seguimiento de 72 horas después de el tratamiento con IVIgGM, con intervalos de 4 horas cada uno. Todos estos datos fueron recolectados de las historias clínicas, en un

formato diseñado para tal fin (Anexo 1). Los resultados fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS.

2.5 Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el comité ético de la institución y la familia aprobó la inclusión del paciente en el estudio (Anexo 2).

3. RESULTADOS

Un total de 265 niños con fiebre dengue hemorrágico ingresaron a la unidad de cuidado intensivo pediátrico del Hospital universitario de Neiva durante el año 2004, de éstos, 20 niños (7,54%) mostraron uno o más signos de compromiso cardiaco.

Los niños con signos de compromiso cardiaco por miocarditis fueron distribuidos en dos grupos: Grupo de Pentaglobin n= 11 y un grupo control n= 9.

Las características demográficas y clínicas de los pacientes al momento de ingreso al estudio se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Características de base de los pacientes

	Grupo estudio N=11	Grupo Control N= 9
Edad en años		
Media	3.3	4.5
90% rango	(4 meses – 12 años)	(6 meses – 11 años)
Género		
Masculino	n= 4	n= 5
Femenino	n= 7	n= 4
Días de enfermedad al inicio de signos de miocarditis		
Media	5.45	4.55
Presión de pulso		
< 10 mmHg	n= 1	n= 0
10-20 mmHg	n= 2	n= 3
> 20 mmHg	n= 8	n= 6
Presión sistólica		
Media	85 mmHg	86 mmHg
Rango 90%	70 – 108 mmHg	77 – 93 mmHg
Presión diastólica		
Media	62 mmHg	60 mmHg
Rango 90%	43- 85 mmHg	52-73 mmHg
Frecuencia cardiaca		
Media	122	102
Rango 90%	76 – 140	60 – 152

Hematocrito %	40%	38,33%
Media	33% -51%	28% - 48%
Rango 90%		
Hepatomegalia		
Media	n=4	n=4.6
Derrame pleural		
Media %	30	36,6
Rango90%	15 – 70	15 – 60
Signos de sangrado		
Si	n=4	n=6
No	n=7	n=3
Cuenta de Plaquetas mm³		
Media	52,818	40,330
Rango 90%	15,000 – 90,000	18,000- 77,000
Tiempo Tromboplastina seg		
Media	75,4	58,5
Rango 90%	46 – 110	38- 120
Tiempo Protrombina seg		
Media	22,13	12,4
Rango 90%	15 – 57	7 – 15
Cambios EKG		
QRS bajo voltaje	n=5	n= 3
Alteraciones segmento ST-T	n= 4	n= 4
Bradicardia	n=2	n= 2
Ecocardiograma n= 10		
FA % media	32.12%	34.63 %
FE% media	64.62%	62.33%
Derrame pericárdico	Grado I n= 4 Grado II n= 1 Grado III n= 1	Grado I n= 4 Grado II n= 0 GradoIII n= 0
Disfunción diastólica leve	n= 1	n= 1
Cardiomegalia leve y disfunción contráctil regional difusa	n= 1	n= 0
Cardiomegalia global más disfunción miocárdica regional	n= 1	n= 0

Disquinesia anteroseptal leve	n= 0	n= 1
Niveles CPK MB		
Media	75, 14 %	
Niveles Troponina I - Media	< 0.01 UI/l	

Los pacientes ingresaron a la UCI en la fase aguda de la enfermedad (media de 5 días de evolución) y presentaron marcadores de severidad como: Derrame pleural (30% en el grupo estudio vs 36.6% en el grupo control), hepatomegalia (Media: 4cm en el grupo estudio vs 4.6 cm en el grupo control), aumento de hematocrito (40% en el grupo estudio vs 38.3% en el grupo control) y presión de pulso menor de 20 mmHg (3 pacientes en cada grupo). Las pruebas de coagulación estuvieron alteradas en todos los pacientes pero solo el 50% presentó sangrados.

La evaluación cardiológica mostró cambios electrocardiográficos con bajos voltajes del QRS o aplanamiento del segmento ST o la onda T en 100% de los pacientes que tuvieron taquicardia o bradicardia. No se presentaron arritmias en ninguno de los pacientes.

El ecocardiograma se realizó en 10 de los pacientes con signos clínicos de miocarditis, este no mostró disfunción miocárdica en ninguno de los pacientes a los cuales se les realizó, con fracciones de eyección del ventrículo izquierdo y fracción de acortamiento en límites normales bajos, en todos los pacientes que tuvieron ecocardiograma, se demostraron efusiones pericárdicas desde grado I a grado III . A pesar de que no se demostró compromiso en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en ninguno de los pacientes, si hubo compromiso en la función diastólica en 2 pacientes, cardiomegalia leve con disfunción contráctil regional difusa en 1 paciente, cardiomegalia global con disfunción miocárdica regional en 1 paciente y disquinesia anteroseptal leve en 1 paciente.

Los niveles de CPK MB estuvieron elevados en todos los pacientes a quienes se les cuantificó (media de 75 U/l), pero los niveles de troponina I fueron normales en todos los pacientes a quienes se les cuantificaron estas enzimas.

La presión de pulso, la presión sistólica, la presión de pulso y frecuencia de pulso, medidas durante 72 h después de la administración de Pentaglobin®, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos y el 100% de los pacientes mostró una recuperación total de estas variables hemodinámicas. Sin embargo hubo una pequeña tendencia a mayores valores en la frecuencia de pulso y la presión de pulso a las 72 del seguimiento en el grupo estudio con un valor de $p > 0.05$. (Tabla 2,3,4,5)

Tabla 2. Seguimiento de la presión de pulso durante 72 h después de administrar Pentaglobin.

	Presión de pulso	0H	6H	12H	24H	36H	48H	72H
Control	M	24.1	34.9	45	42.9	43.1	40.3	34
	N	9	9	9	9	9	7	6
	Error típ. media	3.0	2.6	2.8	3.9	3.9	3.1	3.9
	li	18.2	29.9	39.5	35.3	35.4	34.3	26.3
	ls	30.0	39.9	50.5	50.5	50.8	46.3	41.7
	Pentaglobin	Media	22	36.5	48.9	41.6	45.7	48.1
	N	11	11	11	11	11	10	10
	Error típ. media	2.2	5.2	2.7	3.7	2.7	2.2	3.1
	li	17.6	26.3	43.7	34.4	40.4	43.7	37.0
	ls	26.4	46.8	54.2	48.9	51.1	52.5	49.2

Tabla 3. Seguimiento de frecuencia de pulso durante 72 h después de administrar Pentaglobin

	Frecuencia de pulso	0 H	6 H	12 H	24 H	36 H	48 H	72 H
Control	Median	102.1	106.7	93.2	92.9	86.1	88.0	90.6
	N	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	7.0	7.0
	Error típ. media	11.6	8.7	10.7	7.9	8.7	9.5	7.6
	Li	79.3	89.6	72.2	77.4	69.0	69.3	75.7
	Ls	124.9	123.8	114.2	108.4	103.2	106.7	105.4
	Pentaglobin	Median	122.5	112.1	106.2	117.8	107.5	111.5
	N	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	10.0	10.0
	Error típ. media	6.7	6.5	6.4	8.1	6.5	6.7	5.8
	Li	109.3	99.3	93.7	101.9	94.9	98.4	88.0
	Ls	135.6	124.9	118.6	133.7	120.2	124.6	110.6

Tabla 4. Seguimiento de la presión sistólica durante 72 h después de administrar Pentaglobin

	Presión sistòlica	0 H	6 H	12 H	24 H	36 H	48 H	72 H
Control	Median	86.2	98.9	106.4	108.3	109.6	107.3	107.4
	N	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	7.0	7.0
	Error típ. media	1.8	4.5	6.0	4.6	6.2	5.2	3.8
	Li	82.6	90.1	94.6	99.2	97.5	97.1	100.0
	Ls	89.8	107.6	118.3	117.4	121.7	117.5	114.9
	Pentaglobin	Median	85.4	97.4	97.7	110.3	113.8	113.1
	N	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	10.0	10.0
	Error típ. media	6.3	4.7	4.2	4.7	2.1	3.7	4.7
	Li	73.0	88.2	89.6	101.0	109.6	105.8	102.2
	Ls	97.8	106.6	105.9	119.6	118.0	120.4	120.6

Tabla 5. Seguimiento de la presión diastólica durante 72 h después de administrar Pentaglobin

	Presión diastólica	0H	6 H	12 H	24 H	36 H	48 H	72 H
Control	Media	60.4	62.0	59.9	63.3	67.9	66.9	73.7
	N	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	7.0	7.0
	Error típ. media	3.5	4.7	4.2	3.7	4.3	4.6	3.2
	Li	53.6	52.8	51.6	56.1	59.5	57.8	67.4
	Ls	67.3	71.2	68.2	70.6	76.3	76.0	80.0
Pentaglobin	Media	62.3	62.1	53.3	64.5	68.6	65.2	67.2
	N	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	10.0	10.0
	Error típ. media	5.9	4.0	2.8	4.4	3.9	3.4	2.7
	Li	50.6	54.3	47.8	56.0	61.1	58.5	61.9
	Ls	73.9	69.9	58.8	73.1	76.2	71.9	72.5

En la tabla 6 se muestran los valores de hematocrito y pruebas de coagulación. No se encontraron diferencias entre los grupos, aunque hubo una recuperación más rápida del número de plaquetas en el grupo estudio que en el grupo control, sin una significancia estadística.

Tabla 6. Variación de las pruebas hematológicas después de la administración de Pentaglobin

	Hematocrito	0 H	12 H	24 H	48 H
Control	Media	38.1	36.6	30.4	34.0
	N	8.0	7.0	7.0	5.0
	Error típ. media	2.1	2.3	3.5	1.4
	Li	33.9	32.1	23.5	31.2
	Ls	42.3	41.1	37.2	36.8
Pentaglobin	Media	40.0	32.9	29.6	32.0
	N	11.0	11.0	11.0	6.0
	Error típ. media	2.1	2.0	1.8	2.9
	Li	35.8	28.9	26.2	26.3
	Ls	44.2	36.9	33.1	37.7

	Cuenta de plaquetas	0 H	24 H	48 H	72 H
Control	Media	40333.3	42111.1	50857.1	53800.0
	N	9.0	9.0	7.0	5.0
	Error típ. media	7047.5	9691.7	18294.5	18125.7
	Li	26520.3	23115.4	15000.0	18273.7
	Ls	54146.4	61106.8	86714.3	89326.3
Pentaglobin	Media	52818.2	40190.9	43400.0	114571.4
	N	11.0	11.0	10.0	7.0
	Error típ. media	12263.6	10383.6	7112.1	41780.0
	Li	28781.5	19839.1	29460.2	32682.7
	Ls	76854.9	60542.7	57339.8	196460.1

	Tiempo de protrombina	0h	24h	48h	72 h
Control	Media	12.4	10.8	10.2	10.0
	N	7.0	6.0	5.0	3.0
	Error típ. media	1.4	0.7	0.7	1.0
	Li	9.6	9.6	8.9	8.0
	Ls	15.3	12.1	11.5	12.0
Pentaglobin	Media	22.3	13.0	11.7	12.3
	N	9.0	7.0	6.0	4.0
	Error típ. media	4.5	1.1	0.7	0.9
	Li	13.5	10.8	10.4	10.6
	Ls	31.2	15.2	13.0	13.9

	Tiempo de tromboplastina	0h	24h	48h	72h
Control	Media	58.5	53.4	41.3	40.3
	N	8.0	8.0	6.0	3.0
	Error típ. media	9.1	5.6	4.8	1.5
	Li	40.6	42.4	31.9	37.5
	Ls	76.4	64.4	50.8	43.2
Pentaglobin	Media	75.4	55.9	51.9	47.0
	N	10.0	11.0	8.0	7.0
	Error típ. media	8.4	4.6	5.4	5.2
	Li	59.0	46.9	41.3	36.8
	Ls	91.8	65.0	62.4	57.2

En cuanto al tratamiento con líquidos, los pacientes en ambos grupos recibieron volúmenes similares de fluidos, (grupo control: 152 cc/kg vs 181 cc/kg en el grupo control) durante las 72h de seguimiento post administración de pentaglobin[®]. Igualmente se encontró que la administración de medicamentos inotrópicos fue similar en ambos grupos (dopamina 9 mcg/k/min vs. 9,33 mcg/k/min; dobutamina 5,87 mcg/k/min vs 3,77 mcg/k/min en el grupo estudio vs el grupo control respectivamente) (Tabla 7).

No hubo muertes ni efectos adversos tras la administración de Pentaglobin[®].

Tabla 7. Tratamiento con cristaloides, coloides y soporte inotrópico.

		Volumen cristaloides	Volumen coloides	Dopamina media mcg/kg/min	Dobutamina media mcg/kg/min
Control	volumen total de líquidos en 72h ml/k	152,5	1,77		
	Media Bolos ml /k	10.0	1.4	9.3	3.8
	N	8.0	9.0	9.0	9.0
	Error típ. de la media	3.3	0.7	1.3	1.3
	Li	3.6	0.0	6.8	1.3
	Ls	16.4	2.9	11.9	6.3
Pentaglobin	Total ml/ k en 72 h	181,63	2,7		
	Media Bolos ml/k	11.8	2.5	9.1	5.8
	N	11.0	11.0	11.0	11.0
	Error típ. de la media	3.0	0.9	1.1	1.6
	Li	6.0	0.7	6.9	2.7
	Ls	17.6	4.2	11.3	9.0

4. DISCUSION

Los criterios para el diagnóstico de miocarditis permanecen aún en discusión. Los criterios de Dallas ¹⁴⁷, definieron la biopsia miocárdica como el estándar de oro para el diagnóstico, sin embargo, esta tiene una sensibilidad variable (30-95%)¹⁴⁸, haciendo altamente controversial su interpretación. Avances recientes en técnicas de biología molecular con PCR, han incrementado la sensibilidad diagnóstica y la especificidad de la biopsia endomiocárdica.

El ecocardiograma y el electrocardiograma son herramientas menos específicas en el diagnóstico de miocarditis. El electrocardiograma clásicamente muestra taquicardia sinusal o complejos QRS de bajo voltaje, aplanamiento de el segmento ST y onda T y variedad de arritmias. El ecocardiograma algunas veces muestra una función ventricular globalmente disminuida aumento de las dimensiones de las cavidades ventriculares con o sin adelgazamiento de las paredes ventriculares, anomalías en el movimiento de las paredes ventriculares y efusión pericárdica ¹⁴⁹.

En este estudio no se pudo demostrar disfunción miocárdica por medio del ecocardiograma, sin embargo todos los pacientes estaban recibiendo soporte inotrópico en el momento de la realización de este. En contraste, todos los pacientes a quienes se les realizó ecocardiografía, presentaron efusión pericárdica y cambios electrocardiográficos; las enzimas cardiacas, específicas para injuria miocárdica tuvieron resultados variables. Aunque estos hallazgos son inespecíficos, no se explican por el choque y sugieren algún grado de compromiso cardiaco.

A pesar de que las autopsias no han demostrado la presencia de virus en el miocardio, en 1972 aparece una de las primeras publicaciones que reporta miocarditis y cardiomiopatía después de infección por virus dengue ¹⁵⁰, otros autores (Nagaratman, 1973) también describieron un arbovirus tipo dengue como causa de miocarditis y pericarditis ¹⁵¹.

Posteriormente, Kabra y colaboradores, describieron la presentación de disfunción miocárdica en 9 (16.5%) de 54 pacientes con fiebre dengue hemorrágico, determinada ecocardiograficamente ¹⁵². Wali JP, en un estudio de 17 pacientes con infección por virus dengue 2, mostró disminución en la función cardiaca, hipoquinesia global y una baja fracción de eyección ventricular (40%) en 7 pacientes ¹⁵³. Otro reporte de caso mostró un niño quien desarrolló bradicardia debida a disfunción del nodo sinusal después de recuperarse de una infección por virus dengue ¹⁵⁴.

Nuestro estudio encontró signos de miocarditis en 7.54% de los niños que ingresaron con diagnóstico de fiebre dengue hemorrágico a la unidad de cuidado intensivo pediátrico del Hospital universitario de Neiva durante el año 2004.

El compromiso miocárdico durante la infección por virus dengue, generalmente es benigno y transitorio, y se caracteriza por bradicardia o alteraciones en el ritmo que se presentan durante la fase de recuperación de la enfermedad ¹⁵⁵, sin embargo, los pacientes en nuestro estudio mostraron signos de miocarditis principalmente en la fase aguda de la enfermedad (media de 5 días en ambos grupos) cuando la viremia se encuentra más alta, lo cual podría explicarse por un rol directo del virus en la

patogénesis del compromiso cardiaco. Además, las citoquinas proinflamatorias son liberadas en la fase aguda de la enfermedad, afectando igualmente la función miocárdica. Por ejemplo el $TNF\alpha$, durante la miocarditis, produce bloqueo de los canales de calcio produciendo bradicardia y disfunción miocárdica ¹⁵⁶.

El mecanismo de acción de la inmunoglobulina en miocarditis se ha explicado en diversos modelos experimentales, en los cuales altas dosis de IVIgG modulan la activación de células monocíticas y endoteliales, lo cual a su vez disminuye la producción de citoquinas proinflamatorias ¹⁵⁷.

Por otro lado, la inmunoglobulina humana enriquecida con IgM endovenosa (IVIgGM) produce una mayor inhibición de la liberación de $TNF\alpha$ ¹⁵⁸, y una mayor actividad antiinflamatoria dada por una mejor capacidad inhibitoria del complemento, comparada con la IVIgG pura ¹⁵⁹. En otros estudios, Pentaglobin, ha mostrado ser más efectiva que la IgG previniendo los depósitos de complemento invitro, y previniendo los depósitos de complemento en modelos murinos de nefritis. Además Pentaglobin inhibe significativamente las reacciones linfocíticas y es más efectiva que la IgG sola inhibiendo la actividad de IL2. Pentaglobin a concentraciones de 0.1 mg/ml estimula la producción de IFN, TNF e IL6 por parte de linfocitos, mientras que a altas concentraciones los niveles de estas citoquinas se encuentran significativamente reducidos ¹⁶⁰.

En miocarditis por citomegalovirus, dosis moderadas de IVIgGM han demostrado mejoría clínica con erradicación tanto de la inflamación como del virus (nivel de evidencia B, grado de recomendación IIb)¹⁴⁶.

Nuestro estudio no pudo demostrar el beneficio de el uso de IVIgGM en miocarditis por virus dengue. La presión de pulso, presión sistólica, presión diastólica, y frecuencia de pulso, no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, sin embargo, hubo una tendencia a mayores valores de presión de pulso, presión sistólica y frecuencia de pulso a las 48 y 72 h de seguimiento posterior a la administración de IVIgGM en el grupo estudio. También notamos una elevación mayor en la cuenta de plaquetas en el grupo estudio, después de la administración de IVIgGM, similar a lo descrito en estudios previos en los cuales la trombocitopenia presentada en la fiebre dengue hemorrágico, se recupera más rápido después de el uso de IVIgG ¹⁶¹.

Este estudio tuvo varias limitaciones: La muestra obtenida fue muy pequeña debido a que durante el año de recolección de datos solo 20 pacientes con FDH admitidos en la UCI pediátrica presentaron signos de miocarditis. Solo algunos de los pacientes incluidos en el estudio tuvieron todas las pruebas complementarias para el diagnóstico de miocarditis: no a todos se les realizaron las enzimas cardiacas, el EKG y el ecocardiograma. Los pacientes a quienes se les realizó la cuantificación de troponina I tuvieron esta enzima dentro del rango de normalidad lo que lleva a evaluar la sensibilidad de esta prueba en el diagnóstico de miocarditis ya que todos estos pacientes mostraron signos clínicos de compromiso cardiaco no explicable por el estado de choque y además presentaron niveles elevados de CPK MB, enzima cardiaca específica de injuria de éste órgano, o se podría evaluar la confiabilidad del laboratorio para la cuantificación de la troponina.

Basado en este estudio, no podemos recomendar el uso rutinario de la IVIgGM como tratamiento de la miocarditis asociada a infección por virus dengue, debido a que no tuvimos un tamaño de muestra confiable para encontrar datos estadísticamente

significativos; por lo tanto es necesario un estudio que comprometa mayor número de pacientes para validar el uso de IVIgGM en miocarditis asociada a virus dengue.

BIBLIOGRAFIA

1. Malavige, S Fernando, D J Fernando and S L Seneviratne. Dengue viral infections, Postgrad. Med. 2004; 80;588-601.
2. Guzman Tirado MG, Kouri Flores G, Bravo Gonzalez JR. Emergence of dengue hemorrhagic fever in the Americas. Reemergence of dengue. Rev Cubana Med Trop 1999;51:5-13.
3. Organización Panamericana de la Salud: La Salud en las Américas. Washington, 1998. Volumen 1. Publicacion Cientifica No 569.
4. Pan American Health Organization: Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever in the Americas: Guidelines for Prevention and Control. Scientific Publication No. 548, Washington, 1994, 98 pp.
5. Organización Panamericana de la Salud: Resurgimiento del dengue en las Américas. Boletín Epidemiológico, 1997, 18(2): 1 - 6
6. Organización Panamericana de la Salud: El dengue y la fiebre hemorrágica de dengue en las Americas: una visión general del problema. Boletín Epidemiológico, 1992, 13(1):9 -10
7. Organización Panamericana de la Salud: Dengue y fiebre hemorrágica del dengue, 1996. Boletín Epidemiológico, 1996, 17(4):12-14
8. Organización Panamericana de la Salud: Dengue en Costa Rica y Panamá. Boletín Epidemiológico, 1994, 15(2): 9 -10
9. Tirado MG, Flores G, Bravo Gonzalez JR. Emergence of dengue hemorrhagic fever in the Americas. Reemergence of dengue. Rev Cubana Med Trop 2002;51:5-13.
10. Halstead SB, Streit TG, Lafontant JG, et al. Haiti: absence of dengue hemorrhagic fever despite hyperendemic dengue virus transmission. Am J Trop Med Hyg 2001;65:180-3.
11. Guzman MG, Kouri G. Advances in dengue diagnosis. Clin Diagn Lab Immunol 1996;3:621-7.
12. Young PR, Hilditch PA, Bletchly C, et al. An antigen capture enzyme-linked immunosorbent assay reveals high levels of the dengue virus protein NS1 in the sera of infected patients. J Clin Microbiol 2000;38:1053-7.
13. Libraty DH, Young PR, Pickering D, et al. High circulating levels of the dengue virus nonstructural protein NS1 early in dengue illness correlate with the development of dengue hemorrhagic fever. J Infect Dis 2002;186:1165-8

14. Hilditch PA, Bletchly C, et al. An antigen capture enzyme-linked immunosorbent assay reveals high levels of the dengue virus protein NS1 in the sera of infected patients. *J Clin Microbiol* 2003;38:1053–7.
15. Ahmed FU, Mahmood CB, Sharma JD, et al. Dengue fever and dengue haemorrhagic fever in children the 2000 outbreak in Chittatong, Bangladesh. *Dengue Bulletin* 2001;25:33–9.
16. Kabra SK, Jain Y, Pandey RM, et al. Dengue haemorrhagic fever in children in the 1996 Delhi epidemic. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999;93:294–8.
17. Martinez E, Guzman MG, Valdes M, et al. Dengue fever and hemorrhagic dengue in infants with a primary infection. *Rev Cubana Med Trop* 1993;45:97–101.
18. Halstead SB, Lan NT, Myint TT, et al. Dengue hemorrhagic fever in infants: research opportunities ignored. *Emerg Infect Dis* 2002;8:1474–9.
19. Mendez A, Gonzalez G. Dengue haemorrhagic fever in children: ten years of clinical experience. *Biomedica* 2003;23:180–93.
20. Srivastava VK, Suri S, Bhasin A, et al. An epidemic of dengue haemorrhagic fever and dengue shock syndrome in Delhi: a clinical study. *Ann Trop Paediatr* 1990;10:329–34.
21. Organización Panamericana de la Salud: Definiciones de Casos. *Dengue. Boletín Epidemiológico*, 2000, 21(2):14-15
22. Pan American Health Organization: Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever in the Americas: Guidelines for Prevention and Control. Scientific Publication No. 548, Washington, 1994, 98 pp.
23. Narayanan M, Aravind MA, Thilothammal N, et al. Dengue fever epidemic in Chennai—a study of clinical profile and outcome. *Indian Pediatr* 2002;39:1027–33.
24. Anuradha S, Singh NP, Rizvi SN, et al. The 1996 outbreak of dengue hemorrhagic fever in Delhi, India. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1998;29:503–6
25. Aggarwal A, Chandra J, Aneja S, et al. An epidemic of dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome in children in Delhi. *Indian Pediatr* 1998;35:727–32.
26. Guzman MG, Alvarez M, Rodriguez R, et al. Fatal dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1997. *Int J Infect Dis* 1999;3:130–5.
27. Lucus GN, Karunatilaka DH, Wijesuriya AP, et al. Guidelines for management of dengue haemorrhagic fever (DHF). Sri Lanka: Sri Lankan College of Paediatricians, 2003.

28. Srivastava VK, Suri S, Bhasin A, et al. An epidemic of dengue haemorrhagic fever and dengue shock syndrome in Delhi: a clinical study. *Ann Trop Paediatr* 1990;10:329–34.
29. Aggarwal A, Chandra J, Aneja S, et al. An epidemic of dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome in children in Delhi. *Indian Pediatr* 1998;35:727–32.
30. Wali JP, Biswas A, Handa R, et al. Dengue haemorrhagic fever in adults: a prospective study of 110 cases. *Trop Doct* 1999;29:27–30.
31. Kabra SK, Jain Y, Pandey RM, et al. Dengue haemorrhagic fever in children in the 1996 Delhi epidemic. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999;93:294–8.
32. Guzman MG, Alvarez M, Rodriguez R, et al. Fatal dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1997. *Int J Infect Dis* 1999;3:130–5.
33. Secretaria de Salud. Coordinación de Vigilancia Epidemiológica. Dengue y Dengue Hemorrágico (Guía práctica para su diagnóstico, tratamiento y manejo). México 1998; 225-229.
34. Díaz AG, Kouri MG, Guzmán L. et al. Cuadro Clínico de la fiebre hemorrágica del dengue/Síndrome de choque del dengue en el adulto. *Bol. Oficina Sanitaria Panamá* 1988; 104 (6): 560-571.
35. Secretaria de Salud. Coordinación de Vigilancia Epidemiológica. Dengue y Dengue Hemorrágico (Guía práctica para su diagnóstico, tratamiento y manejo). México 1998. 68-75.
36. Organización Panamericana de la Salud. Dengue y Dengue Hemorrágico en las Américas (Guías para su prevención y control). Washington D.C. OPS, Publicación Científica No. 548. 1995.
37. Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmanitya S, et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis* 1997;176:313–21.
38. Kalayanarooj S, Nimmanitya S, Suntayakorn S, et al. Can doctors make an accurate diagnosis of dengue infections at an early stage? *Dengue Bulletin* 1999;23:1–9.
39. Huang YH, Liu CC, Wang ST, et al. Activation of coagulation and fibrinolysis during dengue virus infection. *Med Virol* 2001;63:247–51.
40. Van Gorp EC, Suharti C, Mairuhu AT, et al. Changes in the plasma lipid profile as a potential predictor of clinical outcome in dengue hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* 2002;34:1150–3.
41. Guzman MG, Kouri G. Dengue: an update. *Lancet Infect Dis* 2002;2:33–42.
42. King CA, Marshall JS, Alshurafa H, et al. Release of vasoactive cytokines by antibody-enhanced dengue virus infection of a human mast cell/basophil line. *J Virol* 2000;74:7146–50.

43. Huang YH, Lei HY, Liu HS, et al. Dengue virus infects human endothelial cells and induces IL-6 and IL-8 production. *Am J Trop Med Hyg* 2000;63:71–5.
44. Littau R, Kurane I, Ennis FA. Human IgG Fc receptor II mediates antibody-dependent enhancement of dengue virus infection. *J Immunol* 1990;144:3183–6.
45. Halstead SB. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. *Science* 1988;239:476–81.
46. Lin CF, Lei HY, Shiau AL, et al. Endothelial cell apoptosis induced by antibodies against dengue virus nonstructural protein 1 via production of nitric oxide. *J Immunol* 2002;169:657–64.
47. Koraka P, Suharti C, Setiati TE, et al. Kinetics of dengue virus-specific serum immunoglobulin classes and subclasses correlate with clinical outcome of infection. *J Clin Microbiol* 2001;39:4332–8.
48. Thein S, Aaskov J, Myint TT, et al. Changes in levels of anti-dengue virus IgG subclasses in patients with disease of varying severity. *J Med Virol* 1993;40:102–6.
49. Koraka P, Murgue B, Deparis X, et al. Elevated levels of total and dengue virus-specific immunoglobulin E in patients with varying disease severity. *J Med Virol* 2003;70:91–8.
50. Miguez-Burbano MJ, Jaramillo CA, Palmer CJ, et al. Total immunoglobulin E levels and dengue infection on San Andres Island, Colombia. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;6:624–6.
51. Chaturvedi UC, Elbishbishi EA, Agarwal R, et al. Sequential production of cytokines by dengue virus-infected human peripheral blood leukocyte cultures. *J Med Virol* 1999;59:335–40.
52. Hathirat P, Isarangkura P, Srichaikul T, et al. Abnormal hemostasis in dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1993;24(suppl 1):80–5.
53. Lin CF, Lei HY, Liu CC, et al. Generation of IgM anti-platelet autoantibody in dengue patients. *J Med Virol* 2001;63:143–9.
54. Wang S, He R, Patarapotikul J, et al. Antibody-enhanced binding of dengue-2 virus to human platelets. *Virology* 1995;213:254–7.
55. Boonpucknavig S, Vuttiviroj O, Bunnag C, et al. Demonstration of dengue antibody complexes on the surface of platelets from patients with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1979;28:881–4.
56. Gilbreath MJ, Pavanand K, MacDermott RP, et al. Cold-reactive immunoglobulin M antilymphocyte antibodies directed against B cells in Thai children with dengue hemorrhagic fever. *J Clin Microbiol* 1983;17:672–6.
57. Mustafa AS, Elbishbishi EA, Agarwal R, et al. Elevated levels of interleukin-

- 13 and IL-18 in patients with dengue hemorrhagic fever. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2001;30:229–33
58. Vitarana T, de Silva H, Withana N, et al. Elevated tumour necrosis factor in dengue fever and dengue haemorrhagic fever. *Ceylon Med J* 1991;36:63–5.
59. Chaturvedi UC, Elbishbishi EA, Agarwal R, et al. Cytotoxic factor autoantibodies: possible role in the pathogenesis of dengue haemorrhagic fever. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2001;30:181–6.
60. Juffrie M, Meer GM, Hack CE, et al. Inflammatory mediators in dengue virus infection in children: interleukin-6 and its relation to C-reactive protein and secretory phospholipase A2. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65:70–5.
61. Nguyen TL, Nguyen TH, Tieu NT. The impact of dengue haemorrhagic fever on liver function. *Res Virol* 1997;148:273–7.
62. Lum LC, Lam SK, Choy YS, et al. Dengue encephalitis: a true entity? *Am J Trop Med Hyg* 1996;54:256–9.
63. Raghupathy R, Chaturvedi UC, Al-Sayer H, et al. Elevated levels of IL-8 in dengue hemorrhagic fever. *J Med Virol* 1998;56:280–5.
64. Juffrie M, van Der Meer GM, Hack CE, et al. Inflammatory mediators in dengue virus infection in children: interleukin-8 and its relationship to neutrophil degranulation. *Infect Immun* 2000;68:702–7.
65. Kurane I, Ennis FA. Induction of interferon alpha from human lymphocytes by autologous, dengue virus-infected monocytes. *J Exp Med* 1987;166:999–1010.
66. Kurane I, Innis BL, Nimmannitya S, et al. High levels of interferon alpha in the sera of children with dengue virus infection. *Am J Trop Med Hyg* 1993;48:222–9.
67. Green S, Vaughn DW, Kalayanaroj S, et al. Early immune activation in acute dengue illness is related to development of plasma leakage and disease severity. *J Infect Dis* 1999;179:755–62.
68. Libraty DH, Pichyangkul S, Ajariyakhajorn C, et al. Human dendritic cells are activated by dengue virus infection: enhancement by gamma interferon and implications for disease pathogenesis. *J Virol* 2001;75:3501–8.
69. Kontny U, Kurane I, Ennis FA. Gamma interferon augments Fc gamma receptor-mediated dengue virus infection of human monocytic cells. *J Virol* 1988;62:3928–33.
70. Ho LJ, Wang JJ, Shaio MF, et al. Infection of human dendritic cells by dengue virus causes cell maturation and cytokine production. *J Immunol* 2001;166:1499–506.
71. Azeredo EL, Zagne SM, Santiago MA, et al. Characterisation of lymphocyte response and cytokine patterns in patients with dengue fever.

Immunobiology 2001;204:494–507.

72. Mentor NA, Kurane I. Dengue virus infection of human T lymphocytes. *Acta Virol* 1997;41:175–6.

73. Sierra B, Garcia G, Perez AB, et al. Long-term memory cellular immune response to dengue virus after a natural primary infection. *Int J Infect Dis* 2002;6:125–8.

74. Kurane I, Innis BL, Nimmannitya S, et al. Human immune responses to dengue viruses. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1990;21:658–62.

75. Gagnon SJ, Ennis FA, Rothman AL. Bystander target cell lysis and cytokine production by dengue virus-specific human CD4(+) cytotoxic T-lymphocyte clones. *J Virol* 1999;73:3623–9.

76. Kurane I, Innis BL, Nisalak A, et al. Human T cell responses to dengue virus antigens. Proliferative responses and interferon gamma production. *J Clin Invest* 1989;83:506–13.

77. Sarasombath S, Suvatte V, Homchampa P. Kinetics of lymphocyte subpopulations in dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1988;19:649–56.

78. La Russa VF, Innis BL. Mechanisms of dengue virus-induced bone marrow suppression. *Baillieres Clin Haematol* 1995;8:249–70.

79. Mathew A, Kurane I, Green S, et al. Impaired T cell proliferation in acute dengue infection. *J Immunol* 1999;162:5609–15.

80. Guzman MG, Kouri GP, Bravo J, et al. Dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1981: a retrospective seroepidemiologic study. *Am J Trop Med Hyg* 1990;42:179–84.

81. Kabra SK, Jain Y, Pandey RM, et al. Dengue haemorrhagic fever in children in the 1996 Delhi epidemic. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999;93:294–8.

82. Thisyakorn U, Nimmannitya S. Nutritional status of children with dengue hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* 1993;16:295–7.

83. Cunha RV, Schatzmayr HG, Miagostovich MP, et al. Dengue epidemic in the State of Rio Grande do Norte, Brazil, in 1997. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999;93:247–9.

84. Guzman MG, Kouri G, Soler M. Dengue 2 virus enhancement in asthmatic and non asthmatic individual. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1992;87:559–64.

85. World Health Organisation. Prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever: comprehensive guidelines. WHO Regional publication, SEARO, No 29, 1999

86. Pancharoen C, Rungsarannont A, Thisyakorn U. Hepatic dysfunction in dengue patients with various severity. *J Med Assoc Thai* 2002;85(suppl 1):S298–301.

87. Mohan B, Patwari AK, Anand VK. Hepatic dysfunction in childhood dengue infection. *J Trop Pediatr* 2000;46:40–3.
88. Kalayanarooj S, Nimmannitya S. Clinical and Laboratory presentations of Dengue patients with different serotypes. *Dengue Bulletin* 2000;24:53–9.
89. Nguyen TL, Nguyen TH, Tieu NT. The impact of dengue haemorrhagic fever on liver function. *Res Virol* 1997;148:273–7.
90. Cam BV, Fonsmark L, Hue NB, et al. Prospective case-control study of encephalopathy in children with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65:848–51.
91. Lum LC, Lam SK, Choy YS, et al. Dengue encephalitis: a true entity? *Am J Trop Med Hyg* 1996;54:256–9.
92. Wali JP, Biswas A, Chandra S, et al. Cardiac involvement in dengue haemorrhagic fever. *Int J Cardiol* 1998;64:31–6.
93. McManus BM, Chow LH, Wilson JE, et al. Direct myocardial injury by enterovirus: a central role in the evolution of murine myocarditis. *Clin Immunol Immunopathol* 1993;68:159–69.
94. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death. Learning from the past for the future. *Circulation* 1999;99:1091–100.
95. Liu P, Aitken K, Kong YY, et al. Essential role for the tyrosine kinase p56lck in coxsackievirus B3 mediated heart disease. *Nat Med* 2000;6:429–34.
96. Kooy NW, Lewis SJ, Royall JA, et al. Extensive tyrosine nitration in human myocardial inflammation: evidence for the presence of peroxynitrite. *Crit Care Med* 1997;25:812–9.
97. Helderman JH. Review and preview of anti-T-cell antibodies. *Transplant Proc* 1995;27(Suppl 1): 8–9.
98. Opavsky MA, Penninger J, Aitken K, et al. Susceptibility to myocarditis is dependent on the response of ab T lymphocytes to coxsackieviral infection. *Circ Res* 1999;85:551–8.
99. Matsumori A, Yamada T, Suzuki H, et al. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994;72:561–6.
100. Damas JK, Aukrust P, Ueland T, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 enhances and interleukin-10 suppresses the production of inflammatory cytokines in adult rat cardiomyocytes. *Basic Res Cardiol* 2001;96:345–52.
101. Shioi T, Matsumori A, Nishio R, et al. Protective role of interleukin-12 in viral myocarditis. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:2327–34.
102. King CA, Marshall JS, Alshurafa H, et al. Release of vasoactive cytokines by antibody-enhanced dengue virus infection of a human mast cell/basophil line. *J Virol* 2000;74:7146–50.

103. Huang YH, Lei HY, Liu HS, et al. Dengue virus infects human endothelial cells and induces IL-6 and IL-8 production. *Am J Trop Med Hyg* 2000;63:71–5.
104. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000;343:1388–98.
105. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death. Learning from the past for the future. *Circulation* 1999;99:1091–100.
106. Swasdivorn S, Vibulvatanakit S, Sasavatpakde RN, et al. Efficacy of clinical diagnosis of dengue fever in pediatric age groups as determined by the WHO case definition 1997 in Thailand. *Dengue Bulletin* 2001;25:56–64.
107. Kalayanarooj S, Nimmannitya S, Suntayakorn S, et al. Can doctors make an accurate diagnosis of dengue infections at an early stage? *Dengue Bulletin* 1999;23:1–9.
108. Koraka P, Suharti C, Setiati TE, et al. Kinetics of dengue virus-specific serum immunoglobulin classes and subclasses correlate with clinical outcome of infection. *J Clin Microbiol* 2001;39:4332–8.
109. Miguez-Burbano MJ, Jaramillo CA, Palmer CJ, et al. Total immunoglobulin E levels and dengue infection on San Andres Island, Colombia. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;6:624–6.
110. Towbin JA. Pediatric myocardial disease. *Ped Clin North Am* 1999; 46:2, 289-31
111. Lee KJ, McCrindle BW, Bohn DJ et al. Clinical outcomes of myocarditis in childhood. *Heart* 1999;82:226-33.
112. Valdes-Dapena M, Gilbert-Barness E. Cardiovascular causes for sudden infant death. *Pediatr Pathol Mol Med* 2002; 21: 195-211
113. Corrado D, Basso, Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparent normal heart. *Cardiovascular Res* 2001; 50: 399-408.
114. Karjalainen J, Heikkila J. Incidence of three presentations of acute myocarditis in young men in military service. A 20-year experience. *Eur Heart J* 1999; 20: 1120-5.
115. Chairy P, Infante-Rivard C, Karcic A, Conrad AR, Conraads U, Hare IM, et al. Fulminant myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 343: 298-300.
116. Abelmann WH. Clinical manifestations and diagnosis of myocarditis. *Uptodate* 2000, (800).
117. Rigourd V, Dommergues MA, Ayachi A, Kieffer F, Vodovar M, Masson Y, et al. Neonatal enterovirus myocarditis. *Arch Pediatr* 2002; 9: 495-8.
118. Farancino Battle A. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la Miocarditis aguda. *Medicine* 2001; 08: 2509-10.
119. Savoia MC, Oxman MN. Myocarditis and pericarditis. In Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of infectious diseases. 5th Editions.

Churchill Livingstone Philadelphia 2000:925-941.

120. Vilacosta I, Sarriá Cepeda C, San Román Calvar JA. De miocarditis a miocardiopatía dilatada. *Rev. Clín Esp* 1999; 199:555-559.

121. Galve Basilio E, Alfonso Manterola F, Ballester Rodés M, et al. Guías de Práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en miocardiopatías y miocarditis. En: Marín Huerta E, Rodríguez Padial L, Bosch X, Iñiguez Romo A Ed. 2000:363-398.

122. Karjalainen J. Clinical diagnosis of myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Scand J Infect Dis*, 1993;88 (Suppl):33-43.

123. Jared W. Magnani, MD; G. William Dec, MD. Myocarditis Current Trends in Diagnosis and Treatment. *Circulation*. 2006;113:876-890.

124. Luciano Babuin, Allan S. Jaffe. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ*, November 8, 2005, 173.

125. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, Schultheiss HP. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1354–1359.

126. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000;343:1388-98.

127. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ, Olsen EGJ, Schoen FJ. Myocarditis: a histopathological definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987; 1:3-14.

128. William Dec G, Palacios Y, Yasuda T, Fallon JT, An Khaw B, William Strauss H, Haber E. Antimyosin antibody cardiac imaging: its role in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:97-104.

129. Jared W. Magnani, MD; G. William Dec, MD. Myocarditis Current Trends in Diagnosis and Treatment. *Circulation* February 14, 2006.

130. Pohost GM, Hung L, Doyle M. Clinical use of cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2003; 108; 647-653.

131. Levi D, Alejos J. Diagnosis and treatment of pediatric viral myocarditis. *Curr Opin Cardiol* 2001;16:77–83.

132. Batra AS, Lewis AB. Acute myocarditis. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:234– 9.

133. Hobbs RE, Pelegrin D, Ratliff NB, Bott-Silverman C, Rincon G, Sterba R, Badhwar K. Lymphocytic myocarditis and dilated cardiomyopathy: treatment with immunosuppressive agents. *Cleve Clin J Med*. 1989;56: 628–635.

134. Salvi A, Di Lenarda A, Dreas L, Silvestri F, Camerini F. Immunosuppressive treatment in myocarditis. *Int J Cardiol*. 1989;22:329–338.

135. Newburger JW, Sanders SP, Burns JC, et al. Left ventricular contractility and function in Kawasaki syndrome: effect of intravenous gamma globulin. *Circulation* 1989;79:1237– 46.
136. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, et al. g-Globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation* 1994;89:252– 7.
137. Derek S. Wheeler, MD, FAAPa, Neil W. Kooy, MD. A formidable challenge
The diagnosis and treatment of viral myocarditis in children. *Crit Care Clin* 19 (2003) 365– 391.
138. McNamara DM, Rosenblum WD, Janosko KM, et al. Intravenous immune globulin in the therapy of myocarditis and acute cardiomyopathy. *Circulation* 1997;95:2476– 9.
139. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103:2254 –9.
140. Parillo JE. Inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): which patients should be treated with anti-inflammatory therapy? *Circulation* 2001;104:4 – 6.
141. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med* 1995;333:269– 75.
142. Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1994;331:1564 –75.
143. Levi D, Alejos J. Diagnosis and treatment of pediatric viral myocarditis. *Current Opinión Cardiology* 2001;16:77–83.
144. Chiharu kishimoto, Hitoshi Takada, Hiroshi kawamata, Miho umatake, and Hiroshi ochiai. Immunoglobulin Treatment Prevents Congestive Heart Failure in Murine Encephalomyocarditis Viral Myocarditis Associated with Reduction of Inflammatory Cytokines. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2001; Vol. 299, No. 2.
145. Joan L Robinson, Lisa Hartling, Ellen Crumley, Ben Vandermee, and Terry P Klassen, A systematic review of intravenous gamma globulin for therapy of acute myocarditis. *BMC Cardiovascular Disorders* 2005, 5:12.
146. Maisch B, Hufnagel G, Kolsch S, Funck R, Richter A, Rupp H, Herzum M, Pankuweit S. Treatment of Inflammatory Dilated Cardiomyopathy and (Peri)Myocarditis with Immunosuppression and i.v. Immunoglobulins. *Herz*. 2004 Sep;29(6):624-636.
147. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, et al.1987. Myocarditis: a histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1 (1): 3-14
148. Hauck AJ, Kearney DL, Edwards WD.1989 Evaluation of postmortem endomyocardial Biopsy specimens from 28 patients with lymphocytic myocarditis: implications for the role of sampling error. *Mayo Clin Proc*;63:1235– 45
149. Leslie K, Blay R, Haisch C et al. 1989. Clinical and Experimental Aspects of Viral Myocarditis. *Clin Microbiol Rev* Apr. 1989, p. 191-203

150. Obeyesekere I, Hermon Y. 1972. Myocarditis and cardiomyopathy after arbovirus infections (dengue and chikungunya fever). *Br Heart J.* 1972 Aug 34 (8): 821-7
151. Nagaratnam N, Siripala K, de Silva N. 1973. Arbovirus (dengue type) as a cause of acute Myocarditis and pericarditis. *Br Heart J.* Feb; 35(2): 204- 6
152. Kabra SK, Juneja R. 1998. Myocardial Dysfunction in children with dengue Hemorrhagic fever. *Natl Med J India* 11 (2):59-61
153. Wali JP, Biswas. 1998. A. Cardiac Involvement in Dengue Hemorrhagic Fever. *J Cardiol* 64(1):31-6.
154. Prompan W. 2004. Dengue Myocarditis. *Southeast Asia J. Trop Med Public Health* 35 (3) 611-3.
155. Gubler G. 1997. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *CAB international Pathology of dengue infection* :115 – 132.
156. Douglas Mann. Tumor necrosis factor and myocarditis. The fine line between innate and inappropriate immune response. *Circulation* 103:743-749. 2001
157. Kazatchkine M, Kaveri M. 2001. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med*, Vol. 345 No 10 September 6: 747- 755.
158. Tugrul, S. 2002. The effects of IgM enriched immunoglobulin preparations in patient with severe sepsis. *Crit Care Med* 6:357-362.
159. Rieben R, Roos A, Muizert Y. 1999. Immunoglobulin M–Enriched Human Intravenous Immunoglobulin Prevents Complement Activation In Vitro and In Vivo in a Rat Model of Acute Inflammation. *Blood* Vol 93, No 3: 942-951.
160. J.C. Ho, B. Lam, P-L. Khong. Pentaglobin in steroid-resistant severe acute respiratory syndrome. *The international journal of tuberculosis and lung disease.* 8(10) 1173-1179. 2004.
161. Ostronoff, F. Ostronoff, R. Florencio. 2003. Thrombocytopenia Due to Dengue Hemorrhagic Fever Treated with High Dosages of Immunoglobulin *Clinical Infectious Diseases*; 36:1623-1624.

ANEXO 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: _____

Paciente número: _____ Grupo estudio _____ Grupo control _____

Variable	0 h	4 h	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h	28 h	32 h	36 h	40 h	44 h	48 h	52 h	56 h	60 h	64 h	68 h	72 h
FC																			
FR																			
Presión de Pulso																			
PS																			
PD																			
GU																			
Hematocrito	*					*							*						*
Plaquetas	*					*							*						*
Leucocitos	*					*							*						*
TP-TPT	*					*							*						*
TGO-TGP	*																		

ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

ESTUDIO DEL USO DE PENTAGLOBIN EN LOS PACIENTES CON MIOCARDITIS POR VIRUS DEL DENGUE HEMORRAGICO HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO PEDIATRICO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA DURANTE EL AÑO 2004

La fiebre dengue hemorrágico es una enfermedad que puede tener complicaciones fatales como la miocarditis, lo que significa que la función del corazón se encuentra afectada por la enfermedad.

Con el fin de concluir los efectos del Pentaglobin, un medicamento biológico que ha demostrado en algunos estudios clínicos afectar en forma positiva el curso de la miocarditis disminuyendo la severidad de la enfermedad, se realiza el presente estudio, en el cual los pacientes recibirán una dosis de este medicamento y posteriormente se evaluarán los resultados.

El paciente puede presentar algunas reacciones adversas como cefalea o reacción anafiláctica, pero estas son ocasionales y reversibles.

Con este estudio usted contribuirá a estudiar esta patología para en un futuro poder ofrecerles nuevas opciones de tratamiento.

Yo, _____ identificado con cedula de ciudadanía _____

como persona acudiente del paciente _____ acepto que lo incluyan en el estudio y que he tenido claridad de los objetivos y de las consecuencias de este.

Fecha _____