

MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS POR ARBOVIRUS EN EL HOSPITAL
UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA

CINDY LORENA BELTRAN ENDO

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA
NEIVA - HUILA
2017

MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS POR ARBOVIRUS EN EL HOSPITAL
UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA

Grupo de investigación:
Mideneuropsy.

CINDY LORENA BELTRAN ENDO

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Especialista en
Medicina Interna

Asesor Temático

GUILLERMO GONZÁLEZ MANRIQUE
Neurología clínica, Medicina Interna.

Asesor Epidemiológico
LUIS CARLOS ÁLVAREZ
Medicina Interna y Epidemiología.

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA
NEIVA - HUILA
2017

Nota de aceptación:

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, Enero del 2017.

DEDICATORIA

***A* mi familia por la paciencia,
el tiempo no compartido y el apoyo incondicional.**

***A* Dios por las riquezas intelectuales.**

CINDY LORENA

AGRADECIMIENTOS

La autora expresa sus agradecimientos

A los docentes de la especialización en Medicina Interna, quienes a diario fortalecieron nuestro espíritu vocacional.

Al Dr. Guillermo González, Manrique, asesor Temático, maestro incondicional guía en este camino de formación. Gracias por creer en mí y por los sabios consejos que me brindo en todo momento.

A la Universidad Surcolombiana Facultad de Salud y Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, por la oportunidad de formarme como persona y medica internista.

A la unidad de neurofisiología por su amplia colaboración en este proceso.

A mis compañeros de residencia de primero y segundo año del postgrado de Medicina interna, por el apoyo y cuidados que le brindaron a los pacientes que colaboraron con la realización de este proyecto.

A todos los participantes, Mil Gracias...

“La Universidad Surcolombiana no se hace responsable de los Conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCION	16
1. JUSTIFICACIÓN	17
2. ANTECEDENTES	19
3. PREGUNTA DE INVESTIGACION	22
4. OBJETIVOS	23
4.1 OBJETIVO GENERAL	23
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	23
5. MARCO TEORICO	24
5.1 GENERALIDADES DE LOS ARBOVIRUS	24
5.2 VIRUS ZIKA (ZIKV)	24
5.3 VIRUS CHIKUNGUNYA (CHIKV)	24
5.4 DENGUE (DENV)	25
5.5 COMPLICACIONES NEUROLOGICAS ASOCIADAS A ARBOVIRUS	26
5.5.1 Encefalitis	27
5.5.2 Mielitis	30
5.5.3 Síndrome de Guillain-Barré (SGB)	30
5.5.4 Microcefalia	31
5.5.5 Definición de caso según la PAHO- OMS	31
5.5.6 Síndrome de Guillain Barré asociado a infección por virus Zika	32
5.6 OTRAS ENFERMEDADES NEUROINFLAMATORIAS DESCRITAS	33
5.6.1 Encefalomiелitis aguda diseminada	33
5.6.2 Neuromielitis óptica	33

	Pág.	
5.6.3	Parálisis hipocalémica	33
5.6.4	Pruebas diagnósticas	34
5.6.4.1	Estudios de laboratorio para muestras de la fase aguda (< 7 días de inicio de los síntomas)	35
5.6.4.2	Estudios de laboratorio para muestras de la fase convaleciente (>7 días de inicio de los síntomas)	35
6.	OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	36
7.	DISEÑO METODOLOGICO	52
7.1	TIPO DE ESTUDIO	52
7.2	PERIODO DE ESTUDIO	52
7.3	POBLACION	52
7.4	CRITERIOS DE INCLUSION	52
7.5	CRITERIOS DE EXCLUSION	52
7.6	DEFINICION DE CASO	53
7.6.1	Síndrome de Guillain-Barré (SGB)- (Criterios de Brighton-2011)	53
7.6.2	Criterios diagnósticos	54
7.6.3	Encefalitis	55
7.6.4	Mielitis	55
7.6.5	Otras enfermedades neurológicas	56
7.6.6	Muestreo	56
7.6.7	Técnica de recolección de datos	56
7.6.8	Toma y manejo de muestras de sangre, orina, saliva y LCR	57
7.6.9	Estudios neurofisiológicos	57
7.6.10	Resonancia magnética nuclear (RMN) o escanografía cerebral (TAC)	57
7.6.11	Seguimiento clínico a 2 meses	57
7.6.12	Codificación y tabulación	58
7.6.13	Análisis estadístico	58
8.	DISEÑO ADMINISTRATIVO	59
8.1	PRESUPUESTO	59

		Pág.
9.	RESULTADOS	60
9.1	ANALISIS DESCRIPTIVO GENERAL	60
9.2	ANALISIS DESCRIPTIVO POR SUBGRUPOS	78
9.2.1	Análisis bivariado	97
10.	DISCUSION	99
11.	CONSIDERACIONES ETICAS	109
12.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	110
13.	CONCLUSIONES	111
	BIBLIOGRAFÍA	112
	ANEXOS	121

LISTA DE GRAFICAS

		Pág.
Grafica 1	Histograma de edad	60
Grafica 2	Distribución de la edad	61
Grafica 3	Distribución del género	61
Grafica 4	Distribución de la procedencia	62
Grafica 5	Distribución de estrato socioeconómico	62
Grafica 6	Distribución de antecedentes patológicos	64
Grafica 7	Frecuencia de antecedentes patológicos	64
Grafica 8	Frecuencia de síntomas generales	66
Grafica 9	Distribución de día de inicio de síntomas neurológicos	68
Grafica 10	Frecuencia de síntomas neurológicos	68
Grafica 11	Frecuencia de signos neurológicos	69
Grafica 12	Frecuencia de alteración de paraclínicos	71
Grafica 13	Frecuencia de positividad de las pruebas inmunológicas y virológicas	73
Grafica 14	Distribución de diagnóstico neurológico clínico	74
Grafica 15	Distribución de diagnóstico de infección por flavivirus	75
Grafica 16	Frecuencia de tratamiento instaurado	76
Grafica 17	Distribución del RANKIN score a los 2 meses de seguimiento	77

	Pág.
Grafica 18 Frecuencia de las secuelas a los 2 meses de seguimiento	78
Grafica 19 Frecuencia de síntomas generales por enfermedad	82
Grafica 20 Frecuencia de síntomas neurológicos por enfermedad	82
Grafica 21 Frecuencia de signos neurológicos por enfermedad	83
Grafica 22 Frecuencia de positividad de las pruebas inmunológicas y virológicas por enfermedad	86
Grafica 23 Frecuencia de las secuelas a los 2 meses de seguimiento por enfermedad	88

LISTA DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1	Descripción general de variables sociodemográficas	63
Tabla 2	Descripción general de variables para antecedentes	65
Tabla 3	Descripción general de variables para síntomas generales	66
Tabla 4	Descripción general de variables para síntomas neurológicos	69
Tabla 5	Descripción general de variables para exámenes paraclínicos	71
Tabla 6	Descripción general de variables para exámenes inmunológicos	73
Tabla 7	Descripción general de variables diagnósticas	75
Tabla 8	Descripción general de variables terapéuticas	76
Tabla 9	Descripción de variables sociodemográficas para Guillain barré	79
Tabla 10	Descripción de variables antecedentes para Guillain barré	79
Tabla 11	Descripción de síntomas generales para Guillain barré	80
Tabla 12	Descripción de signos neurológicos para Guillain barré	81
Tabla 13	Descripción de variables paraclínicas para Guillain barré	84
Tabla 14	Descripción de variables inmunológicas para Guillain barré	85

	Pág.
Tabla 15 Descripción de variables diagnosticas para Guillain barré	85
Tabla 16 Descripción de variables terapéuticas para Guillain barré	87
Tabla 17 Descripción de variables de seguimiento a 2 meses para Guillain barré	87
Tabla 18 Descripción de variables sociodemográficas para Encefalitis	89
Tabla 19 Descripción de variables antecedentes para Encefalitis	89
Tabla 20 Descripción de síntomas generales para Encefalitis	90
Tabla 21 Descripción de signos neurológicos para Encefalitis	91
Tabla 22 Descripción de variables paraclínicas para Encefalitis	92
Tabla 23 Descripción de variables inmunológicas para Encefalitis	93
Tabla 24 Descripción de variables diagnosticas para Encefalitis	93
Tabla 25 Descripción de variables terapéuticas para Encefalitis	94
Tabla 26 Descripción de variables de seguimiento a 2 meses para Encefalitis	94
Tabla 27 Resumen de variables inmunológicas descritas por caso en grupos de enfermedad	96
Tabla 28 Análisis bivariado por enfermedad	97
Tabla 29 Análisis bivariado por pruebas inmunológicas	98

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A Consentimiento informado	122
Anexo B Instrumento: Forma 1: Información Clínica, Paraclínica . Evaluación Inicial	126
Anexo C Instrumento de seguimiento a 2 meses	134

RESUMEN

Problema: El Dengue es actualmente la arbovirosis más frecuente en el mundo, Colombia pertenece al grupo de países latinos que reportan las más altas tasas de incidencia. En los últimos meses se ha observado un aumento de casos de enfermedades neuroinflamatorias, evento que concuerda con la fase epidémica de otro flavivirus reemergente, el virus Zika. Estos 2 agentes han mostrado tener una relación estrecha con enfermedades neuroinflamatorias como encefalitis, mielitis y síndrome de Guillain Barré.

Diseño: Se realizó un estudio observacional descriptivo, tipo serie de casos con componente analítico del 01 de febrero al 31 de octubre del 2016.

Resultados: De 37 pacientes encontramos que el síndrome de Guillain Barré fue el más frecuente; seguido de la encefalitis, la meningoencefalitis, mielitis transversa y finalmente la neuromielitis óptica y la parálisis hipocalémica. La infección reciente por flavivirus tipo virus Zika fue definitiva en el 18.92%, Probable en el 51.35% y sospechoso en el 29.73%.

Conclusiones : Las enfermedades neuroinflamatorias muestran una posible relación con las infecciones recientes por Flavivirus, mostramos que nuestros pacientes tenían una enfermedad neuroinflamatoria secundaria a virus Zika en el 29 % de los casos estudiados y otro 51 % de los casos tenían evidencia de una infección reciente por flavivirus tanto en las pruebas serológicas realizadas en sangre como en LCR, ya sea por virus Zika o por Dengue, dado la alta probabilidad de pruebas cruzadas. Las encefalitis por flavivirus pueden cursar en mayor porcentaje con LCR normal comparado con encefalitis de otra etiología.

Palabras claves: arbovirus, Zika, Dengue, enfermedades neuroinflamatorias, Síndrome de Guillain Barré, encefalitis, mielitis.

SUMMARY

Problem: Dengue is currently the most frequent in the world, Colombia belongs to the group of Latin countries that report the highest incidence rates. In recent months there has been an increase in cases of neuroinflammatory diseases, the event that agrees with the epidemic phase of another reemerging flavivirus, Zika virus. These 2 patients have a close relationship with neuroinflammatory diseases such as encephalitis, myelitis and Guillainbarré syndrome.

Methods: A descriptive observational study was carried out, with a series of cases with an analytical component from February 1 to October 31, 2016.

Results: Of 37 patients with GuillainBarré syndrome was the most frequent; Followed by encephalitis, meningoencephalitis, transverse myelitis and finally optic neuromyelitis and hypokalemic paralysis. The recent infection by Zika virus type was definitive in 18.92%, Probable in 51.35% and suspect in 29.73%.

Conclusions: Neuroinflammatory diseases show a possible relationship with recent infections by Flavivirus, show that our patients have a neuroinflammatory disease secondary to a Zika virus in 29% of the cases studied and another 51% of the cases evidenced a recent Flavivirus infection In serological tests performed in blood as in CSF, either by Zika virus or by Dengue, given the high probability of cross-testing. Flavivirus encephalitis may occur in higher percentage with normal CSF compared to encephalitis of another etiology.

Key words: arbovirus, Zika, Dengue, neuroinflammatorydiseases, Guillain Barré syndrome, encephalitis, myelitis.

INTRODUCCION

Las arbovirosis son infecciones transmitidas por vectores, enfermedades que se han convertido en un problema de salud pública, dado su endemicidad en más de 70 países, incluidas las Américas. El espectro de presentación clínica es variado, desde cuadros asintomáticos, leves y autolimitados hasta manifestaciones graves con compromiso de órganos, discapacidad y muerte⁽¹⁾. El neurotropismo se ha demostrado en algunos arbovirus como el virus del Oeste del Nilo o el de la Encefalitis Equina; las cuales abarcan un amplio espectro de presentación, incluyendo Encefalitis, Meningitis, Síndrome de Guillain- Barré (SGB), entre otros⁽²⁾. Poco se ha descrito de las manifestaciones neurológicas de los arbovirus que están ampliamente distribuidos en el mundo occidental, como el virus Dengue o virus emergentes como chikungunya y el zika. Solo hasta 2009 la OMS incluyó las complicaciones neurológicas en la definición de caso grave de dengue y aun se requiere más evidencia para establecer la asociación entre una variedad de enfermedades neurológicas con el virus del chikungunya y más recientemente el virus zika⁽³⁾.

Con la reciente epidemia de infección por Zika virus, ha habido un aumento de casos de enfermedades neuroinflamatorias como el Síndrome de Guillain-Barré, Mielitis y Encefalitis. Incluso, se sospecha una asociación con el creciente número de casos de microcefalia , casos descritos en el Brasil⁽⁴⁾.

Este estudio busca describir las complicaciones neurológicas en infecciones por los arbovirus DENV y ZIKV en los pacientes ingresados al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Este trabajo pretende hacer la descripción del perfil clínico, radiológico y de laboratorio de pacientes que cumplan la definición de enfermedad neurinflamatoria.

El conocimiento generado aportará a la comunidad científica mayor evidencia sobre el comportamiento clínico y podría ayudar a esclarecer la presunción de que los arbovirus son causas de encefalitis, mielitis y síndrome de Guillain Barre en la población del Surcolombiano, catalogada como una región endémica de flavivirus.

1. JUSTIFICACIÓN

Las arbovirosis son enfermedades virales transmitidas por artrópodos subdivididos en diferentes géneros, están distribuidas en el mundo según la ubicación geográfica⁽²⁾. En las Américas, el virus Dengue (DENV) es el que tiene una mayor distribución; Colombia tiene un territorio en la gran mayoría, con el ambiente ideal para la sobrevivencia del vector, *Aedes Aegyptis*⁽⁸⁾. Es conocido que la incidencia de estas enfermedad ha aumentado y se tienen en cuenta la detección de complicaciones tanto mortales como no mortales de tipo hemodinámica, hematológica, hepática, renal⁽²⁶⁾. Fue solo hasta el año 2009 que se reconoció, como se mencionó previamente, la relación del virus Dengue con enfermedades neuroinflamatorias como encefalitis, mielitis, Guillain Barré, entre otras ⁽²⁷⁾.

La tasa de compromiso neurológico asociado a la infección por DENV varía entre el 0,5-21%⁽¹¹⁾. El interés en el estudio de las complicaciones neurológicas del dengue es relativamente reciente, siendo considerado desde el año 2009 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un componente del dengue grave. Sin embargo, respecto a otras arbovirosis, como las reemergentes en América - virus Zika (ZIKV) y Chikungunya (CHIKV) ni la magnitud, ni la frecuencia de los problemas neurológicos se ha establecido.

A pesar de que problemas neurológicos asociados con DENV son relativamente escasos si se comparan con su alta endemicidad, los vinculados al ZIKV parecen ser más frecuentes. Los primeros brotes de CHIKV en la Isla Reunión y de ZIKV en la Polinesia Francesa reportaron un incremento concomitante de casos de encefalitis y SGB⁽²⁸⁾. Más recientemente en Brasil (2015), el Ministerio de Salud reportó un alarmante incremento en 20 veces de la tasa de microcefalia durante la epidemia de ZIKV, sugiriendo no solamente una asociación causal por parte de esta arbovirosis, sino también la posible transmisión transplacentaria de este virus^(29, 30).

En los últimos 6 meses la comunidad médica se ha visto enfrentada a un incremento de problemas neurológicos potencialmente asociados a arbovirosis. Si bien el Ministerio de Salud en Colombia cuenta con un programa de vigilancia estructurado desde hace varios años para DENV, en los últimos 3 años se ha sumado la presencia de virus reemergentes como CHIKV y ZIKV. Estos programas de vigilancia no están necesariamente orientados a establecer las posibles complicaciones neurológicas y/o la historia natural de las mismas, además; este posible aumento de casos de enfermedades neuro inflamatorias puede traer complicaciones mortales y una alta morbilidad con impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Por lo tanto, este estudio propone describir las características clínicas de los pacientes que cumplan los criterios diagnósticos de enfermedad neuro inflamatoria como son: encefalitis, mielitis, Síndrome de Guillain Barré, parálisis facial, neuromielitis óptica, encefalomiелitis diseminada, parálisis hipocalémica , entre otras y evaluar la posible asociación con los virus Dengue y Zika en nuestros pacientes procedentes de áreas endémicas.

El conocimiento generado contribuirá a mejorar la comprensión por parte de la comunidad científica y las autoridades de salud sobre el espectro clínico de estas enfermedades por arbovirus y considerar alternativas terapéuticas y de prevención para las poblaciones en riesgo.

2. ANTECEDENTES

Las enfermedades neuroinflamatorias se han relacionado con una amplia gama de infecciones, entre virus ,bacterias y hongos⁽¹⁾. A lo largo de los años, se ha documentado que los agentes infecciosos más frecuentemente relacionados son los virus, de estos, el virus Herpes simple y el Enterovirus principalmente. En los últimos años, se han descrito en áreas endémicas, las arbovirosis como posibles agentes causales, entre ellos los Flavivirus, como la encefalitis del Nilo, encefalitis Equina y desde el año 2009, se ha reconocido el neurotropismo el virus Dengue⁽⁵⁾ y en el último año la posible asociación del virus Zika con enfermedades neuroinflamatorias como el Síndrome de Guillain Barré⁽⁶⁾.

La Organización Mundial de la Salud OMS, ha estimado que ocurren cerca de 50 a 100 millones de casos de Dengue en el mundo. Las zonas más afectadas por el virus son el suroriente asiático, el occidente del Pacífico y las Américas⁽⁷⁾.

Colombia es uno de los países de Latinoamérica con las más altas tasas debido a que a mayoría del territorio nacional circulan los 4 serotipos de Dengue y además de que el territorio posee el ambiente ideal para la persistencia y urbanización del vector , lo que hace este un grave problema de salud pública⁽⁸⁾.

La tasa de incidencia de Dengue ha sido fluctuante desde 1978 con tendencia al incremento a través del tiempo. De igual forma, desde el primer caso de dengue grave (hemorrágico) en diciembre de 1989, en Puerto Berrío, Antioquia, se ha observado en el país una tendencia al rápido incremento en el número de casos, al pasar de 5,2 casos por 100.000 habitantes en la década de 1990 a 18,1 casos por 100.000 habitantes en los últimos cinco años. Esta situación se observa de igual manera en la mortalidad, la cual, pasó de 0,07 defunciones por 100.000 habitantes en los años 90, a 0,19 defunciones por 100.000 habitantes en la presente década⁽⁹⁾.

La proporción de manifestaciones neurológicas por Dengue oscilan entre 0.5-5,4% , este dato ha sido reportado en 4 estudios del sureste de Asia y en un estudio prospectivo del Brasil encontraron cerca del 21%^(10,11).El tipo de enfermedad neuroinflamatoria más comúnmente descrita ha sido la encefalopatía, encefalitis o meningitis aséptica. En 5 estudios de Asia encontraron en un rango de 4,6- 20%, Brasil de 47%, Puerto Rico del 26%^(12,13). Con respecto a los reportes de casos se han hecho 98 descripciones en la literatura, 31 fueron publicadas de 1960 a 1999 y 67 casos entre 2000 y el año 2013⁽¹⁾.Una de las primeras descripciones en Colombia sobre este fenómeno data del año 2003, González et

al, en su artículo relata las manifestaciones neurológicas por Dengue en el departamento de Huila en ese momento, encontraron que el 66% de la población ingresada con diagnóstico de infección por virus Dengue tenían algún tipo de compromiso neurológico; 143 pacientes cursaban con cefalea ,41 con síndrome confusional, 9 con convulsiones y 6 pacientes con vértigo ⁽¹⁴⁾. Luego en el año 2007, Melgar C et al, publica el caso de un joven de 22 años, procedente de Campoalegre (Huila) con infección aguda por virus Dengue quien tuvo falla orgánica múltiple, choque cardiogénico por miocarditis y sangrado en SNC, con IgM positiva para Dengue, resaltando la importancia de tener en cuenta el virus Dengue en el momento de abarcar un paciente con enfermedades como encefalitis, Síndrome de Guillain Barré ⁽¹⁵⁾. Una nueva publicación de nuestro Hospital fue conocida en el 2013, en esta dan a conocer 7 casos de encefalitis a los que se les descartó por PCR causas como herpes, CMV y Epstein barr virus, el 100% de los paciente tuvieron pruebas serológicas para Dengue, NS1: 3; IgM:4 IgG:4, concluyendo que la causa más frecuente de encefalitis en el Huila era el virus Dengue, situación que es explicada por ser un territorio con alta endemicidad para este flavivirus⁽¹⁶⁾. Este mismo año, Salgado D et al, publicó una serie de 31 niños del Huila con síntomas neurológicos, encontraron que el 38.7% (12 de 31) de los pacientes tenían una infección por virus Dengue, las manifestaciones más comunes fueron las convulsiones febriles, seguidas de las encefalitis ; con respecto a las serológicas los 12 pacientes tuvieron IgM positiva y de estos, 3 tuvieron aislamiento del virus por PCR en LCR, los demás paraclínicos como el hemograma, citoquímico del LCR y la neuroimágenes no mostraron mayores alteraciones, excepto por el número de leucocitos en LCR, con una mediana de 112 cel /ml ⁽¹⁷⁾.

Por otro lado, hablando de síndrome de Guillain Barré (SGB) relacionado con virus Dengue hay reportes y series de casos, el primer caso fue hecho en el año 1990⁽¹⁸⁾. Dentro de los reportes citamos algunos; por ejemplo, Santos et al, presentó un caso de una mujer adulta con diagnóstico confirmado de dengue, que siete días después del inicio de la enfermedad, presentó sintomatología sugestiva de polineuropatía desmielinizante (tetraparesia, diplejía facial y arreflexia generalizada), con serologías tipo IgG e IgM positivos⁽¹⁹⁾. En enero del 2016, O. Simon et, al, reportó 3 casos de casos de síndrome de Guillain Barré con PCR-RT positivos para virus Dengue en sangre y LCR⁽²⁰⁾. En el 2015, González M et al, reportó 2 casos con SGB procedentes del Huila (Pitalito-Palermo), quienes consultaron por cuadro de cuadriparesia y arreflexia con serologías IgM – IgG positivas ⁽²¹⁾.

El virus Zika, conocido como una infección viral sin mayores complicaciones ha mostrado un aumento abrupto de casos en los últimos años. En el 2015, las autoridades de Brasil reportaron el brote más recientemente conocido, el cual se ha expandido progresivamente a América Central, Suramérica y el Caribe⁽²²⁾. En

enero de este año del año 2016, se vio un aumento no esperado de casos de un cuadro consistente en fiebre, exantema y conjuntivitis, serológicamente compatible con Zikavirus, en varias zonas endémicas del mundo y en Colombia; posteriormente aparece el reporte de Marzo 2016 del CDC (Centers for Disease Control and Prevention) que indicó la transmisión activa de ZIKV en 31 países de América⁽²³⁾. En febrero de ese mismo año, Cao-Lormeau da a conocer un estudio con 42 casos de Síndrome de Guillain Barré procedentes de la Polinesia francesa, el 98 % de estos tenían IgM o IgG anti-Zika positivos y el 100 % tenían anticuerpos neutralizantes contra Zika comparado con 56 % del grupo control⁽²⁴⁾.

En octubre de ese mismo año, el grupo NEAS, publicó una serie de casos de 68 pacientes colombianos con síndrome de Guillain Barré, encontraron que el 97 % de los casos tenían síntomas compatibles con infección del virus Zika previo a la aparición de los síntomas neurológicos, cerca del 40 % de los 42 pacientes a quienes se les realizó RT-PCR para Zika, fueron positivos, hechos que apoyan aún más el papel de la infección de este flavivirus con el desarrollo del Síndrome de Guillain Barré⁽²⁵⁾.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACION

Siendo Neiva una región endémica se plantea la siguiente pregunta de investigación..

¿Cuáles son las características epidemiológicas y clínicas de las enfermedades neuro inflamatorias asociadas a infección por Arbovirus en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, durante el periodo de febrero a octubre del año 2016?

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Describir las características epidemiológicas y clínicas de enfermedades neuroinflamatorias asociadas a infección por arbovirus en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, en el periodo de febrero a octubre del año 2016.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Describir las características sociodemográficas de las enfermedades neuroinflamatorias relacionadas a infección por arbovirus en una región endémica.

Definir las características clínicas de las enfermedades neuroinflamatorias posiblemente relacionadas a la infección por arbovirus en una región endémica.

Establecer las características de las pruebas diagnósticas utilizadas para el estudio de las enfermedades neuroinflamatorias relacionadas a infección por arbovirus en una región endémica.

Determinar la posible asociación entre la infección por arbovirus y el desarrollo de enfermedades neuroinflamatorias en una región endémica.

Evaluar las secuelas neurológicas a corto plazo de las enfermedades neuroinflamatorias relacionadas a infección por arbovirus en una región endémica.

5. MARCO TEORICO

5.1 GENERALIDADES DE LOS ARBOVIRUS

Los arbovirus son virus transmitidos por artrópodos, siendo los mosquitos, las garrapatas y las moscas de arena los vectores más conocidos. Las familias más conocidas de los arbovirus incluyen: *Flaviviridae*, *Togaviridae* y *Reoviridae*. El material genético de estos virus es ARN, y están capacitados para replicarse eficientemente en los artrópodos transmisores y los hospederos vertebrados (incluyendo el ser humano) facilitando su diseminación⁽²⁾. Los DENV y ZIKV pertenecen a la familia *Flaviviridae*; mientras que el virus CHIKV hace parte de la familia *Togaviridae* género *Alphavirus*⁽³¹⁾. El vector de estas entidades (*DENV-ZIKV-CHIKV*) es el mosquito hembra infectado, llamado: *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*; habita en área tropicales y subtropicales.

5.2 VIRUS ZIKA (ZIKV)

Originario del bosque Zika en Uganda, el descubrimiento del ZIKV en 1947 fue accidental, mientras se realizaban estudios del virus de la fiebre amarilla. El virus fue aislado en un mono *Rhesus* febril⁽³²⁾. Su transmisión a seres humanos, sólo se confirmó hasta 1954 en Nigeria, durante un brote de fiebre amarilla⁽³³⁾. Hasta el siglo XX, la infección por ZIKV parecía ser infrecuente puesto que solamente 14 casos se reportaron dentro de África hasta el 2007⁽³⁴⁾. Fue en este año, que se conoció el primer brote de ZIKV en las Islas Yap (Estados Federados de Micronesia). Posteriormente en el año 2013, se describió una nueva epidemia en la Polinesia Francesa; y, subsecuentemente en el 2014, afectando a comunidades de Nueva Caledonia, las Islas Cook e Isla del Este, en el Pacífico⁽⁶⁾. En el año 2015, las autoridades de Brasil reportaron el brote más recientemente conocido, el cual se ha expandido progresivamente a América Central, Suramérica y el Caribe⁽²²⁾. El reporte marzo 2016 del CDC (Centers for Disease Control and Prevention) indica la transmisión activa de ZIKV en 31 países de América⁽²³⁾.

5.3 VIRUS CHIKUNGUNYA (CHIKV)

El CHIKV fue aislado por primera vez en Tanzania (África) en 1953⁽³⁵⁾. Los casos de infección por CHIKV en humanos fueron esporádicos, hasta el 2004 cuando se presentó su reemergencia en el Océano Índico. Se considera que durante esta

epidemia, surgió una nueva línea genómica viral que fue la causante de los siguientes brotes conocidos.

Entre el 2005 y 2006, en la Isla Reunión en Francia, una epidemia de CHIKV afectó alrededor de 300.000 personas generando incluso formas graves de la enfermedad. En el año 2013 el Centro Nacional Francés de Referencia de Arbovirus confirmó casos en la Isla San Martín, y en el 2014 se describió la transmisión autóctona en Guadalupe, San Bartolomé, Dominica y las Islas Vírgenes Británicas. Para América, desde el año 2006 se describieron los primeros casos, presentando una transmisión autóctona a partir del año 2013⁽³⁶⁾.

Desde su reemergencia hasta Marzo de 2016, 45 países en el continente Americano han reportado casos de infección por CHIKV con más de 1,8 millones de personas infectadas.

5.4 DENGUE (DENV)

El DENV pertenece a la familia *Flaviviridae* género *Flavivirus*. Se describen 4 serotipos (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4) capaces de producir enfermedad. La primera epidemia confirmada por DENV data entre 1953-1954 en Filipinas, seguida por Tailandia en 1958. Desde entonces las epidemias por DENV han tenido una expansión global constituyendo actualmente la arbovirosis más común en el mundo. En América Central y del Sur, en las décadas del 50 y el 60, se logró el control de la transmisión del DENV a través de la erradicación del mosquito vector. Sin embargo, en 1980 se produjo una nueva infestación del mosquito en las áreas tropicales en América y las Islas del Pacífico con la consecuente reemergencia de epidemias⁽³⁷⁾. En los últimos 30 años, la incidencia ha incrementado alrededor de 30 veces. La transmisión del DENV se presenta principalmente en las regiones tropicales y subtropicales, en áreas urbanas y sub urbanas. La población a riesgo de adquirir DENV, se encuentra principalmente en Latinoamérica, el sudeste de Asia y las Islas del Pacífico. En el año 2013 estas regiones reportaron una incidencia anual total de 3 millones de casos de infección por DENV. Alrededor de 500.000 personas con dengue grave requieren hospitalización cada año, siendo los niños y adolescentes las poblaciones más afectadas con una tasa de mortalidad del 2,5%⁽³⁸⁾. Según el último reporte de la OPS, hasta la semana epidemiológica 8 2016 se han reportado 300.000 casos confirmados de infección por DENV el continente americano siendo Colombia uno de los países con incidencias más altas 26/100.000 habitantes y alrededor de 27.000 casos⁽³⁹⁾.

5.5 COMPLICACIONES NEUROLOGICAS ASOCIADAS A ARBOVIRUS

Los arbovirus a lo largo de la historia han mostrado tener tropismo por el sistema nervioso central y periférico, con una gama de manifestaciones neurológicas con diferente frecuencia, severidad y morbimortalidad. Dentro de este grupo de enfermedades tenemos la encefalopatía, encefalitis, meningitis viral, mielitis, neuropatías craneales, encefalomielitis aguda diseminada, síndrome Guillain barré, parálisis facial periférica y parálisis hipocalémica⁽⁴⁰⁾. Recientemente, se ha descrito la microcefalia y otras malformaciones cerebrales como posibles manifestaciones de la infección por virus Zika^(30, 41). Para el caso del Dengue, dado que ha sido estudiado más extensamente, las tasas de las complicaciones neurológicas se encuentran alrededor del 0,5-21%⁽¹⁾.

El neurotropismo se define como la capacidad de los virus para infectar al tejido neuronal, mientras que la neurovirulencia hace referencia a la posibilidad de desencadenar complicaciones neurológicas secundarias a la infección. Al parecer, el compromiso neurológico observado en los pacientes infectados por CHIKV, DENV y ZIKV está dado por la neurovirulencia de estos virus; sin embargo, aunque se sugiere, no se ha comprobado su neurotropismo. Se proponen varios mecanismos que pueden explicar el impacto en el sistema nervioso: a) Infección directa del virus al tejido neuronal; b) Alteraciones metabólicas secundarias (como problemas renales o hepáticos); c) Autoinmunidad; d) Lesión vascular con hemorragias; y, e) Inflamación⁽⁴²⁾.

En la década de los 50s y subsecuentemente en los 70s se desarrolló un modelo murino para el ZIKV, describiendo la potencial capacidad neurotrópica del virus. A nivel histopatológico se demostró infiltración viral y degeneración neuronal, especialmente en el hipocampo. Así mismo, fue observable una sobre activación de astrocitos. Sin embargo, no ha sido comprobada en los seres humanos y el mecanismo de neurovirulencia aún no está esclarecido^(32, 43).

La teoría del mimetismo molecular entre los antígenos del agente infeccioso y el nervio periférico ha sido la explicación más fuerte sobre la fisiopatología del Síndrome de Guillain Barré. Al romperse la tolerancia a los autoantígenos y la respuesta inmune específica que se genera contra el patógeno ocurre una reacción cruzada contra estructuras del hospedero para causar daño al tejido y, finalmente, generar la enfermedad. Partiendo de este principio, es posible que el virus Zika genere enfermedad autoinmune neurológica⁽⁴⁴⁾.

En el año 2008, Couderc y col. desarrollaron el primer modelo murino para el CHIKV. Los ratones utilizados en el modelo presentaban deficiencia de IFN- α e IFN- β . A nivel del sistema nervioso central (SNC), era evidente la vacuolización de las células epiteliales del plexo coroideo y algunos ependimocitos adyacentes; así como en las leptomeninges. Por otro lado, en el parénquima cerebral (neuronas, microglía y astrocitos) no se evidenció positividad para el virus. Las células endoteliales de la microvasculatura cerebral, que constituyen la barrera hematoencefálica (BHE) no mostraron infección^(45, 46).

Para el caso del DENV, parece ser que la fisiopatología está asociada al tipo de complicación neurológica. Los modelos murinos para Dengue no han sido exitosos en demostrar la patogénesis de la enfermedad en los seres humanos⁽⁴²⁾.

Los mecanismos sugeridos son:

- Alteración metabólica: algunos factores específicos como anoxia cerebral, shock, edema cerebral, falla hepática, trombocitopenia con hemorragias secundarias y alteración electrolítica puede manifestarse como encefalopatía en la infección por DENV.
- Invasión viral: Desde 1996, el DENV se ha detectado en LCR, así como la presencia de antígenos virales en el SNC. Los serotipos DENV-2 y DENV-3 parecen ser los más relacionados con las complicaciones neurológicas. Sin embargo el mecanismo de neurovirulencia y neuro-invasión no ha sido comprendido. Se han descrito, así mismo, algunas mutaciones de la proteína de la envoltura (*proteína E*) que podrían favorecer el neurotropismo.

5.5.1 Encefalitis. La encefalitis se define como la inflamación del parénquima cerebral. Se considera que en EEUU se registran por año 20.000 casos de encefalitis viral aguda, con una mortalidad del 5 al 20% y con un 20% de déficits neurológicos residuales. Sin embargo, es difícil establecer la verdadera incidencia de estos cuadros a raíz de la variabilidad de las presentaciones clínicas y la dificultad para arribar a los diagnósticos microbiológicamente documentados, aun con el invaluable aporte de las técnicas de diagnóstico molecular como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR por sus siglas en inglés) las cuales han revolucionado el diagnóstico de las infecciones del SNC⁽⁴⁷⁾.

Esta entidad puede ser causada por innumerable cantidad de agentes infecciosos. Usualmente son los virus los que se asocian a este tipo de cuadros, pero también deben ser consideradas bacterias, hongos y parásitos. Las encefalitis virales constituyen el grupo etiológico más amplio en esta afección. Siendo la principal causa de encefalitis aguda esporádica está dada por el herpes simple, seguida por enterovirus (echovirus y coxackie) y arbovirus. Este último grupo incluye mayoritariamente a la encefalitis de St. Louis, la de California – con su variedad La Crosse muy frecuente y que afecta predominantemente a niños-, la encefalitis Equina del este y del oeste, la encefalitis del Oeste del Nilo. Resulta claro que en nuestro país no encontramos la misma distribución geográfica y estacional que en EEUU, pero sin lugar a dudas debemos reconocer la probable existencia de estas etiologías⁽⁴⁸⁾.

El patógeno ingresa y se replica inicialmente en el tracto respiratorio (sarampión, paperas, varicela, tuberculosis, criptococo), el tracto gastrointestinal (poliovirus, listeria), el tracto genital (Herpes simplex), el tejido celular subcutáneo (virus transmitidos por artrópodos), las mucosas o excoriaciones de piel (virus Junin) o a través de los nervios periféricos ya sea vía anterógrada (rabia, poliomiелitis) o retrograda (herpes simplex, varicela).

Dependiendo del sitio de afección se observaran los primeros síntomas y según la zona del SNC involucrada se manifestaran las alteraciones neurológicas. En casos de compromiso neuronal se presentaran convulsiones - focales o generalizadas- o bien la afectación selectiva de ciertos grupos neuronales podrá causar coma o paro respiratorio. La afección de la oligodendroglia llevara a desmielinización con consecuente disfunción neuronal y el edema cerebral será el principal responsable del deterioro del nivel de conciencia. Infiltrados meníngeos, perivasculares, vacuolización, células gigantes, cuerpos de inclusión neuronales, y cambios degenerativos son algunos de los hallazgos probables en los exámenes anatomopatológicos⁽⁴⁹⁾.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, este cuadro consiste en una enfermedad febril aguda, que usualmente se instala en horas, acompañada de síntomas y signos de afección del SNC. Usualmente hay pruebas positivas de afección meníngea a las cuales se añaden combinaciones en grado variable de convulsiones, delirio, confusión, estupor o coma, afasia, mutismo, hemiparesia, debilidad, asimetría de reflejos osteotendinosos, Babinski positivo, movimientos involuntarios, ataxia y afección de pares craneales.

No siempre es fácil el diagnóstico diferencial con la meningitis aséptica. Lo frecuente es que se interprete como meningitis a la cefalea, fiebre, fotofobia y rigidez de nuca, entendiendo que la presentación de otros síntomas neurológicos constituye una meningoencefalitis. Es importante distinguir si existe o no función cerebral normal. Un paciente con meningitis puede estar irritado, letárgico por una fuerte cefalea, pero no tendrá alteración del estado mental.

En cuanto a las ayudas diagnósticas si bien no contamos con laboratorios definitivos, los principales esfuerzos deberán centrarse en recabar datos que nos ayuden a establecer diagnósticos diferenciales y orientarnos hacia aquellas causas con tratamiento específico. Se usan el hemograma buscando leucocitosis o leucopenia, frotis de sangre periférica para linfocitos atípicos en mononucleosis, gota gruesa, amilasa, rayos X de tórax en búsqueda de infiltrados pulmonares de micoplasma, legionella, clamidia, fisiscoquímico y recuento celular de LCR pleocitosis variable (10 a 2000 cel/mm³) con predominio mononuclear pero en las primeras 24 horas con polimorfonucleares. Puede ser útil un segundo LCR para ver evolución clínica. La presencia de hematíes deberá orientar a compromiso herpético o de Naegleria. La proteinorraquia suele estar elevada. La glucorraquia solo esta descendida en casos de tuberculosis, hongos, bacterias o amebas. Directo LCR: Gram (bacterias), Z-Neelsen (micobacterias), tinta china (criptococo), examen en fresco (amebas) y Giemsa(tripanosomas). El cultivo LCR, anticuerpos específicos en suero y LCR, con sero conversión. Electroencefalograma (EEG): permite localización de área afectada. TAC: descarta lesiones ocupantes de espacio. RMN para mejor visualización de medula espinal y áreas de desmielinización o edema tempranos.

En el diagnóstico diferencial podemos tener en cuenta varios puntos pero clásicamente se ha realizado entre:

- Causas infecciosas ocupantes de espacio: Empiema subdural, Tromboflebitis de senos venosos, Abscesos cerebrales, Granulomas cerebrales, Toxoplasmosis y Chagas cerebral
- Causas no infecciosas: Paraneoplásica asociada a carcinoma de células pequeñas de pulmón, trombosis venosa cerebral, embolias, ACV, vasculitis del SNC, microinfartos difusos por trastornos de la coagulación, intoxicaciones por alcohol, Encefalopatía hepática, Hemorragia sub aracnoidea.

Para el tratamiento en los casos de etiología no viral existen tratamientos específicos, que deben ser iniciados empíricamente con la menor demora posible. En los casos virales, está demostrada la eficacia del tratamiento con aciclovir para herpes simple y varicela-zoster, con ganciclovir o foscarnet en casos de encefalitis y omielitis por CMV y con terapia antirretroviral en casos de HIV neurológico. En ningún caso el tratamiento elimina la infección viral latente en el SNC⁽⁵⁰⁾.

Es fundamental el sostén hemodinámico, respiratorio y del medio interno en caso de ser necesario, evitando las convulsiones, el edema cerebral, la fiebre y la hipoxia tisular. Siempre se tendrá en cuenta que un paciente en coma por causa de encefalitis puede experimentar una marcada mejoría una vez instaurado el tratamiento específico.

5.5.2 Mielitis. La mielitis corresponde a un proceso inflamatorio focal de la médula espinal, resultando en disfunción motora, sensorial y autonómica (vesical, intestinal y sexual), de inicio agudo o subagudo. Los síndromes clínicos se asocian a la interrupción de las vías neuroanatómicas ascendentes o descendentes en la médula espinal. Las causas asociadas a mielitis son heterogéneas; estas incluyen: a) Fenómenos autoinmunes posteriores a una infección (viral o bacteriana) o vacunación; b) Infección directa de la médula espinal; c) Enfermedad autoinmune de base; d) Enfermedades desmielinizantes como esclerosis múltiple o neuromielitis óptica; e, e) Idiopática, en alrededor de 15 a 30% de los casos.

A nivel histopatológico, la mielitis se caracteriza por una colección focal de linfocitos y monocitos, con grados variables de desmielinización, lesión axonal, y activación de microglia y astrocitos dentro de la médula espinal. El pronóstico es variable, desde la recuperación completa, hasta secuelas neurológicas incapacitantes severas. La primera línea de manejo son los cortico esteroides. Se proponen algunas terapias de rescate a los esteroides como la plasmaféresis e incluso medicamentos como la ciclofosfamida. No se disponen de ensayos clínicos que soporten este enfoque terapéutico, por lo cual se considera empírico⁽⁵¹⁾.

5.5.3 Síndrome de Guillain-Barré (SGB). El síndrome de Guillain-Barré es una polirradiculoneuropatía periférica. Este se caracteriza por grados variables de debilidad, anomalías en la sensibilidad y disfunción autonómica debido al daño de las raíces y nervios periféricos⁽⁵²⁾. Aunque la fisiopatología no ha sido comprendida, se cree que se trata de una patología mediada por el sistema inmune, y resulta de la formación de auto anticuerpos y/o células inflamatorias que reconocen epítopes propios (autoinmunidad) causando desmielinización, lesión axonal o ambas. $\frac{2}{3}$ de los casos de SGB, parecen estar asociados a enfermedades infecciosas que desencadenan la respuesta inmune. Una de las asociaciones

fuertemente definidas es la infección por *Campylobacter jejuni*. A nivel clínico, los pacientes afectados se presentan con un inicio agudo o subagudo de debilidad en las extremidades, o en los músculos inervados por los pares craneales, asociado a hipo/arreflexia. Normalmente, la presentación de los síntomas es ascendente, afectando primero a las extremidades inferiores y posteriormente a los músculos bulbares. La debilidad más significativa se alcanza alrededor de las 2-4 semanas, sin embargo, existen casos de rápida progresión. En el 25% de los pacientes se presenta compromiso de la inervación diafragmática y de músculos intercostales, causando falla ventilatoria y requiriendo ventilación mecánica; lo cual se asocia a una mal pronóstico. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), es característico para una disociación albúmimo-citológica, con elevación de proteínas, pero sin incremento de glóbulos blancos. La tendencia del pronóstico es favorable, Manifestaciones neurológicas de arbovirus en Colombia presentando en la mayoría de los casos mejoría clínica en semanas o meses. La tasa de fatalidad se encuentra entre 5-15%, y la discapacidad secundaria a largo plazo (> 1 año) se presenta en el 20% de los pacientes afectados. El SGB tiene un amplio espectroclínico, incluyendo a) Polirradiculoneuropatía Desmielinizante Inflamatoria Aguda, caracterizada por desmielinización focal de nervios y raíces sensitivas y motoras; b) Neuropatía Axonal Motora Aguda, en la que predomina el daño axonal de los nervios motores; c) Síndrome de Miller-Fisher, que consiste en ataxia, arreflexia y oftalmoplejía. El manejo requiere la aplicación endovenosa de Inmunoglobulina oplasmaféresis⁽⁵³⁾.

5.5.4 Microcefalia. En el año 2015 Brasil reportó la epidemia más reciente de ZIKV en América. Entre 400.000 a 1,3 millones de casos de transmisión autóctona del virus se reportaron hasta Diciembre de 2015. Concomitantemente, el Ministerio de Salud de ese país indicó que los casos de microcefalia habían incrementado en un factor de 20, lo cual indicaba una posible asociación. Estudios patológicos, han reportado hasta ahora 3 casos de microcefalia y anomalías cerebrales asociadas a la transmisión vertical del ZIKV^(4, 41).

5.5.5 Definición de caso según la PAHO- OMS

- Paciente sospechoso de infección por virus Zika: (según la PAHO: Organización panamericana de la salud y Organización mundial de la salud).

Paciente que presente exantema (habitualmente maculo papular y pruriginoso) y al menos 2 o más de los siguientes signos:

- ✓ Fiebre, generalmente mayor 38°C
- ✓ Conjuntivitis
- ✓ Artralgias
- ✓ Mialgias
- ✓ Edema periarticular

- Caso probable de infección por virus Zika: Paciente que cumpla los criterios de caso sospechoso y cuente con confirmación de laboratorio de anticuerpos IgM anti- ZIKV, sin evidencia de infección por otros flavivirus.

- Caso confirmado de infección por virus Zika : Paciente que cumpla los criterios de caso sospechoso y cuente con confirmación de la laboratorio de infección reciente por virus Zika,es decir :

- RNA o antígeno del virus Zika en muestras de suero o de otro tipo ; o bien
- Anticuerpos IgM anti- ZIKV positivos y prueba de neutralización por reducción en placa para ZIKV a títulos > 20 y o 4 veces mayores que para otros flavivirus ; y exclusión e otros flavivirus ; o
- En pacientes fallecidos, detección molecular del genoma viral a partir de muestras de tejido tomado en la autopsia.

5.5.6 Síndrome de Guillain Barré asociado a infección por virus Zika

- Caso sospechoso de estar asociado a la infección por ZIKV:
 - Antecedente de residencia o viaje reciente a un área con presencia de vectores para virus Zika o
 - Haya tenido contacto sexual sin protección con persona con antecedente de residencia o viaje a un área con presencia de vectores para virus Zika.
- Y QUE cumple los criterios de caso.

- Caso confirmado de estar asociado a la infección por ZIKV : caso sospechoso y que tenga una confirmación por laboratorio(54).

5.6 OTRAS ENFERMEDADES NEUROINFLAMATORIAS DESCRITAS

5.6.1 Encefalomiелitis aguda diseminada. Es una enfermedad secundaria a una respuesta inmunológica, usualmente es causado por infecciones virales y vacunas. Se ha documentado la presencia de anticuerpos contra auto antígenos como la mielina y mimetismo molecular con reconocimiento de auto anticuerpos por reacción cruzada. Clínicamente se comporta como una enfermedad desmielizante aguda en un estado post infeccioso o posterior a la aplicación de una vacuna. Hay reportes en la literatura de la relación del virus Dengue se ha descrito como causal de este patología neuro inflamatoria⁽⁵⁵⁾.

5.6.2 Neuromielitis óptica. Es un desorden inflamatorio del sistema nervioso central caracterizado por ser muy severo , cursa con desmielinización mediado inmunológicamente y daño axonal que predomina en el nervio óptico y la medula espinal; esta entidad es reconocida por presentar anticuerpos anti acuaporina 4 positivos en la mayoría de los pacientes. La NMO monofásica es una forma post-infecciosa rara de encefalomiелitis aguda diseminada, se han reportado casos en paciente con infección por Dengue, principalmente en países subtropicales con alta prevalencia de esta arbovirosis. Por ejemplo, Miranda A, reporta el caso de paciente de descendencia japonesa, procedente del Brasil quien presenta una NMO de 1 semana de evolución precedida de síntomas por fiebre Dengue , realizan IgM en sangre y LCR reportada como positiva⁽⁵⁶⁾.

5.6.3 Parálisis hipocalémica. La parálisis hipocalémica es una entidad caracterizada por un cuadro de parálisis flácida que incluso, puede comprometer la vida ya que puede causar falla ventilatoria acompañada en la mayoría de casos con nivel sérico de potasio menor a 2 meq/L; este fenómeno puede ser un trastorno primario de carácter genético, idiopático o ser explicado por enfermedades como: tirotoxicosis, acidosis tubular renal, hiperaldosteronismo primario, síndrome de Giltelmany a infecciones virales, reportados en la literatura con virus Dengue y Chikungunya^(57, 58).

El primer caso de parálisis hipocalémica relacionada con la infección por Dengue virus se reportó en el año 2009, hasta el año 2015 habían reportados 42 casos, recopilados por Garg RK et al. Estos pacientes tenían la característica de tener una edad promedio 28 años, el inicio de la debilidad ocurrió entre el 2-5 día de fiebre, con una progresión no mayor a 24 horas. En la mayoría de los pacientes

los reflejos estaban ausentes o disminuidos. Los niveles de potasio en promedio 2,2 meq /L, la mayoría cursaban con trombocitopenia. El estudio electromiográfico fue reportado como normal en la mayoría de los casos cabe señalar que había una mejoría total de la parálisis flácida una vez se normalizaban los niveles de potasio con reposición intravenosa o/y oral. El diagnóstico se basó en la clínica y serología (NS1/IgM/IgG) en sangre positiva(59). No hay casos reportados en la literatura que relacionen esta complicación neurológica con el virus Zika.

5.6.4 Pruebas diagnósticas. A lo largo de la historia se ha utilizado diferentes pruebas para el diagnóstico de la infección por el virus Dengue. Antes de la década de los 80s se utilizaba el ensayo por inhibición de hemaglutinación, esta ha sido útil para diferenciar las infecciones primarias (aumento gradual de los títulos de anticuerpos) de las secundarias (rápido incremento de los títulos de anticuerpos); dadas las limitaciones de esta prueba, como el requerimiento de sueros apareados, además de no permitir hacer un diagnóstico rápido se desarrolló, en 1980 un radio inmuno ensayo de captura – anticuerpo que posteriormente también fue reemplazado por el Elisa, presentaban el inconveniente de que requieran protocolos de preparación en centros especializados y además incubación nocturna⁽⁶⁰⁾.

Recientemente, el Elisa de captura IgM e IgG han sido modificados dentro de formatos de inmuno cromatografía, es esta prueba el resultado es visible con cambio de color de la prueba después de 7 minutos⁽⁶¹⁾.

ELISA IgM e IgG: (Panbio Dengue DUO).

El uso de la IgM aislada para el diagnóstico de infección por Dengue tiene una sensibilidad del 78% y especificidad del 100% y el Elisa IgG tiene una sensibilidad del 67%. La combinación de las pruebas, es decir, IgM e IgG tiene una sensibilidad del 100% para infecciones primarias y 98% para infecciones secundarias. Al utilizar puntos de corte bajos en el radio absorbancia (con un valor de 1.0), se puede capturar casos de infecciones no agudas hasta en el 8% de los casos; en cambio, el uso un punto de corte más alto (mayor a 3.0), no se identifican casos de infecciones no agudas por flavivirus. otro dato importante a tener en cuenta es que al día 5 de enfermedad cerca del 94% de los casos con infección por Dengue tiene las pruebas serológicas positivas⁽⁶⁰⁾.

Prueba por inmunocromatografía (Ab-bio Dengue DUO). Esta prueba es un ensayo de cromatografía de pared lateral, es fácil de procesar, no requiere incubación ni procesos prolongados y es útil en el diagnóstico temprano de la enfermedad. Tiene una sensibilidad 96%, especificidad 97% para IgM y para IgG una sensibilidad y especificidad del 95.6% y 96% respectivamente. Los resultados

negativos o no reactivos no excluyen la posibilidad de la exposición o la infección con el virus.

Se ha encontrado tanto, en la prueba por ELISA como por ensayo de inmunocromatografía pruebas de reacción cruzada con otros flavivirus como la encefalitis del Nilo, fiebre amarilla, encefalitis Japonesa. Recientemente se ha descrito reacciones cruzadas de anticuerpos entre el virus Dengue y Zika⁽⁶²⁾.

Según las recomendaciones dadas por los CDC el diagnóstico de la infección por arbovirus se debe realizar según el tiempo de evolución⁽⁶³⁾.

5.6.4.1 Estudios de laboratorio para muestras de la fase aguda (< 7 días de inicio de los síntomas). Se recomienda realizar RT-PCR para CHIKV, DENV y CHIKV. Así mismo, es posible detectar el antígeno NS1 del DENV a través de ELISA. Un resultado negativo de estas pruebas entre los días 5 a 7, no descarta la infección debido a la disminución natural de la viremia.

5.6.4.2 Estudios de laboratorio para muestras de la fase convaleciente (>7 días de inicio de los síntomas). Los anticuerpos específicos IgM pueden detectarse desde los 4 días de inicio de la enfermedad, y pueden persistir entre 2 a 12 semanas. Se indica evaluar la presencia de IgM para CHIKV, DENV y ZIKV, y ante un resultado positivo para DENV y ZIKV se debe confirmar a través de PRNT (prueba de neutralización de reducción de placas). Lo anterior dada la reactividad cruzada entre flavivirus.

6. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DESCRIPCIÓN	INDICADORES O CATEGORÍAS	NIVEL DE MEDICIÓN	ÍNDICE
Numero de caso	Numero consecutivo del caso	Numero	NA	NA
Edad	Años cumplidos según el documento de identidad	Años	Razón	Media, Mediana.
Genero	Fenotipo del caso según documento de identidad	Masculino Femenino	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Lugar de residencia	Municipio donde ha permanecido los últimos 3 meses	Nombre del Municipio	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Estrato socioeconómico	Nivel de calificación socioeconómica de la vivienda.	Del 1 al 6	Discreto	Mediana. Proporción
Antecedentes patológicos	Presencia de antecedentes patológicos.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Numero de antecedentes patológicos	Cantidad de antecedentes patológicos.	Numero	Razón	Media, Mediana.
DM	Antecedente de diabetes mellitus.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
HTA	Antecedente de Hipertensión arterial.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.

Tabaquismo	Antecedente de tabaquismo o ex-tabaquismo.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Cáncer	Antecedente de cualquier tipo de neoplasia	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Enfermedad autoinmune	Antecedente de cualquier tipo de enfermedad autoinmune	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Otro antecedente	Otra patología que padezca el paciente diferente a las nombradas	Patología	Nominal	Proporción, Razón, Taza
Antecedente de enfermedad neurológica	Antecedente de cualquier tipo de enfermedad o trastorno neurológico	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Fecha de inicio de síntomas	Fecha en que iniciaron los síntomas	Fecha	NA	NA
Fecha de Ingreso	Fecha de ingreso al hospital	Fecha	NA	NA
Día de aparición de síntomas neurológicos	Periodo de tiempo en días entre la aparición de los síntomas generales y los síntomas neurológicos.	Número	Razón	Media, Mediana.
Numero de síntomas generales	Numero de síntomas generales que presenta el paciente en la enfermedad actual.	Número	Razón	Media, Mediana.

Fiebre	T > 38,3°c	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Cefalea	Presencia de cefalea en la enfermedad actual.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Artralgias	Presencia de artralgias en la enfermedad actual.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Edema o eritema articular	Presencia de Edema o eritema articular en la enfermedad actual.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Mialgias	Presencia de Mialgias en la enfermedad actual.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Vomito	Presencia de Vomito en la enfermedad actual.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Exantema	Presencia de Exantema en la enfermedad actual.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Conjuntivitis	Presencia de Conjuntivitis en la enfermedad actual.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Diarrea	Presencia de Diarrea en la enfermedad actual.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.

Numero de síntomas neurológicos	Numero de síntomas neurológicos que presenta el paciente en la enfermedad actual.	Numero	Razón	Media, Mediana.
Alteración conciencia	Presencia de Alteración conciencia en la enfermedad actual.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Parálisis facial	Presencia de Parálisis facial en la enfermedad actual.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Diplopía	Presencia de Diplopía en la enfermedad actual.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Pérdida de visión	Presencia de Pérdida de visión en la enfermedad actual.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Debilidad muscular	Presencia de Debilidad muscular en la enfermedad actual.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Parálisis de las extremidades superiores	Presencia de Parálisis de las extremidades superiores en la enfermedad actual.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Parálisis de las extremidades inferiores	Presencia de Parálisis de las extremidades inferiores en la enfermedad actual.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.

Rigidez muscular	Presencia de Rigidez muscular en la enfermedad actual.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Hipoestesia o anestesia	Presencia de Hipoestesia o anestesia en la enfermedad actual.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Parestesias	Presencia de Parestesias en la enfermedad actual.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Alodinia	Presencia de Alodinia en la enfermedad actual.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Dolor neuropático	Presencia de Dolor neuropático en la enfermedad actual.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Vértigo	Presencia de Vértigo en la enfermedad actual.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Convulsiones	Presencia de Convulsiones en la enfermedad actual.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Neuropsiquiátricos	Presencia de síntomas Neuropsiquiátricos en la enfermedad actual.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Tipo de parálisis	Progresión de la parálisis muscular	Ascendente Descendente	Nominal	Proporción, Razón, Taza.

Numero de signos neurológicos	Numero de signos neurológicos que presenta el paciente en el examen físico.	Numero	Razón	Media, Mediana.
Estado de conciencia	Nivel de conciencia documentado al examen físico.	Alerta Somnoliento Letárgico Comatoso	Ordinal	Proporción, Razón, Taza.
Disartria	Presencia de Disartria al examen físico.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Déficit de atención	Presencia de Déficit de atención al examen físico.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Alteración de pares craneanos	Presencia de Alteración de pares craneanos al examen físico.	SI NO Cual ¿	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Neuritis óptica	Presencia de Neuritis óptica al examen físico.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Debilidad en miembros superiores	Compromiso de la fuerza muscular en las extremidades superiores	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Debilidad en miembros inferiores	Compromiso de la fuerza muscular en las extremidades inferiores	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.

Reflejos osteotendinosos	Calificación de la respuesta de los reflejos musculotendinosos.	0 Arreflexia 1 Hiporreflexia 2 Normorreflexia 3 Hiperreflexia 4 Clonus	Ordinal	Proporción, Razón, Taza.
Déficit sensitivo	Alteración a la evaluación de la sensibilidad.	Ninguno Dolor/Temperatura Vibración Propiocepción	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Romberg	Evaluación del signo de romberg al examen físico.	Positivo Negativo	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Ataxia	Presencia de Ataxia al examen físico.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Retención urinaria	Presencia de Retención urinaria al examen físico.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Tono rectal disminuido	Presencia de Tono rectal disminuido al examen físico.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Signos meníngeos	Presencia o ausencia de rigidez nuchal y /o algún otro signo meníngeo	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Falla ventilatoria	Presencia de falla ventilatoria.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Disfunción autonómica	Presencia de disfunción autonómica.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.

Tipo de disfunción autonómica	Tipo de disfunción autonómica que presento.	Cardiaca Presión arterial Gastroentérico Vesical Pupilar	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Alteración electromiografía	Presencia de alteración en electromiografía	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Clasificación electromiografía	Tipo de alteración documentada en electromiografía.	-Normal -Neuropatía axonal motora aguda -Neuropatía desmielinizante inflamatoria aguda -No respuesta -No clasificable	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Alteración electroencefalograma	Presencia de alteración en electroencefalograma	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Clasificación electroencefalograma	Tipo de alteración documentada en electroencefalograma.	Normal Crisis detectables Ritmo de fondo lento	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Alteración RNM cerebral	Presencia de alteración en RNM cerebral	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.

Hallazgos RNM cerebral	Tipo de alteración documentada en RNM cerebral.	Normal Lesiones hiperintensas en T2 Lesiones que realzan con contraste Realce meníngeo Lesiones periventriculares Lesiones subcorticales Lesiones en fosa posterior	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Alteración RNM espinal	Presencia de alteración en RNM espinal	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.

Hallazgos RNM espinal	Tipo de alteración documentada en RNM espinal.	Lesiones hiperintensas en T2 Lesiones que realzan con contraste Realce meníngeo Realce de raíces nerviosas Lesiones cervicales Lesiones torácicas Lesiones lumbares Lesiones > de 3 segmentos de longitud	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Alteración TAC cerebral	Presencia de alteración en TAC cerebral	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Hallazgos TAC cerebral	Tipo de alteración documentada en TAC cerebral.	-Lesiones hipodensas en distribución vascular -Lesiones hiperdensas -Lesiones que realzan con contraste	Nominal	Proporción, Razón, Taza.

Rankin	Calificación obtenida en la escala de Rankin.	Desde 0 hasta 6.	Discreta	Media, Mediana.
Diagnostico neurológico final	Diagnostico neurológico definitivo establecido.	síndrome Guillain Barré Miller Fisher encefalitis meningitis meningoencefalitis encefalomielitis encefalopatía metabólica neuromielitis óptica parálisis facial	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Leucocitos	Conteo de leucocitos en hemograma de ingreso.	Numero	Razón	Media, Mediana.
Hematocrito	Hematocrito en hemograma de ingreso.	Numero	Razón	Media, Mediana.
Plaquetas	Conteo de Plaquetas en hemograma de ingreso.	Numero	Razón	Media, Mediana.
Potasio sérico	Niveles de potasio sérico al ingreso	Numero	Razón	Media, Mediana.
Sodio sérico	Niveles de sodio sérico al ingreso	Numero	Razón	Media, Mediana.
BUN	Niveles de Nitrógeno ureico sérico al ingreso	Numero	Razón	Media, Mediana.

Creatinina sérica	Niveles de Creatinina sérica al ingreso	Numero	Razón	Media, Mediana.
NS1	Prueba de antígeno NS1 para virus Dengue realizada por cromatografía.	Positivo Negativo	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
IgM por ELISA (Panbio)	Anticuerpos tipo IgM por Elisa	Positivo Negativo	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
IgG por ELISA (Panbio)	Anticuerpos tipo IgG por Elisa	Positivo Negativo	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
IgM por cromatografía(adbio)	Anticuerpos antinflavivirus tipo IgMpor prueba de inmunocromatografía de pared lateral	Positivo Negativo	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
IgG por cromatografía(adbio)	Anticuerpos antinflavivirus tipo IgGpor prueba de inmunocromatografía de pared lateral	Positivo Negativo	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Punción lumbar	Presencia de alguna alteración en los parámetros evaluados en la punción lumbar o líquido cefalorraquídeo	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Presión apertura LCR	Presión en cm de agua a la apertura de la punción lumbar	Numero	Razón	Media, Mediana.

Leucocitos LCR	Conteo de leucocitos en líquido cefalorraquídeo.	Numero	Razón	Media, Mediana.
Hematíes LCR	Conteo de hematíes en líquido cefalorraquídeo.	Numero	Razón	Media, Mediana.
Glucosa LCR/suero	Cociente entre los niveles de glucosa en líquido cefalorraquídeo y sérico.	Numero	Razón	Media, Mediana.
Proteínas LCR	Niveles de proteínas en líquido cefalorraquídeo.	Numero	Razón	Media, Mediana.
Disociación albumina-citológica	La presencia de un aumento de proteínas por encima del límite superior y leucocitos en LCR menor 10 cel/ml	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Cultivo LCR	Resultado de cultivo para microorganismos	Positivo Negativo	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
ZIKV RT-PCR en Sangre	Resultado de RT-PCR para ZIKV en sangre	Positivo Negativo No realizado	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
ZIKV RT-PCR en Orina	Resultado de RT-PCR para ZIKV en orina	Positivo Negativo No realizado	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
ZIKV RT-PCR en LCR	Resultado de RT-PCR para ZIKV en líquido cefalorraquídeo	Positivo Negativo No realizado	Nominal	Proporción, Razón, Taza.

DENV-RT-PCR en sangre	Resultado de RT-PCR para DENV en sangre	Positivo Negativo No realizado	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
DENV-RT-PCR en LCR	Resultado de RT-PCR para DENV en líquido cefalorraquídeo	Positivo Negativo No realizado	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Escala de discapacidad RANKIN				
TRATAMIENTO				
Plasmaféresis		SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Inmunoglobulina		SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Aciclovir		SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Anticonvulsivante		SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Esteroides		SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
SEGUIMIENTO A 2 MESES				

Rankin	Calificación obtenida en la escala de Rankin.	De 0 a 6 puntos	Discreta	Media, Mediana.
Convulsiones	Presencia de convulsiones	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Alteración del comportamiento	Presencia de alteraciones comportamentales	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Déficit neurológico	Presencia de algún tipo de déficit neurológico	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Fuerza muscular	Calificación de la fuerza muscular en las cuatro extremidades, registra el menor valor.	0. Ningún movimiento 1. Contractura muscular 2. Movimiento en el plano horizontal, no vence la gravedad. 3. Movimientos en contra de la gravedad. 4. Movimientos con oposición a la resistencia. 5. Vencimiento de la resistencia.	Ordinal	Proporción, Razón, Taza.

Sensibilidad	Presencia de alguna alteración de la sensibilidad	Hipoestesia Anestesia Parestesia Alodinia	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Dolor neuropático	Presencia de dolor neuropático	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Parálisis facial	Presencia de parálisis facial	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.
Muerte	Desenlace mortal del paciente.	SI NO	Nominal	Proporción, Razón, Taza.

7. DISEÑO METODOLOGICO

7.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional descriptivo, tipo serie de casos con componente analítico.

7.2 PERIODO DE ESTUDIO

Del 01 febrero hasta el 31 de octubre del año 2016.

7.3 POBLACION

Paciente mayor de 14 años que cumpla con los criterios de caso de alguna de las enfermedades neuroinflamatorias del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

7.4 CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes mayores de 14 años.

Cumplan los criterios de alguna de las patologías definidas como caso.

Que el paciente entienda, acepte participar en el estudio y firme el consentimiento informado.

7.5 CRITERIOS DE EXCLUSION

Paciente con alguna patología que conlleva inmunosupresión, ya sea primaria o secundaria; entre estos incluyen pacientes con cáncer, quimioterapia, terapia inmunomoduladora, uso de esteroides de larga data, VIH-Sida.

Pacientes con antecedente de enfermedades neurológicas o quienes tengan un segundo episodio de alguna de las enfermedades descritas como caso.

Aquellos pacientes que no acepten participar en el estudio.

7.6 DEFINICION DE CASO

Se definirá como caso a todo sujeto que presente alguna de las siguientes:

7.6.1 Síndrome de Guillain-Barré (SGB)- (Criterios de Brighton-2011). ⁽⁶⁴⁾. El SGB es una forma de parálisis flácida aguda asociada a un espectro variable de síntomas que incluyen: debilidad muscular generalmente simétrica, problemas sensitivos y autonómicos producidos por daño inflamatorio de las raíces nerviosas y nervios periféricos.

7.6.2 Criterios diagnósticos

Nivel 1 de Certeza Diagnóstica	Nivel 2 de Certeza Diagnóstica	Nivel 3 de Certeza Diagnóstica
<p>Debilidad muscular bilateral y flácida de las extremidades Disminución o ausencia de reflejos en las extremidades débiles</p> <p>Perfil temporal monofásico e intervalo entre aparición y nadir de debilidad muscular entre 12 horas y 28 días y subsecuente estabilización clínica</p> <p>Estudios neurofisiológicos consistentes con SGB</p> <p>Disociación albumino-citológica (ej., elevación de la proteína en LCR Y conteo de células blancas <50 cel./mm³).</p> <p>Ausencia de otro diagnóstico o enfermedad neurológica</p>	<p>Debilidad muscular bilateral y flácida de las extremidades Disminución o ausencia de reflejos en las extremidades débiles</p> <p>Perfil temporal monofásico e intervalo entre aparición y nadir de debilidad muscular entre 12 horas y 28 días y subsecuente estabilización clínica</p> <p>Células blancas en LCR <50 cel./mm³ (con o sin elevación de proteínas) o si el LCR no es obtenido o disponible, estudios neurofisiológicos consistentes con SGB)</p> <p>Ausencia de otro diagnóstico o enfermedad neurológica</p>	<p>Debilidad muscular bilateral y flácida de las extremidades Disminución o ausencia de reflejos en las extremidades débiles</p> <p>Perfil temporal monofásico e intervalo entre aparición y nadir de debilidad muscular entre 12 horas y 28 días y subsecuente estabilización clínica</p> <p>Ausencia de otro diagnóstico o enfermedad neurológica</p>

7.6.3 Encefalitis. Las encefalitis constituyen un grupo de enfermedades neurológicas inflamatorias del parénquima cerebral generalmente producidas por infecciones aunque algunas pueden ser desencadenadas por mecanismos inmunológicos como ocurre en problemas post-infecciosos. Los criterios diagnósticos según Venkatesan y cols. incluye(6⁵):

Criterios mayores (Requeridos): Pacientes que se presentan con alteración del estado mental (definido como estado de conciencia alterado, letargia o cambios de la personalidad) con una duración \geq a 24 horas sin otra causa alternativa identificada.

Criterios menores (2 requeridos para diagnóstico posible; \geq a 3 para encefalitis probable o confirmada, respectivamente):

- Fiebre documentada \geq a 38°C dentro de las 72 horas previas o siguientes a la atención.

- Convulsiones parciales o generalizadas de-novo, sin el antecedente una enfermedad epileptogénica previamente diagnosticada.

- Focalización neurológica de-novo.

- Leucocitos totales en LCR \geq 0 a 5/ml.

- Anormalidad en el parénquima cerebral por neuro-imagen sugestiva de encefalitis, que sea nueva respecto a estudios antiguos o parezca aguda.

- Electroencefalograma con anomalías consistentes con encefalitis y que no se atribuyen a otras causas.

7.6.4 Mielitis. Las mielitis (también conocidas como mielitis transversa) son enfermedades inflamatorias de la médula espinal que pueden ser producidas por infecciones o mediadas por problemas inmunológicos o post-infecciosos. Los criterios de diagnóstico de mielitis son (adaptado del Transverse Myelitis Consortium Working Group)(6⁶):

Hallazgos indispensables: Disfunción sensitiva, motora o autonómica atribuible la médula espinal. Inflamación de la médula espinal demostrada por pleocitosis en LCR, o por un índice de IgG elevado; o lesión con realce después de la administración de contraste en la RMN. Exclusión de una etiología compresiva en neuroimagen.

Hallazgos que soportan el diagnóstico pero no son indispensables: nivel sensitivo, signos y síntomas bilaterales, aunque no necesariamente simétricos.

7.6.5 Otras enfermedades neurológicas

- Neuromielitis óptica
- Meningoencefalitis viral
- Neuritis óptica unilateral o bilateral documentada por historia clínica y examen físico.
- Parálisis hipocalémica con hormonas tiroideas normales.

7.6.6 Muestreo. De la población ingresada por el servicio de urgencias de Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, se incluyeron los pacientes quienes por clínica cumplían los criterios de caso, durante el seguimiento se revisaron los estudios complementarios como neuroimágenes, paraclínicos y estudios electrofisiológicos, escogiendo así los pacientes que finalmente cumplían los criterios de caso. Durante este proceso se excluyeron 7 pacientes debido a que sus diagnósticos finales fueron distintos al establecido como caso para este proyecto.

7.6.7 Técnica de recolección de datos. Este estudio hace parte de un grupo de trabajo multicéntrico de carácter nacional, llamado “NEAS” (Neurovirus emergentes en las Américas), cuyo centro coordinador está en Johns Hopkins, liderado por un Neurólogo Colombiano el Dr. Carlos Pardo.

Las características clínicas, radiológicas y de laboratorio se obtuvieron como resultado de las evaluaciones clínicas y los laboratorios registrados en los cuestionarios (Ver anexos). Los cuestionarios serán almacenados en una base de datos de local en Excel.

7.6.8 Toma y manejo de muestras de sangre, orina, saliva y LCR. Se tomaron muestras de LCR, orina, saliva, sangre según lo autorizó el participante previo consentimiento informado, así:

Muestras de sangre, orina y saliva al momento de ingreso .El LCR fue al día de ingreso.

Las muestras de laboratorio para análisis serológico y molecular fueron recolectadas, enviadas y finalmente procesadas por el laboratorio VIREM del departamento de microbiología de la Universidad del Valle. Los procedimientos de laboratorio adicionales a las pruebas de química sanguínea incluyen pruebas moleculares y serológicas en diferentes tipos de muestras. Se realizó RT-PCR para ZIKV, y PCR para virus Dengue. Para la detección de ZIKV se utilizaron los protocolos de PCR en tiempo real compartidos por el Dr. Robert Lanciotti de los CDC. Los DENV 1-4 mediante RT-PCR por anidado convencional. Por otro lado las pruebas de anticuerpos antinflavirus se realizaron por inmunocromatografía o por Elisa.

7.6.9 Estudios neurofisiológicos

- Electromiograma(EMG) y estudios de conducción nerviosa (ECN): se tomaron los reportes de las pruebas realizadas al ingreso de los pacientes, según lo dispuso el médico neurólogo tratante para determinar problemas de nervio periférico y polirradiculitis (Síndrome de Guillain Barré).
- Electroencefalogramas (EEG): se tomó la información de los reportes de aquellos Electroencefalogramas solicitados por el médico neurólogo tratante para determinar problemas asociados con encefalitis y trastornos de la conciencia.

7.6.10 Resonancia magnética nuclear (RMN) o escanografía cerebral (TAC). En cuanto a las neuro imágenes, se tomaron los datos de las pruebas realizadas, según lo haya solicitado el neurólogo, para determinar problemas asociados con encefalitis, mielitis, encefalomiélitis o mielorradiculitis según corresponda.

7.6.11 Seguimiento clínico a 2 meses. Se realizó el seguimiento clínico en consulta o por vía telefónica a los dos meses del inicio de la complicación

neurológica utilizando las variables de evaluación clínica y la escala de discapacidad del Rankin.

7.6.12 Codificación y tabulación. Los resultados recolectados para el estudio se tabularon y almacenaron en Microsoft Excel® 2016 y se utilizó un sistema numérico de codificación de las variables cualitativas para facilitar su análisis estadístico.

Los datos fueron procesados en un programa estadístico electrónico computarizado, Stata versión 12, para su análisis descriptivo, bivariado y multivariado.

7.6.13 Análisis estadístico. Inicialmente se llevó a cabo el análisis univariado de la totalidad de las variables, estableciendo la ocurrencia de los eventos y la magnitud de los mismos a través de la distribución de frecuencias absolutas y relativas. Se calcularon también las medidas de tendencia central, variabilidad y posición de las variables cuantitativas de acuerdo para el caso; la normalidad fue evaluada por el test de shapiro-wilks. Una interpretación conjunta de los resultados antes descritos consolidó el análisis descriptivo que se realizó en general y en grupos de enfermedad.

Seguidamente se llevó a cabo el análisis bivariado con el objetivo de evidenciar la relación de las variables disponibles de acuerdo con los objetivos definidos para este estudio. Se realizaron contrastes o comparaciones de proporciones para las variables cualitativas mediante los test de Chi cuadrado o exacto de Fisher, según el caso. Para las variables cuantitativas, se determinó inicialmente su patrón de distribución mediante métodos gráficos y el test de shapiro-wilks, se calcularon medianas con sus respectivos rangos intercuartílicos y se realizaron pruebas de contraste de hipótesis para diferencia de rangos como el Mann-Whitney-Wilcoxon; ya que se trataron de variables de distribución no normal.

Se intentó realizar luego un análisis multivariado mediante el modelamiento estadístico a través de modelos de regresión de Poisson para el cálculo de las RPs (razones de prevalencia), con selección de variables estadística y clínicamente significativas, estableciendo la independencia de los respectivos factores de riesgo o protectores; sin embargo, no fue posible dado el pequeño tamaño muestral. Todas las pruebas estadísticas calculadas tuvieron un valor de significancia (p) inferior a 0,05. Finalmente todos los resultados fueron presentados mediante tablas y graficas según el caso respectivo.

8. DISEÑO ADMINISTRATIVO

8.1 PRESUPUESTO

Humanos: Profesionales de la salud en áreas de Medicina Interna, Neurología y epidemiología.

Fuentes de financiación: El financiamiento de las pruebas diagnósticas estuvo a cargo del grupo de trabajo nacional “NEAS”.

Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación (en pesos).

Rubros	Total
Personal	2.500.000
Equipos	1.200.000
Materiales :serologías y PCR para zika y Dengue	20.250.000
Transportes de muestras	6.000.000
Total	29.950.000

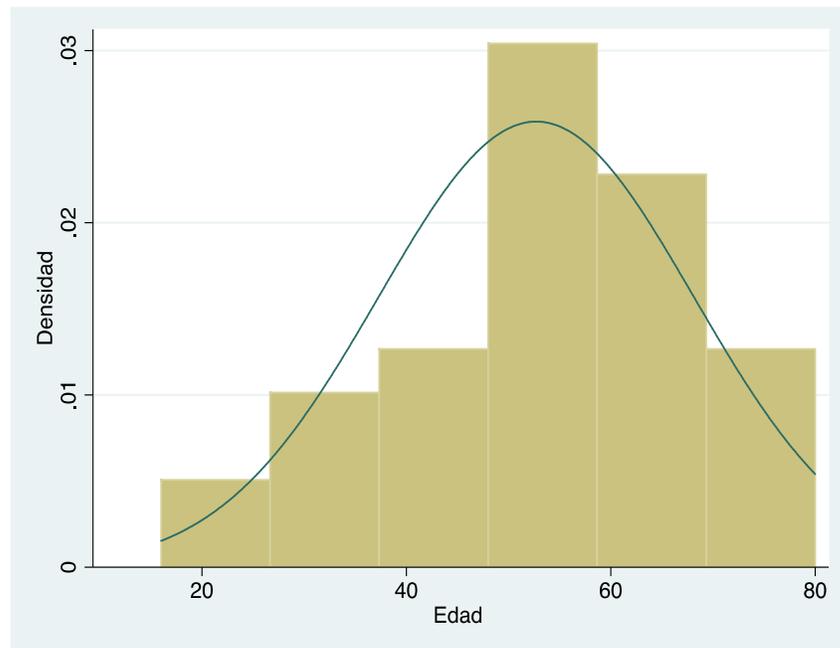
9. RESULTADOS

Durante los meses de febrero a octubre de 2016, ingresaron a la institución un total de 37 pacientes quienes presentaron algún tipo de enfermedad neuroinflamatoria asociada a sospecha de infección por arbovirus.

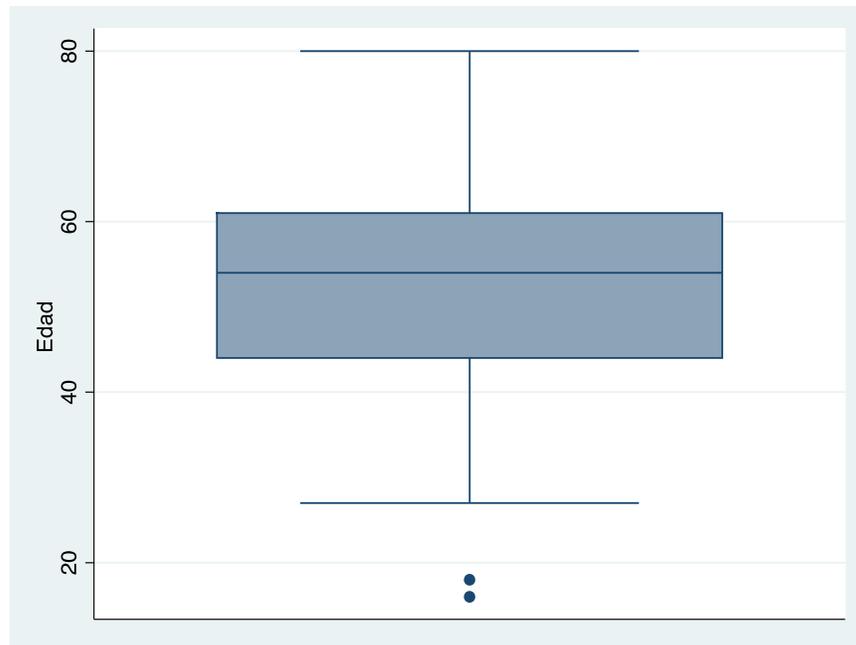
9.1 ANALISIS DESCRIPTIVO GENERAL

Se documentó una edad mediana de 54 años, con un rango intercuartílico (RIC) de 44 a 61 años (Grafica 1,2) y el 64.86% de los mismos fueron del género masculino (Grafica 3). La mayoría (51.35%) residían en la ciudad de Neiva, seguidos de Garzón y Pitalito, entre otros con mejor proporción (Grafica 4). La mediana de estrato socioeconómico fue de 2 con una RIC entre 2 y 3 (Grafica 5) Tabla 1.

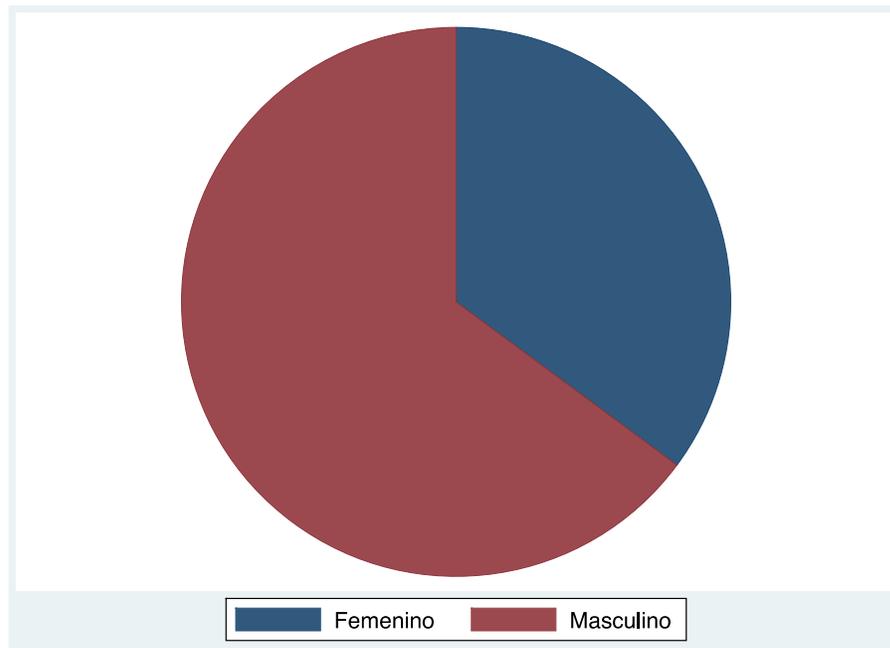
Grafica 1. Histograma de edad.



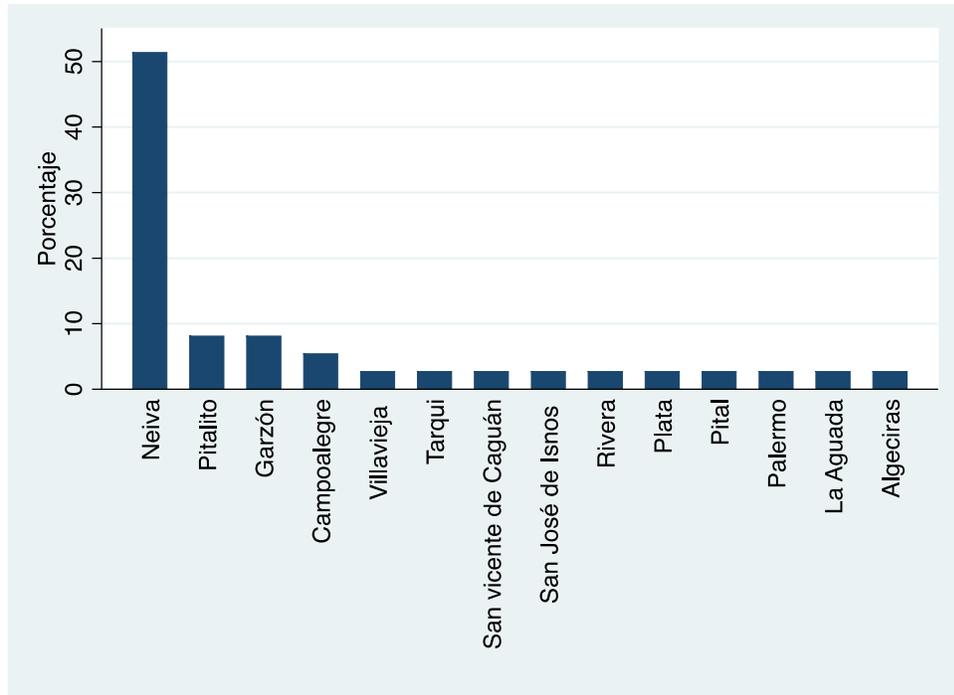
Grafica 2. Distribución de la edad.



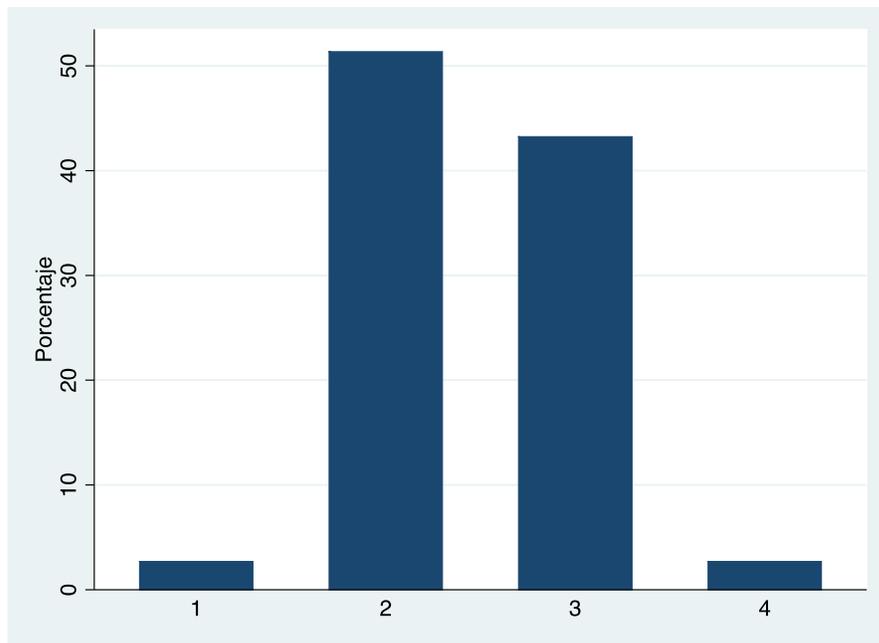
Grafica 3. Distribución del género.



Grafica 4. Distribución de la procedencia.



Grafica 5. Distribución de estrato socioeconómico.



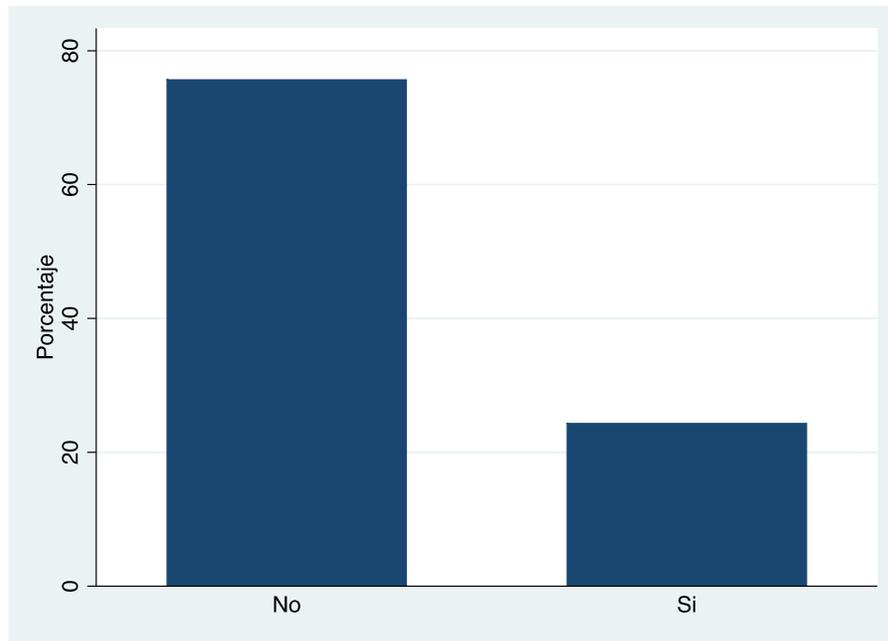
Error! Reference source not found. Descripción general de variables sociodemográficas.

Variables		General n=37
Edad [†]		54 (44-61)
Masculino [‡]		24 (64.86)
Lugar de residencia [‡]	Neiva	19 (51.35)
	Garzón	3 (8.11)
	Pitalito	3 (8.11)
	Campoalegre	2 (5.41)
	Otros	10 (27.02)
Estrato socioeconómico [†]		2 (2-3)

† M (RIC), ‡ n (%), M: Mediana, RIC: Rango Intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa.

Algo menos de la cuarta parte de los pacientes presentaron algún tipo de antecedente patológico (Grafica 6), siendo el más frecuente hipertensión arterial (HTA) seguido de diabetes mellitus (DM), entre otros. Ninguno presento antecedente de Cáncer, enfermedad autoinmune, ni enfermedad neurológica (Grafica 7), (Tabla 2).

Grafica 6. Distribución de antecedentes patológicos.



Grafica 7. Frecuencia de antecedentes patológicos.

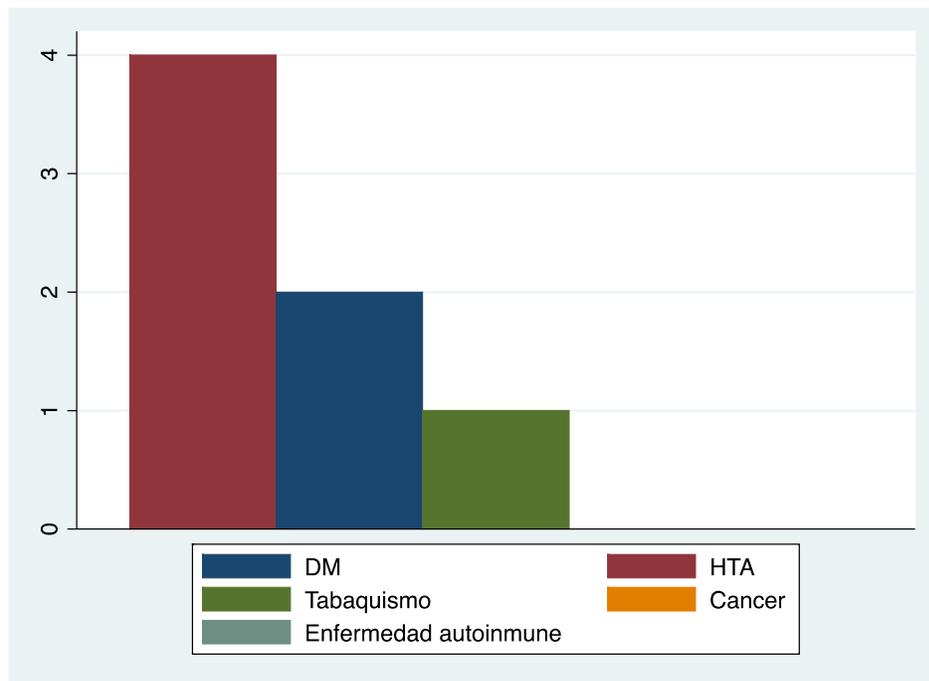


Tabla 2. Descripción general de variables para antecedentes.

Variables	General n=37
Antecedentes patológicos‡	9 (24.32)
Numero de antecedentes patológicos‡	0 (0-1)
DM‡	2 (5.41)
HTA‡	4 (10.81)
Tabaquismo‡	1 (2.70)
Cáncer‡	0 (0.0)
Enfermedad autoinmune‡	0 (0.0)
Otro‡	5 (13.51)
Antecedente de enfermedad neurológica‡	0 (0.0)

† M (RIC), ‡ n (%), M: Mediana, RIC: Rango Intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa. DM: diabetes mellitus, HTA: hipertensión arterial.

Se presentó una mediana de 3 síntomas generales, 3 síntomas neurológicos y 3 signos neurológicos por cada paciente, RIC entre 1-4, 2-4 y 2-4 respectivamente. La fiebre y cefalea fueron los síntomas generales más comunes, seguidos del exantema, artralgias y emesis, la conjuntivitis se presentó solo en menos del 20% de los pacientes y ninguno presentó edema o eritema articular (Grafica 8), (Tabla 3).

Grafica 8. Frecuencia de síntomas generales.

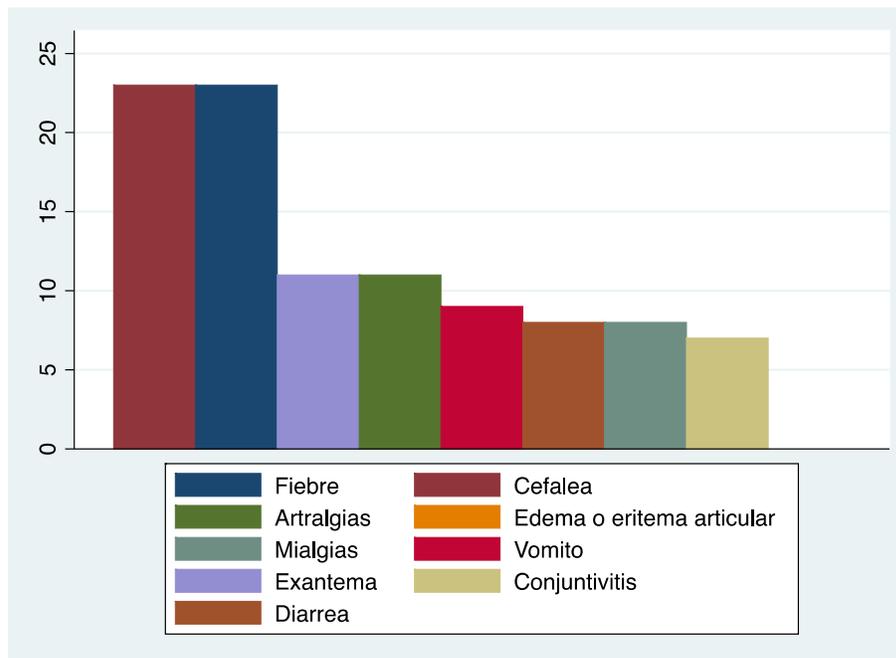


Tabla 3. Descripción general de variables para síntomas generales.

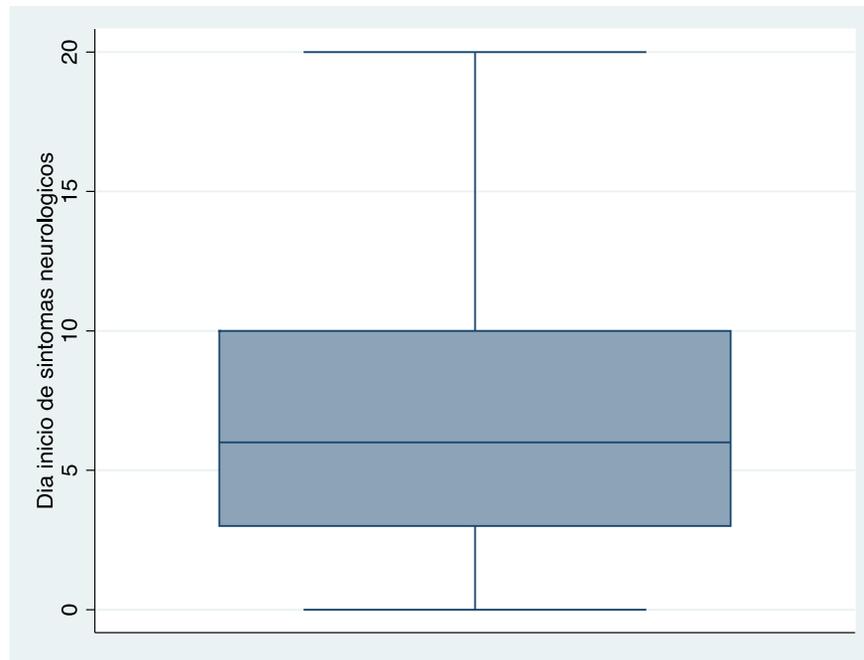
Variables	General n=37
Número de síntomas generales [†]	3 (1-4)
Fiebre [‡]	23 (62.16)
Cefalea [‡]	23 (62.16)
Artralgias [‡]	11 (29.73)
Edema o eritema articular [‡]	0 (0.0)
Mialgias [‡]	8 (21.62)
Vómito [‡]	9 (24.32)
Exantema [‡]	11 (29.73)
Conjuntivitis [‡]	7 (18.92)
Diarrea [‡]	8 (21.62)
Día de aparición de síntomas neurológicos [†]	6 (3-10)
Numero de síntomas neurológicos [†]	3 (2-4)
Alteración conciencia [‡]	13 (35.14)
Parálisis facial [‡]	9 (24.32)
Diplopía [‡]	0 (0.0)

Pérdida de visión‡	1 (2.70)
Debilidad muscular‡	23 (62.16)
Parálisis de las extremidades superiores‡	14 (37.84)
Parálisis de las extremidades inferiores‡	23 (62.16)
Rigidez muscular‡	0 (0.0)
Hipoestesia o anestesia‡	2 (5.41)
Parestesias‡	11 (29.73)
Alodinia‡	1 (2.70)
Dolor neuropático‡	1 (2.70)
Vértigo‡	5 (13.51)
Convulsiones‡	7 (18.92)
Síntomas neuropsiquiátricos‡	4 (10.81)

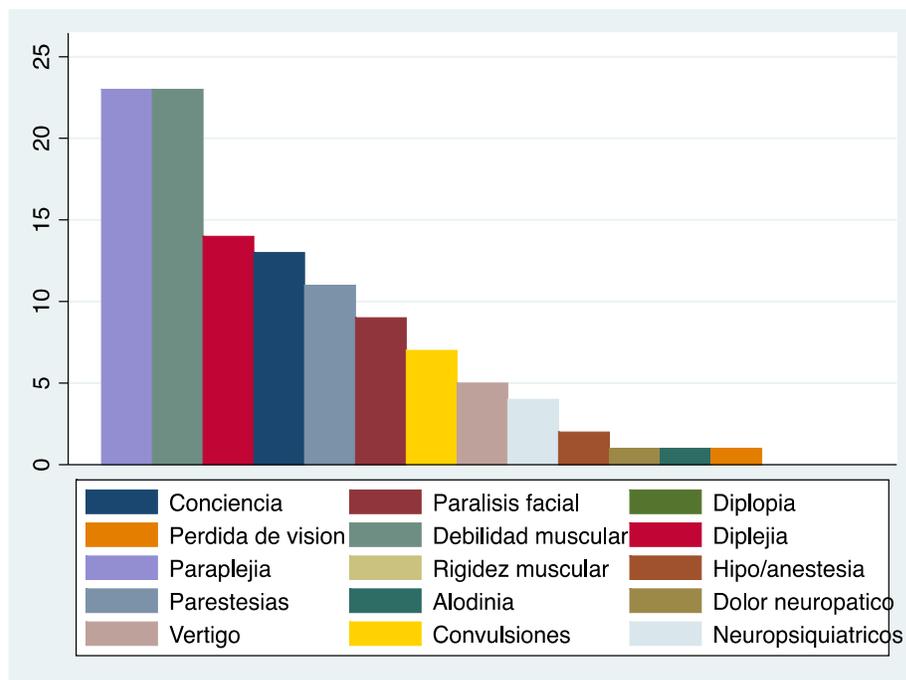
† M (RIC), ‡ n (%), M: Mediana, RIC: Rango Intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa.

La mediana de días de aparición de los síntomas neurológicos luego del inicio de los síntomas generales fue de 6 días (RIC 3-10), (Grafica 9); siendo la debilidad muscular, paraplejía y diplejía los síntomas más frecuentes en el grupo de Guillain Barré (Tabla 12) y la alteración del estado de conciencia, convulsiones y síntomas neuropsiquiátricos en el grupo de Encefalitis (Tabla 21), (Grafica 10). Al examen físico, la alteración de pares craneales fue el tercer signo más frecuente luego de la paraplejía y diplejía además de un compromiso ventilatorio, ataxia y disartria en el primer grupo mencionado; mientras que el déficit de atención y el componente ventilatorio fueron los más destacados luego del compromiso del estado de conciencia en el segundo grupo (Grafica 11), (Tabla 4).

Grafica 9. Distribución de día de inicio de síntomas neurológicos.



Grafica 10. Frecuencia de síntomas neurológicos.



Grafica 11. Frecuencia de signos neurológicos.

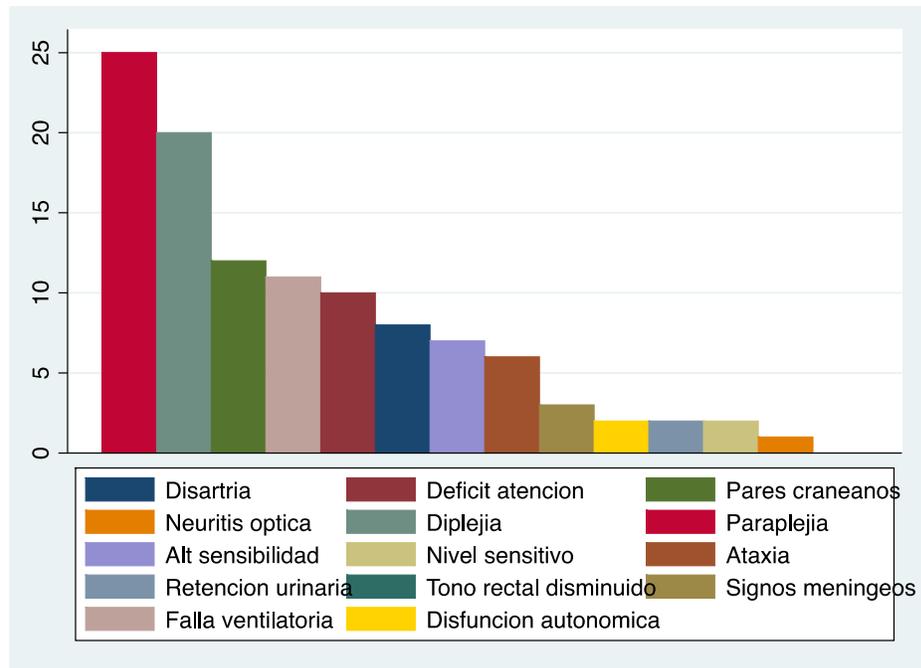


Tabla 4. Descripción general de variables para síntomas neurológicos.

Variables		General n=37
Numero de signos neurológicos [†]		3 (2-4)
Estado de conciencia [‡]	Alerta	24 (64.86)
	Somnolencia	8 (21.62)
	Estupor	2 (5.41)
	Coma	3 (8.11)
Disartria [‡]		8 (21.62)
Déficit de atención [‡]		10 (27.02)
Alteración de pares craneanos [‡]		12 (32.43)
Par craneano afectado [‡]	II	1 (2.70)
	III	2 (5.41)
	IV	1 (2.70)
	VI	3 (8.11)
	VI	2 (5.41)
	VII	10 (27.02)

Neuritis óptica‡		1 (2.70)
Debilidad en miembros superiores‡		20 (54.95)
Debilidad muscular en miembros inferiores‡		25 (67.57)
Tipo de parálisis‡	Ascendente	14 (37.84)
	Descendente	2 (5.41)
Reflejos OT‡	0	13 (35.14)
	+	5 (13.51)
	++	16 (43.24)
	+++	2 (5.41)
	++++	1 (2.70)
Alteración sensibilidad‡		7 (18.92)
Déficit sensitivo‡		2 (5.41)
Ataxia‡		6 (23.08)
Retención urinaria‡		2 (5.41)
Tono rectal disminuido‡		0 (0.0)
Signos meníngeos‡		3 (8.11)
Falla ventilatoria‡		11 (29.73)
Disfunción autonómica‡		2 (5.41)
Disfunción Cardíaca-HTA‡		2 (5.41)
RANKIN†		4 (3-4)

† M (RIC), ‡ n (%), M: Mediana, RIC: Rango Intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa. OT: osteo-tendinosos, HTA: hipertensión arterial.

Los pares craneanos más frecuentemente afectados fueron el VII y VI par, y el tipo de parálisis ascendente la más común. La mayoría tenían algún grado de afectación de los reflejos osteo tendinosos. Ninguno presentó alteración del tono rectal. El RANKIN score del ingreso presentó una mediana de 4 puntos.

En lo referente a los exámenes paraclínicos se documentó alteración de la electromiografía (EMG) en el 59.45% de los pacientes, seguido del electroencefalograma (EEG) en el 18.92%, resonancia nuclear magnética (RNM) cerebral y espinal, 13.51% y 5.41% respectivamente. Ningún paciente presentó alteraciones en la tomografía axial computarizada (TAC) de cerebro (Grafica 12), (Tabla 5).

Grafica 12. Frecuencia de alteración de paraclínicos.

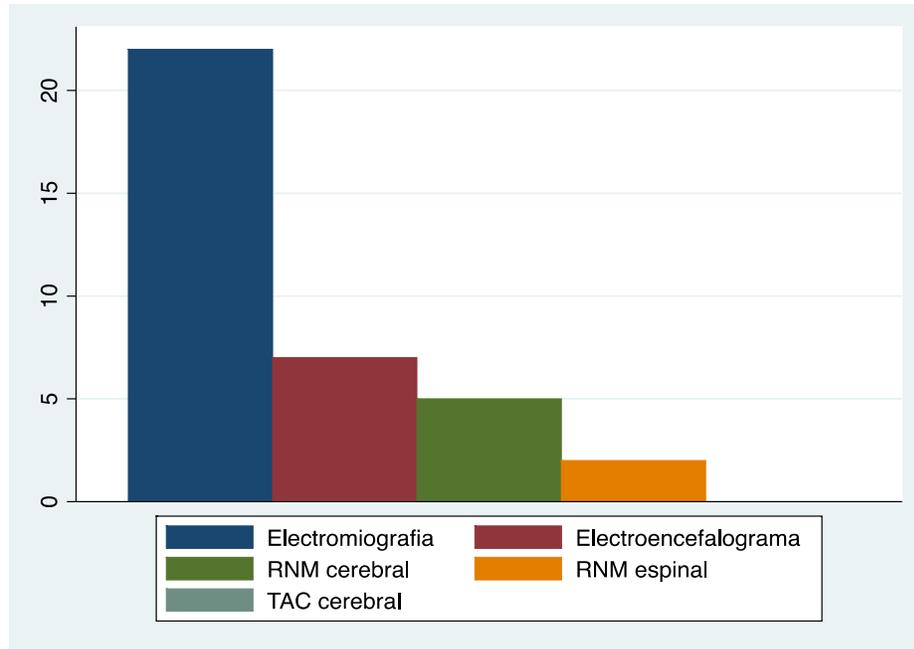


Tabla 5. Descripción general de variables para exámenes paraclínicos.

Variables	General n=37
Alteración electromiografía [‡]	22 (59.45)
Alteración en electroencefalograma [‡]	7 (18.92)
Alteración en RNM cerebral [‡]	5 (13.51)
Alteración RNM espinal [‡]	2 (5.41)
Alteración TAC cerebral [‡]	0 (0.0)
Leucocitos [†]	9600 (7700-12550)
Hematocrito [†]	43 (40-46.5)
Plaquetas [†]	297000 (225000-339000)
Potasio [†]	4.1 (3.6-4.3)
Sodio [†]	139 (137-141)
BUN [†]	16 (13-20)
Creatinina [†]	0.7 (0.6-0.8)
Punción lumbar [‡]	34 (94.44)
Presión apertura LCR Alta [‡]	2 (5.41)

Leucocitos LCR [†]	1 (0-4)
Hematíes LCR [†]	2 (0-17)
Glucosa LCR/suero [†]	0.6 (0.55-0.7)
Proteínas LCR [†]	57 (44-114)
Disociación albumina-citológica [‡]	12 (32.43)
Cultivo LCR [‡]	0 (0.0)

† M (RIC), ‡ n (%), M: Mediana, RIC: Rango Intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa. RNM: resonancia nuclear magnética, TAC: tomografía axial computarizada, BUN: nitrógeno ureico, LCR: líquido cefalorraquídeo.

Los valores de leucocitos, hematocrito y plaquetas estuvieron en rangos de normalidad, con unas medianas de 9600 cel/ml, 43% y 297.000 cel/ml respectivamente. Tampoco se documentaron alteraciones electrolíticas de importancia, mediana de sodio y potasio en 139 meq/ml y 4.1 meq/ml. Sin embargo, si se documentaron valores anormalmente altos de nitrógeno ureico (BUN) y creatinina sérica con requerimiento de soporte dialítico en una baja proporción de pacientes. Al 94% de la muestra se le realizó punción lumbar, con presión de apertura anormalmente alta en el 5.41% de estos, con valores de leucocitos y hematíes dentro de parámetros normales, un cociente glucorraquia/glucemia con mediana de 0.6, proteinorraquia con mediana de 57 mg/dl y disociación albumino-citológica en el 32.43% de los pacientes; ninguna presentó cultivo en líquido cefalorraquídeo (LCR) positivo.

En lo relacionado a las pruebas inmunológicas, anticuerpos IgM e IgG de reactividad cruzada entre los flavivirus, las pruebas rápidas para IgM e IgG en sangre fueron las más frecuentemente positivas (54.95% y 56.76%), seguidas de la prueba rápida para IgG en LCR y Elisa para IgG en LCR y sangre (23.08%). El Elisa para IgM en sangre y LCR fue positivo en menos del 10% de los pacientes. La RT-PCR para Zikv fue positiva en el 13.52% de las muestras en orina, el 9.52% de las muestras en LCR y ninguna positiva en sangre. La RT-PCR para Dengue fueron todas negativas (Grafica 13), (Tabla 6).

Grafica 13. Frecuencia de positividad de las pruebas inmunológicas y virológicas.

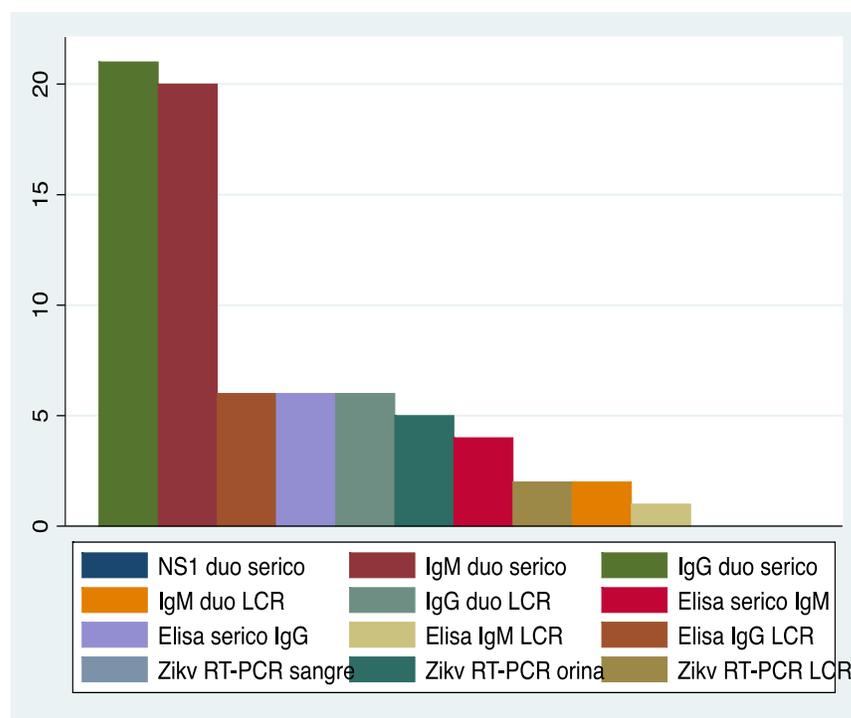


Tabla 6. Descripción general de variables para exámenes inmunológicos.

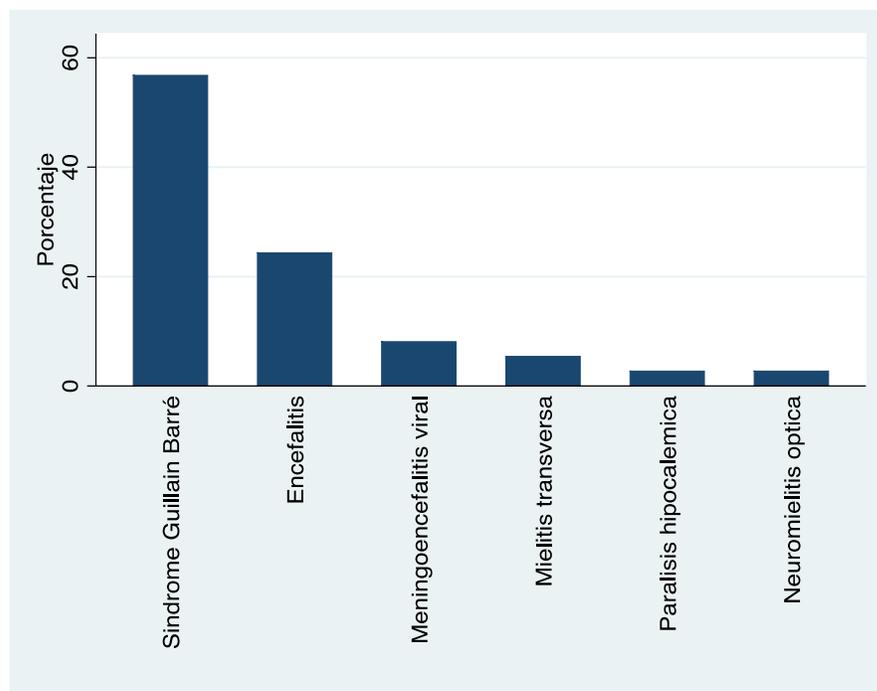
Variables	General n=37
NS1 DUO sérico [‡]	0 (0.0)
IgM DUO sérico [‡]	20 (54.95)
IgG DUO sérico [‡]	21 (56.76)
IgM DUO LCR [‡]	2 (5.41)
IgG DUO LCR [‡]	6 (23.08)
ELISA IgM sérico [‡]	4 (10.81)
ELISA IgG sérico [‡]	6 (23.08)
ELISA IgM LCR [‡]	1 (2.70)
ELISA IgG LCR [‡]	6 (23.08)
ZIKV RT-PCR sangre [‡]	0 (0.0)

ZIKV RT-PCR orina [‡]	5 (13.51)
ZIKV RT-PCR LCR [‡]	2 (9.52)
DENV-RT-PCR en sangre [‡]	0 (0.0)
DENV-RT-PCR en LCR [‡]	0 (0.0)

† M (RIC), ‡ n (%), M: Mediana, RIC: Rango Intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa. IgM: inmunoglobulina M, IgG: inmunoglobulina G, RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

En lo referente a los diagnósticos clínicos neurológicos, encontramos que el síndrome de Guillain Barré fue el más frecuente, con una alta proporción de la variante de Miller-Fisher; seguido de la encefalitis, la meningoencefalitis, mielitis transversa y finalmente la neuromielitis óptica y la parálisis hipocalémica. El resultado diagnóstico final de infección por flavivirus tipo virus Zika fue definitivo en solo el 18.92% de los pacientes, Probable en el 51.35% y sospechoso en el restante 29.73% (Grafica 14 y 15), (Tabla 7).

Grafica 14. Distribución de diagnóstico neurológico clínico.



Grafica 15. Distribución de diagnóstico de infección por flavivirus.

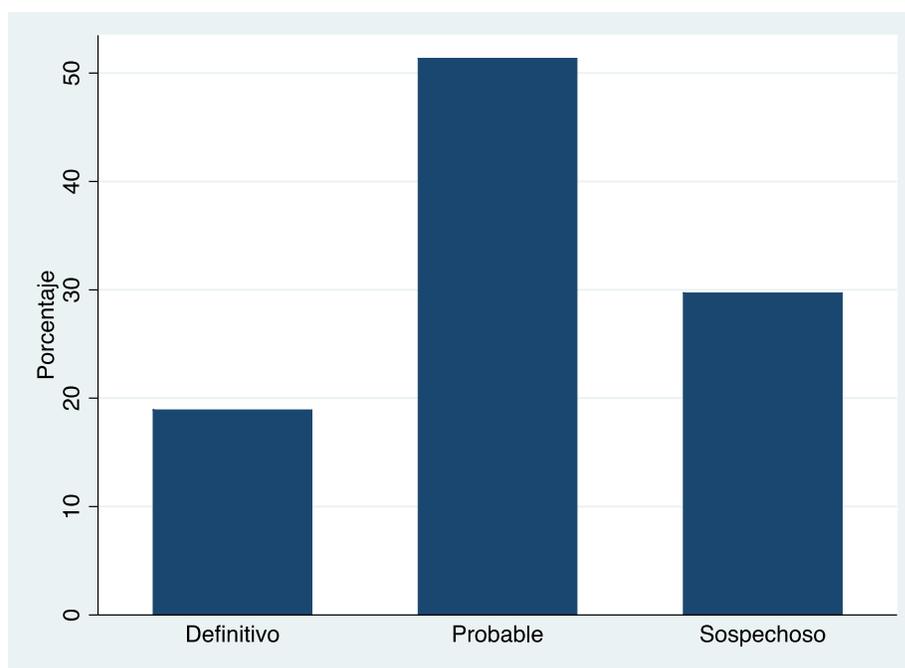


Tabla 7. Descripción general de variables diagnósticas.

	Variables	General n=37
Diagnóstico neuroológico clínico [‡]	Síndrome Guillain Barré	21 (56.76)
	Miller-Fisher	6 (23.08)
	Encefalitis	9 (24.32)
	Meningoencefalitis viral	3 (8.11)
	Mielitis transversa	2 (5.41)
	Neuromielitis óptica	1 (2.70)
	Parálisis hipocalémica	1 (2.70)
Infección Flavivirus [†]	Sospechoso	11 (29.73)
	Probable	19 (51.35)
	Definitivo	7 (18.92)

† M (RIC), ‡ n (%), M: Mediana, RIC: Rango Intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa.

El manejo instaurado más frecuente fue la inmunoglobulina, seguido del antiviral y el anticonvulsivante (Grafica 16). La neumonía asociada a la ventilación mecánica fue la complicación más común, seguida del requerimiento de hemodiálisis y traqueostomía. Solo 1 paciente presentó estatus epiléptico (Tabla 8).

Grafica 16. Frecuencia de tratamiento instaurado.

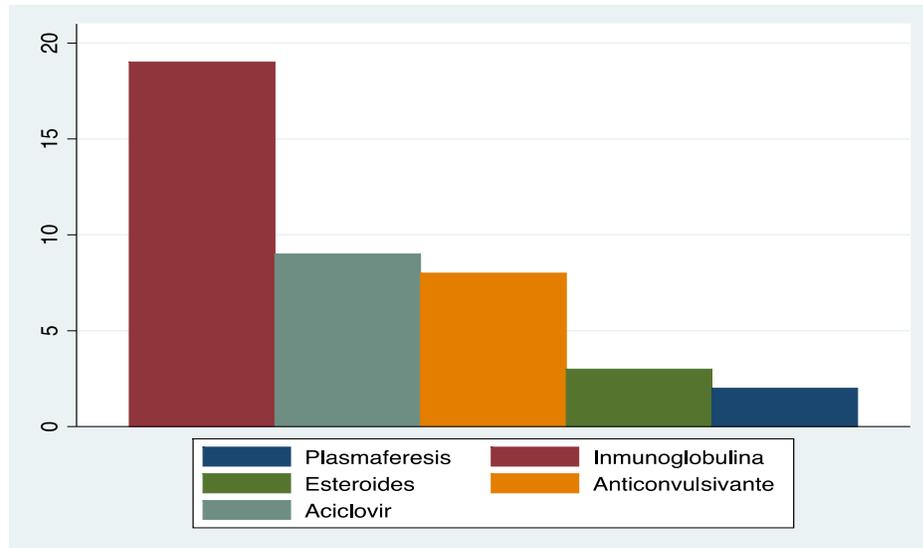


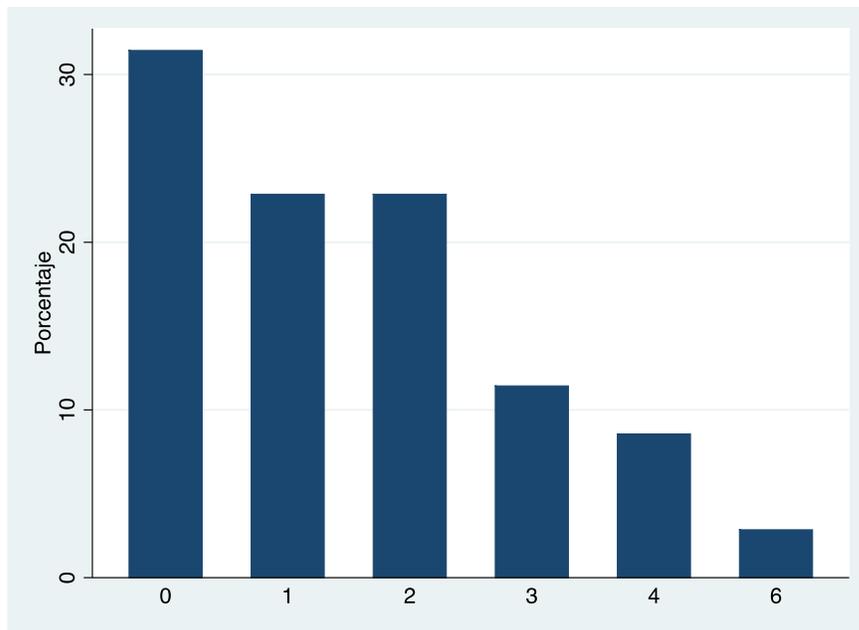
Tabla 8. Descripción general de variables terapéuticas.

Variables	General n=37
Plasmaféresis [‡]	2 (5.41)
Inmunoglobulina [‡]	19 (51.35)
Esteroides [‡]	3 (8.11)
Anticonvulsivante [‡]	8 (21.62)
Aciclovir [‡]	9 (24.32)
NAV	6 (23.08)
Complicaciones intrahospitalarias [‡]	
Hemodiálisis	3 (8.11)
Traqueostomía	3 (8.11)
Estatus epiléptico	1 (2.70)

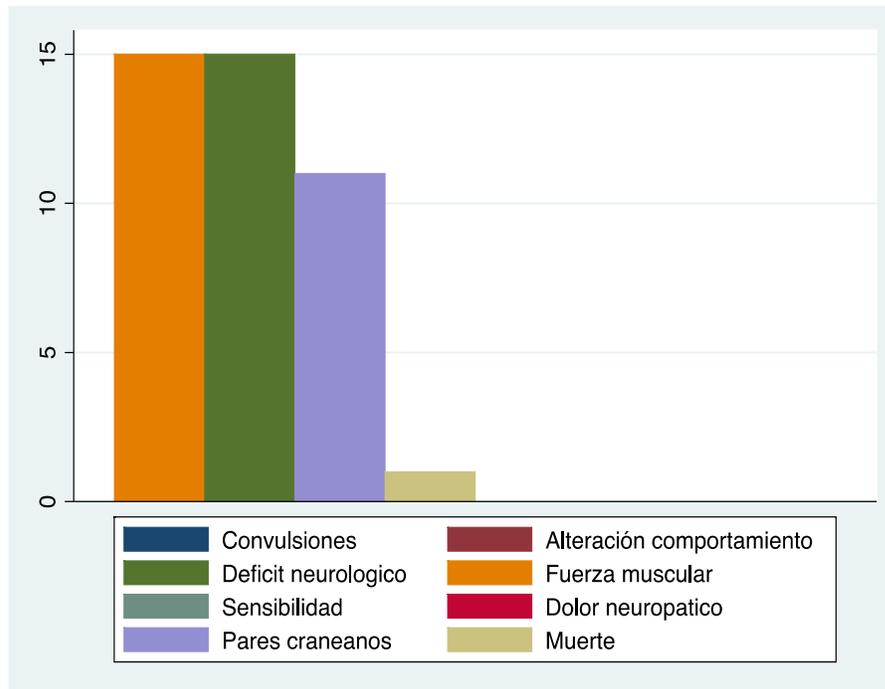
NAV: neumonía asociada a la ventilación mecánica.

En el seguimiento a 2 meses, realizado a 35 pacientes, se encontró un Rankin mediano de 1, con 4 pacientes con puntajes mayores a 3 puntos (Grafica 17). El 42% presento déficit neurológico dado por debilidad muscular y compromiso de pares craneanos. Solo 1 paciente presento desenlace fatal (Grafica 18), (Tabla 9).

Grafica 17. Distribución del RANKIN score a los 2 meses de seguimiento.



Grafica 18. Frecuencia de las secuelas a los 2 meses de seguimiento.



9.2 ANALISIS DESCRIPTIVO POR SUBGRUPOS

En el subgrupo de Guillain Barré, se encontraron 21 pacientes; se documentó una mediana de edad similar a la general, de 53 años, con una proporción mayoritariamente masculina (71.43%). Provenientes principalmente de Neiva y Pitalito (Tabla 10). Menos del 20% presentaron algún antecedente patológico (Tabla 11). Los síntomas general más comunes fueron fiebre, cefalea y artralgias; El compromiso muscular y de pares craneanos fueron los síntomas y signos neurológicos más frecuentes (Tabla 12). Los pares craneanos más comúnmente afectados fueron el VII, VI y III par y el tipo de parálisis ascendente el más frecuente. El 38% de los pacientes presentaron falla ventilatoria, la ataxia y la disartria estuvieron presentes en algo menos del 30% de los pacientes y menos del 10% presentaron disfunción autonómica. El 28.57% presentaron la variable Miller Fisher (Tabla 13) (Grafica 19-21).

Tabla 9. Descripción de variables sociodemográficas para Guillain barré.

Variables	Guillain Barre n=21	
Edad [†]	53 (44-59)	
Masculino [‡]	15 (71.43)	
Lugar de residencia [‡]	Neiva	9 (42.86)
	Garzón	1 (4.76)
	Pitalito	3 (14.29)
	Campoalegre	1 (4.76)
	Otros	7 (33.33)
Estrato socioeconómico [†]	2 (2-3)	

† M (RIC), ‡ n (%), M: Mediana, RIC: Rango Intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa.

Tabla 10. Descripción de variables antecedentes para Guillain barré.

Variables	Guillain Barre n=21
Antecedentes patológicos [‡]	4 (19.05)
Numero de antecedentes patológicos [†]	0 (0-1)
DM [‡]	0 (0.0)
HTA [‡]	2 (9.52)
Cáncer [‡]	1 (4.76)
Otro [‡]	1 (4.76)
Antecedente de enfermedad neurológica [‡]	0 (0.0)

DM: diabetes mellitus, HTA: hipertensión arterial.

Tabla 11. Descripción de síntomas generales para Guillain barré.

Variables	Guillain Barre n=21
Número de síntomas generales [†]	3 (1-4)
Fiebre [‡]	12 (68.75)
Cefalea [‡]	11 (52.38)
Artralgias [‡]	7 (33.33)
Mialgias [‡]	4 (19.05)
Vómito [‡]	6 (28.57)
Exantema [‡]	6 (28.57)
Conjuntivitis [‡]	4 (19.05)
Diarrea [‡]	6 (28.57)
Día de aparición de síntomas neurológicos [†]	9 (3-11)
Numero de síntomas neurológicos [†]	4 (3-5)
Alteración conciencia [‡]	1 (4.76)
Parálisis facial [‡]	9 (42.83)
Debilidad muscular [‡]	20 (95.24)
Parálisis de las extremidades superiores [‡]	13 (61.90)
Parálisis de las extremidades inferiores [‡]	19 (90.48)
Hipoestesia o anestesia [‡]	2 (9.52)
Parestesias [‡]	10 (47.62)
Alodinia [‡]	1 (4.76)
Dolor neuropático [‡]	1 (4.76)
Vértigo [‡]	5 (23.81)

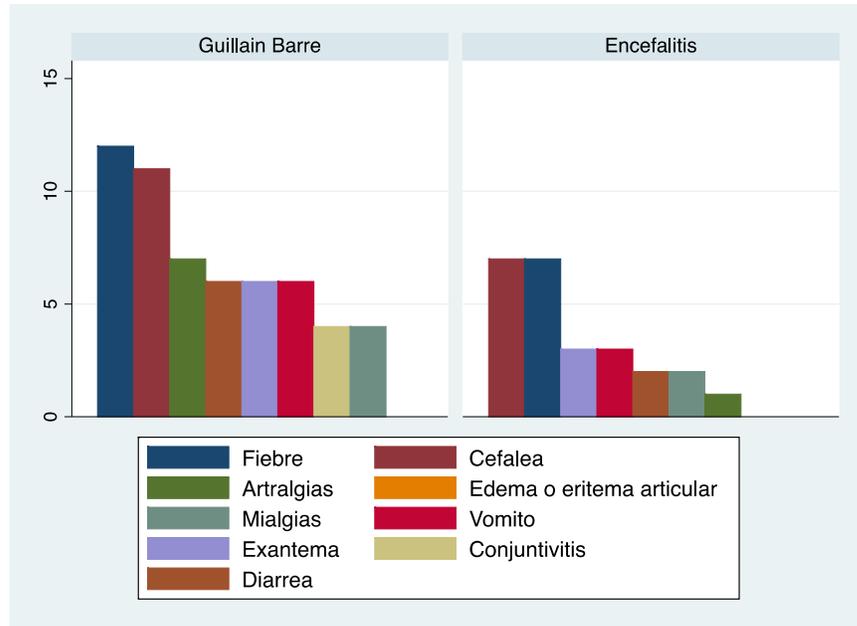
† M (RIC), ‡ n (%), M: Mediana, RIC: Rango Intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa.

Tabla 12. Descripción de signos neurológicos para Guillain barré.

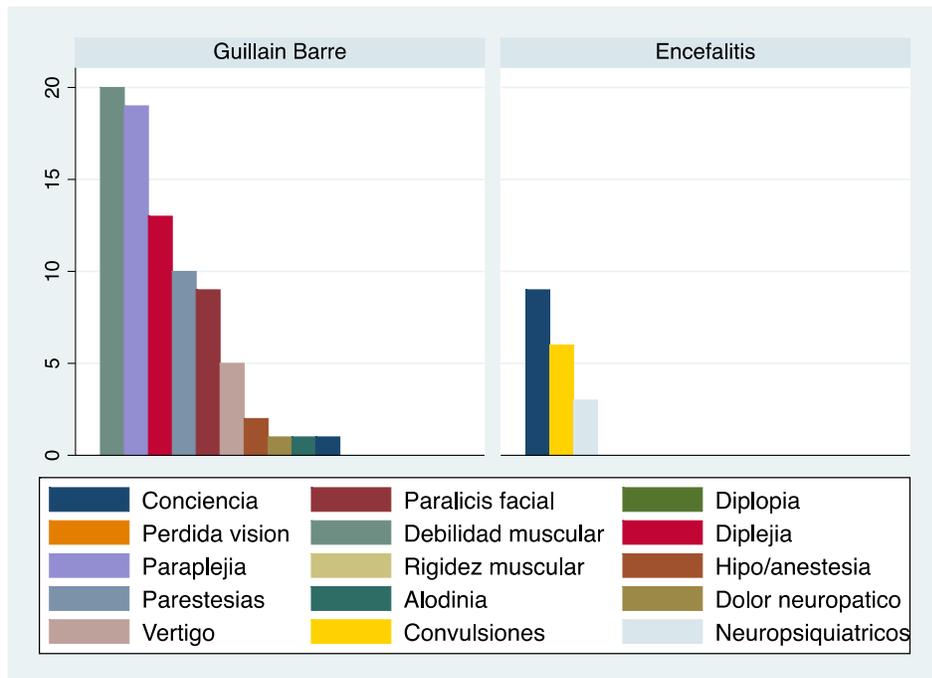
Variables		Guillain Barre n=21
Numero de signos neurológicos†		4 (3-6)
Estado de conciencia‡	Alerta	20 (95.24)
	Somnolencia	0 (0.0)
	Estupor	0 (0.0)
	Coma	1 (4.76)
Disartria‡		6 (28.57)
Déficit de atención‡		2 (9.52)
Alteración de pares craneanos‡		11 (52.38)
Par craneano afectado‡	II	0 (0.0)
	III	2 (9.52)
	IV	1 (4.76)
	VI	2 (9.52)
	VII	10 (47.62)
Debilidad en miembros superiores‡		19 (90.48)
Debilidad en miembros inferiores‡		21 (100)
Tipo de parálisis‡	Ascendente	14 (66.67)
	Descendente	2 (9.52)
Reflejos OT‡	0	13 (61.00)
	+	5 (23.81)
	++	3 (14.29)
	+++	0 (0.0)
	++++	0 (0.0)
Alteración sensibilidad‡		5 (23.81)
Ataxia‡		6 (28.57)
Retención urinaria‡		2 (9.52)
Falla ventilatoria‡		8 (38.10)
Disfunción autonómica‡		2 (9.52)
Disfunción autonómica Cardíaca-HTA‡		2 (9.52)
RANKIN†		4 (3-4)

† M (RIC), ‡ n (%), M: Mediana, RIC: Rango Intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa. OT: osteo-tendinosos, HTA: hipertensión arterial

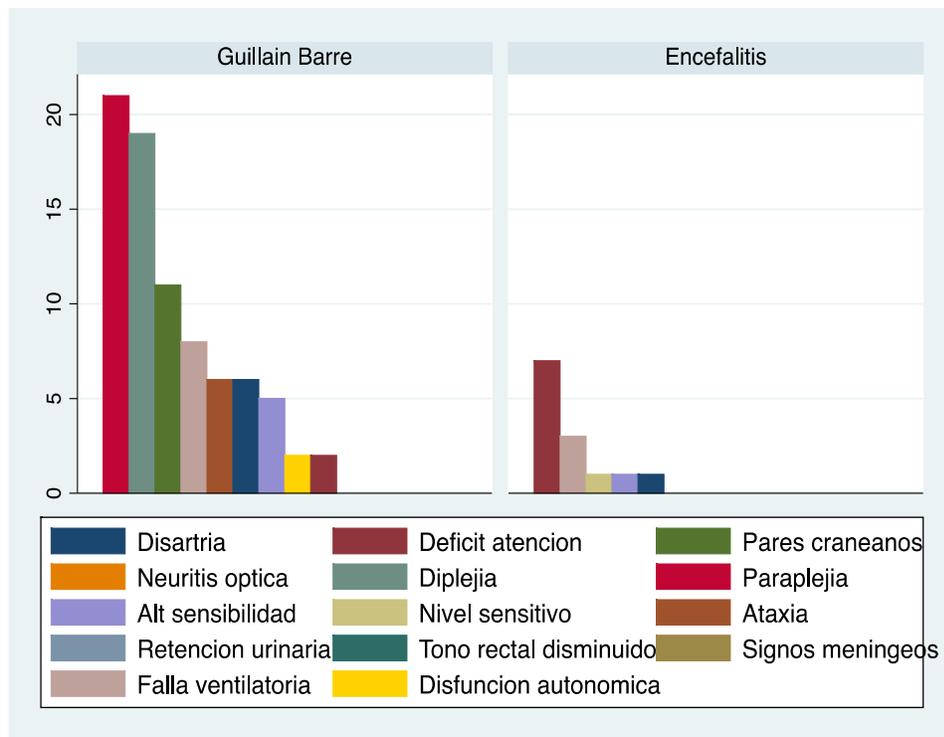
Grafica 19. Frecuencia de síntomas generales por enfermedad.



Grafica 20. Frecuencia de síntomas neurológicos por enfermedad.



Grafica 21. Frecuencia de signos neurológicos por enfermedad.



El 100% de estos pacientes presentaron alteración de la electromiografía, sin alteraciones de importancia de los paraclínicos en sangre y con disociación albumino-citológica en el 60% de los pacientes (Tabla 14).

Tabla 13. Descripción de variables paraclínicas para Guillain barré.

Variables	Guillain Barre n=21
Alteración electromiografía‡	21 (100)
Neuropatía axonal motora aguda ‡	3(14.29)
Neuropatía desmielinizante inflamatoria aguda ‡	18(85.71)
Leucocitos†	9400 (7900-12100)
Hematocrito†	43 (41-48)
Plaquetas†	301000 (232000-345000)
Sodio†	140 (137-141)
BUN†	16.5 (12.5-19.5)
Creatinina†	0.7 (0.6-0.8)
Punción lumbar‡	20 (95.24)
Presión apertura LCR Alta‡	0 (0.0)
Leucocitos LCR†	0 (0-2)
Hematíes LCR†	3.5 (1-17)
Glucosa LCR/suero†	0.6 (0.59-0.67)
Proteínas LCR†	63.5 (44.5-132)
Disociación albumina-citológica‡	12 (60.00)

† M (RIC), ‡ n (%), M: Mediana, RIC: Rango Intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa. BUN: nitrógeno ureico, LCR: líquido cefalorraquídeo.

En este grupo de pacientes la Elisa IgG sérico y en LCR fueron los más frecuentemente positivos, seguidos de las pruebas rápidas por cromatografía y el Elisa IgM sérico y en LCR. Las pruebas moleculares de RT-PCR fueron positivas en solo 2 pacientes (Grafica 22). Con un diagnóstico de infección por flavivirus definitivo en solo el 9.52%, probable en el 42.86% y sospechoso 47.62% (Tablas 14 y 15).

Tabla 14. Descripción de variables inmunológicas para Guillain barré.

Variables	Guillain Barre n=21
NS1 DUO sérico‡	0 (0.0)
IgM DUO sérico‡	11 (55.00)
IgG DUO sérico‡	11 (55.00)
IgM DUO LCR‡	2 (20.00)
IgG DUO LCR‡	3 (30.00)
ELISA IgM sérico‡	1 (33.33)
ELISA IgG sérico‡	2 (66.67)
ELISA IgM LCR‡	1 (33.33)
ELISA IgG LCR‡	2 (66.67)
ZIKV RT-PCR Sangre‡	0 (0.0)
ZIKV RT-PCR Orina‡	1 (8.33)
ZIKV RT-PCR LCR‡	1 (11.11)
DENV-RT-PCR en sangre‡	0 (0.0)
DENV-RT-PCR en LCR‡	0 (0.0)

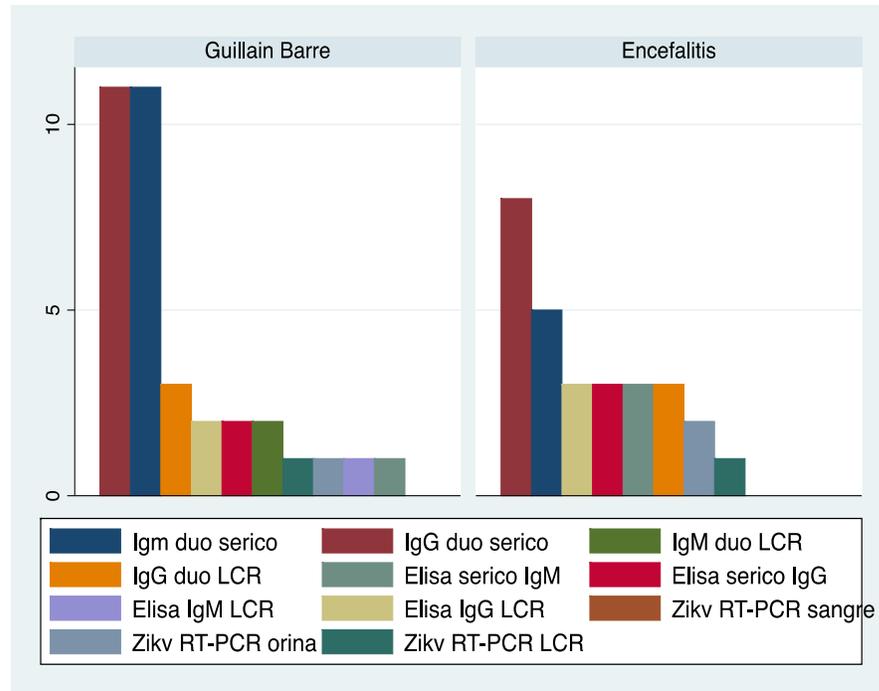
† M (RIC), ‡ n (%), M: Mediana, RIC: Rango Intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa. IgM: inmunoglobulina M, IgG: inmunoglobulina G, RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

Tabla 15. Descripción de variables diagnosticas para Guillain barré.

Variables	Guillain Barre n=21	
Diagnóstico neurológico clínico‡	Síndrome Guillain Barré Miller-Fisher	21 (100) 6 (28.57)
Infección Flavivirus‡	Sospechoso	10 (47.62)
	Probable	9 (42.86)
	Definitivo	2 (9.52)

† M (RIC), ‡ n (%), M: Mediana, RIC: Rango Intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa.

Grafica 22. Frecuencia de positividad de las pruebas inmunológicas y virológicas por enfermedad.



El 90% de los pacientes recibió inmunoglobulina y el resto Plasmaféresis; el 14.29% presentó como complicación neumonía asociada a la ventilación mecánica y requerimiento de traqueostomía; ninguno requirió hemodiálisis (Tabla 16). El seguimiento a 2 meses mostro déficit neurológico en el 66.67% de los pacientes dado por compromiso de la fuerza muscular y de pares craneanos (Grafica 23), (Tabla 17).

Tabla 16. Descripción de variables terapéuticas para Guillain barré.

Variables		Guillain Barre n=21
Plasmaféresis‡		2 (9.52)
Inmunoglobulina‡		19 (90.48)
Complicaciones	NAV	3 (14.29)
intrahospitalarias‡	Traqueostomía	3 (14.29)

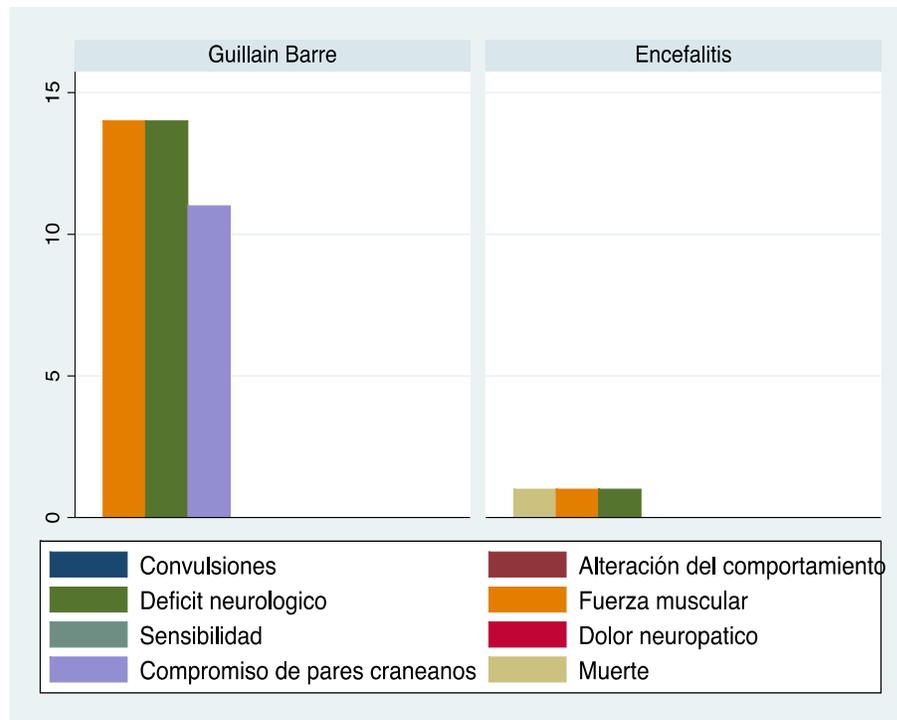
† M (RIC), ‡ n (%), M: Mediana, RIC: Rango Intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa. NAV: neumonía asociada a la ventilación mecánica.

Tabla 17. Descripción de variables de seguimiento a 2 meses para Guillain barré.

Variables	Guillain Barre n=21
RANKIN seguimiento 2 meses†	2 (1-3)
1‡	6 (28.57)
2	8 (38.1)
3	4 (19.05)
4	3 (14.29)
Convulsiones‡	0 (0.0)
Alteración del comportamiento‡	0 (0.0)
Déficit neurológico‡	14 (66.67)
Fuerza muscular‡	14 (66.67)
Sensibilidad‡	0 (0.0)
Dolor neuropático‡	0 (0.0)
Compromiso de pares craneanos‡	11 (52.38)
Muerte‡	0 (0.0)

† M (RIC), ‡ n (%), M: Mediana, RIC: Rango Intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa.

Grafica 23. Frecuencia de las secuelas a los 2 meses de seguimiento por enfermedad.



El subgrupo de la encefalitis contó con 9 pacientes, presentando una mediana de edad levemente superior de 61 años, con igual predominio de la población masculina; provenientes en su gran mayoría de la ciudad de Neiva, con un estrato socioeconómico con mediana de 2 (Tabla 18). El 33.33% tenía algún antecedente patológico (Tabla 19). Dentro de los síntomas más frecuentes encontramos fiebre, cefalea, convulsiones, con compromiso del estado de consciencia por definición en el 100% de los casos. La tercera parte requirió manejo ventilatorio invasivo (Tablas 20 y 21).

Tabla 18. Descripción de variables sociodemográficas para Encefalitis.

Variables		Encefalitis n=9
Edad [†]		61 (57-70)
Masculino [‡]		6 (66.67)
Lugar de residencia [‡]	Neiva	6 (66.67)
	Garzón	1 (11.11)
	La Aguada	1 (11.11)
	Campoalegre	1 (11.11)
Estrato socioeconómico [†]		2 (2-3)

† M (RIC), ‡ n (%), M: Mediana, RIC: Rango Intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa.

Tabla 19. Descripción de variables antecedentes para Encefalitis.

Variables	Encefalitis n=9
Antecedentes patológicos [‡]	3 (33.33)
Numero de antecedentes patológicos [†]	0 (0-1)
DM [‡]	1 (11.11)
HTA [‡]	2 (22.22)
Otro [‡]	2 (22.22)
Antecedente de enfermedad neurológica [‡]	0 (0.0)

† M (RIC), ‡ n (%), M: Mediana, RIC: Rango Intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa. DM: diabetes mellitus, HTA: hipertensión arterial.

Tabla 20. Descripción de síntomas generales para Encefalitis.

Variables	Encefalitis n=9
Número de síntomas generales [†]	3 (2-5)
Fiebre [‡]	7 (77.78)
Cefalea [‡]	7 (77.78)
Artralgias [‡]	1 (11.11)
Edema o eritema articular [‡]	0 (0.0)
Mialgias [‡]	2 (22.22)
Vómito [‡]	3 (33.33)
Exantema [‡]	3 (33.33)
Conjuntivitis [‡]	0 (0.0)
Diarrea [‡]	2 (22.22)
Día de aparición de síntomas neurológicos [†]	6 (3-6)
Numero de síntomas neurológicos [†]	2 (2-2)
Convulsiones [‡]	6 (66.67)
Síntomas neuropsiquiátricos [‡]	3 (33.33)

† M (RIC), ‡ n (%), M: Mediana, RIC: Rango Intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa.

Tabla 21. Descripción de signos neurológicos para Encefalitis.

Variables		Encefalitis n=9
Numero de signos neurológicos [†]		2 (1-2)
Estado de conciencia [‡]	Alerta	0 (0.0)
	Somnolencia	5 (55.56)
	Estupor	2 (22.22)
	Coma	2 (22.22)
Disartria [‡]		1 (11.11)
Déficit de atención [‡]		7 (77.79)
Reflejos OT [‡]	0	0 (0.0)
	+	0 (0.0)
	++	7 (77.79)
	+++	1 (11.11)
	++++	1 (11.11)
Alteración sensibilidad [‡]		1 (11.11)
Déficit sensitivo [‡]		1 (11.11)
Falla ventilatoria [‡]		3 (33.33)
Rankin [†]		3 (2-5)

† M (RIC), ‡ n (%), M: Mediana, RIC: Rango Intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa. OT: osteo-tendinosos.

Se presentaron alteraciones en el EEG y RNM en el 75% de los casos, sin mayores alteraciones en los paraclínicos en sangre ni LCR, con mayor afectación de la función renal en este grupo de pacientes (Tabla 22). Las pruebas inmunológicas por Elisa fueron positivas en el 75% de los casos y la IgG por cromatografía en el 89% mientras que la IgM en el 55%. Las pruebas moleculares de RT-PCR fueron positivas en 3 de las muestras analizadas (Tabla 23); con un diagnóstico de infección por flavivirus definitivo en solo la tercera parte de los pacientes, y probable en la proporción restante; ninguno quedo como sospechoso, es decir, que todos tuvieron alguna prueba molecular o serológica positiva (Tabla 24).

Tabla 22. Descripción de variables paraclínicas para Encefalitis.

Variables	Encefalitis n=9
Alteración en electroencefalograma‡	6 (75.00)
Alteración en RNM cerebral‡	3 (75.00)
Alteración TAC cerebral‡	0 (0.0)
Leucocitos†	12100 (7500-13000)
Hematocrito†	43 (37-46)
Plaquetas†	215000 (182000-313000)
Potasio†	4.1 (3.6-5)
Sodio†	138 (135-140)
BUN†	16 (15-25)
Creatinina†	0.9 (0.8-1.1)
Punción lumbar‡	9 (100)
Presión apertura LCR Alta‡	0 (0.0)
Leucocitos LCR†	4 (1-6)
Hematíes LCR†	4 (2-10)
Glucosa LCR/suero†	0.57 (0.53-0.7)
Proteínas LCR†	52 (37-58)
Cultivo LCR‡	0 (0.0)

† M (RIC), ‡ n (%), M: Mediana, RIC: Rango Intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa. RNM: resonancia nuclear magnética, TAC: tomografía axial computarizada, BUN: nitrógeno ureico, LCR: líquido cefalorraquídeo.

Tabla 23. Descripción de variables inmunológicas para Encefalitis.

Variables	Encefalitis n=9
NS1 DUO sérico‡	0 (0.0)
IgM DUO sérico‡	5 (55.56)
IgG DUO sérico‡	8 (88.89)
IgM DUO LCR‡	3 (100)
IgG DUO LCR‡	3 (100)
ELISA IgM sérico‡	3 (75.00)
ELISA IgG sérico‡	3 (75.00)
ELISA IgM LCR‡	0 (0.0)
ELISA IgG LCR‡	3 (75.00)
ZIKV RT-PCR Sangre‡	0 (0.0)
ZIKV RT-PCR Orina‡	2 (28.57)
ZIKV RT-PCR LCR‡	1 (24.29)
DENV-RT-PCR en sangre‡	0 (0.0)
DENV-RT-PCR en LCR‡	0 (0.0)

† M (RIC), ‡ n (%), M: Mediana, RIC: Rango Intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa. IgM: inmunoglobulina M, IgG: inmunoglobulina G, RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

Tabla 24. Descripción de variables diagnosticas para Encefalitis.

Variables	Encefalitis n=9	
Diagnóstico neuroológico clínico‡	9 (100)	
	Sospechoso	0 (0.0)
Infección Flavivirus‡	Probable	6 (66.67)
	Definitivo	3 (33.33)

† M (RIC), ‡ n (%), M: Mediana, RIC: Rango Intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: Frecuencia relativa.

El manejo fue realizado con anticonvulsivante y antiviral en el 77% y 66% respectivamente. El 33% presentaron complicaciones asociadas a la ventilación mecánica y requerimiento de terapia dialítica (Tabla 25). El seguimiento a 2 meses mostro solo un paciente con déficit neurológico y uno con desenlace fatal (11.11%) (Tabla 26).

Tabla 25. Descripción de variables terapéuticas para Encefalitis.

Variables		Encefalitis n=9
Anticonvulsivante‡		7 (77.78)
Aciclovir‡		6 (66.67)
Complicaciones intrahospitalarias‡	NAV	3 (33.33)
	IRA	3 (33.33)
	Estatus epiléptico	1 (11.11)

NAV: neumonía asociada a la ventilación mecánica.

Tabla 26. Descripción de variables de seguimiento a 2 meses para Encefalitis.

Variables	Encefalitis n=9
RANKIN seguimiento 2 meses†	0 (0-0)
0‡	7 (77.78)
1	1 (11.11)
6	1 (11.11)
Convulsiones‡	0 (0-0)
Alteración del comportamiento‡	0 (0-0)
Déficit neurológico‡	1 (11.11)
Fuerza muscular‡	1 (11.11)
Sensibilidad‡	0 (0-0)
Dolor neuropático‡	0 (0-0)
Compromiso de pares craneanos‡	0 (0-0)
Muerte‡	1 (11.11)

† M (RIC), ‡ n (%), M: Mediana, RIC: Rango Intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa.

Finalmente, en la Tabla 27, se describen los resultados de las pruebas inmunológicas y moleculares de cada uno de los casos; encontrando mayor positividad de la IgM e IgG sérica por prueba cromatográfica, además, todos los pacientes con Elisa positiva en sangre, excepto 1, presentaron positividad en la prueba rápida, siendo pruebas bastante concordantes. Con las variables e LCR no se logra hacer dicho análisis ya que las muestras para una u otra prueba fueron de pacientes independientes. Las pruebas moleculares solo arrojaron positividad en LCR y en orina, con una mala o nula concordancia entre ellas.

Tabla 27. Resumen de variables inmunológicas descritas por caso en grupos de enfermedad.

No. Paciente	Diagnostico neurologico clinico	Infección Flavivirus	Serico				LCR				RT-PCR		
			IgM		IgG		IgM		IgG		ZIKV		
			DUO	ELISA	DUO	ELISA	DUO	ELISA	DUO	ELISA	Sangre	LCR	Orina
1	Síndrome de Guillain-Barré	Sospechoso	N	N	N	N	NR	N	NR	N	N	N	N
2		Definitivo	P	P	P	P	NR	P	NR	P	N	N	P
3		Probable	P	N	P	P	NR	N	NR	P	N	NR	N
4		Probable	P	NR	P	NR	NR	NR	NR	NR	N	NR	N
5		Probable	P	NR	P	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
6		Sospechoso	N	NR	N	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
7		Sospechoso	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
8		Probable	P	NR	P	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
9		Probable	P	NR	P	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
10		Definitivo	P	NR	P	NR	N	NR	P	NR	N	P	N
11		Probable	P	NR	P	NR	N	NR	P	NR	NR	NR	NR
12		Sospechoso	N	NR	N	NR	N	NR	N	NR	NR	NR	NR
13		Sospechoso	N	NR	N	NR	N	NR	N	NR	N	N	N
14		Probable	P	NR	P	NR	N	NR	N	NR	N	N	N
15		Probable	P	NR	P	NR	P	NR	N	NR	N	NR	N
16		Sospechoso	N	NR	N	NR	N	NR	N	NR	N	N	N
17		Sospechoso	N	NR	N	NR	N	NR	N	NR	N	N	N
18		Probable	P	NR	P	NR	P	NR	P	NR	N	N	N
19		Sospechoso	N	NR	N	NR	NR	NR	NR	NR	N	N	N
20		Sospechoso	N	NR	N	NR	N	NR	N	NR	NR	NR	NR
21		Sospechoso	N	NR	N	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
22	Encefalitis	Definitivo	N	NR	P	NR	NR	NR	NR	NR	N	P	N
23		Definitivo	P	N	P	P	NR	N	NR	P	N	N	P
24		Probable	P	NR	P	NR	N	NR	P	NR	N	N	N
25		Probable	N	NR	P	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
26		Probable	N	P	N	N	NR	N	NR	N	N	N	N
27		Probable	P	P	P	P	NR	N	NR	P	N	N	N
28		Probable	P	P	P	P	NR	N	NR	P	N	N	N
29		Probable	P	NR	P	NR	N	NR	P	NR	NR	NR	NR
30		Definitivo	N	NR	P	NR	N	NR	P	NR	N	N	P
31		Meningo- encefalitis viral	Probable	P	NR	P	NR	NR	NR	NR	NR	N	N
32	Sospechoso		N	NR	N	NR	NR	NR	NR	NR	N	N	N
33	Probable		N	NR	P	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
34	Mielitis transversa	Definitivo	P	NR	N	NR	NR	NR	NR	N	N	P	
35		Probable	N	N	N	P	N	N	N	P	N	N	N
36	Neuromielitis optica	Probable	P	NR	N	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
37	Paralisis hipocalemica	Definitivo	P	NR	N	NR	NR	NR	NR	N	N	P	P

9.2.1 Análisis bivariado. Se realizó primero un análisis bivariado por tipo de enfermedad donde el conteo de leucocitos en LCR y los niveles de creatinina sérica fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con diagnóstico de encefalitis, reflejado esta última en la mayor proporción de pacientes con necesidad de terapia dialítica entre los pacientes con encefalitis. Además, todos estos presentaron alguna prueba inmunológica positiva. Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas. Se encontró también una tendencia de aparición más tardía de los síntomas neurológicos en el grupo de casos con Síndrome de Guillain Barré y una mediana de mayor edad en el segundo, sin embargo, estas no fueron estadísticamente significativas. No hubo diferencias en género.

Finalmente se desarrolló un análisis bivariado por positividad de las pruebas inmunológicas, encontrando que la mayor cantidad de síntomas generales y la presencia de fiebre, exantema y compromiso de la conciencia se asoció a la positividad de estas pruebas inmunológicas. Se documentó también una tendencia importante relacionada con la conjuntivitis y la presencia de la triada (fiebre, exantema y conjuntivitis) sin ser estadísticamente significativa, pese a que el 100% de los pacientes que lo presentaron fueron positivos, lo que podía estar relacionado con el tamaño muestral. No hubo diferencias en edad ni género.

Tabla 28. Análisis bivariado por enfermedad.

Variables	Guillain barré n=21	Encefalitis n=9	<i>p</i> *
Edad	53 (44-59)	61 (57-70)	0.051
Masculino	15 (71.43)	6 (66.67)	0.079
Día síntomas neurológicos	9 (3-11)	6 (3-6)	0.751
Numero síntomas neurológicos	4 (3-5)	2 (2-2)	0.000*
Conciencia	1 (4.76)	9 (100)	0.000*
Debilidad muscular	20 (95.24)	0 (0.0)	0.000*
Parestesias	10 (47.62)	0 (0.0)	0.013*
Convulsiones	0 (0.0)	6 (66.67)	0.000*
Neuropsiquiátricos	0 (0.0)	3 (33.33)	0.021*
Numero signos neurológicos	4 (3-6)	2 (2-1)	0.000*
Déficit de atención	2 (6.3)	7 (77.78)	0.001*
Pares craneanos	11 (52.38)	0 (0.0)	0.011*
Compromiso motor	21 (100)	0 (0.0)	0.000*
Creatinina sérica	0.7 (0.6-0.8)	0.9 (0.8-1.1)	0.006*

Leucocitos LCR	0 (0-2)	4 (1-6)	0.007*
Infección flavivirus Sospechosa	10 (47.62)	0 (0.0)	0.016*
Rankin 2 meses	2 (1-3)	0 (0.0)	0.001*
Déficit neurológico	14 (66.67)	1 (11.11)	0.014*
Fuerza muscular	14 (66.67)	1 (11.11)	0.014*
Pares craneanos	11 (52.38)	0 (0.0)	0.011*

† M (RIC), ‡ n (%), M: Mediana, RIC: Rango Intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa, p^* Significancia estadística ($p < 0.05$). LCR: líquido cefalorraquídeo.

Tabla 29. Análisis bivariado por pruebas inmunológicas.

Variables	Pruebas inmunológicas		p^*
	Positivas n=26	Negativas n=11	
Edad	57 (48-68)	50 (35-58)	0.158
Masculino	16 (51.54)	8 (72.73)	0.711
Numero de síntomas generales	4 (2-5)	1 (0-3)	0.009*
Fiebre	20 (76.92)	3 (27.27)	0.008*
Exantema	11 (42.31)	0 (0.0)	0.015*
Conjuntivitis	7 (26.92)	0 (0.0)	0.056
Triada	5 (19.23)	0 (0.0)	0.295
Conciencia	12 (46.15)	1 (9.09)	0.031*

† M (RIC), ‡ n (%), M: Mediana, RIC: Rango Intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa, p^* Significancia estadística ($p < 0.05$).

10. DISCUSION

Los virus Dengue y Zika han sido implicados con complicaciones neuroinflamatorias como el Síndrome Guillain Barré, encefalitis, mielitis transversa, neuromielitis óptica, parálisis de pares craneanos, entre otros; pero la incidencia exacta del compromiso neurológico secundario a estos flavivirus aún es incierto; ya que depende de la ubicación geográfica, la presencia de la fase epidémica de la enfermedad, además, las pruebas de laboratorio complican el diagnóstico debido a que el ELISA IgM/ IgG puede tener reactividad cruzada entre estos flavivirus. No hay que olvidar que las pruebas moleculares no están aún a disposición de todos los centros que se enfrentan a estas patologías⁽⁶⁷⁾.

Según la PAHO (Organización panamericana de la salud) desde el 2015 hasta el 15 de diciembre del 2016, 48 países de las Américas confirmaron casos autóctonos por transmisión vectorial del virus Zika. Colombia hace parte de los 13 países latinoamericanos que han notificado un incremento de los casos de síndrome de Guillain Barré (SGB) con confirmación de laboratorio de infección por virus Zika, el virus Dengue ha tenido un comportamiento epidemiológico similar a los registrados en los últimos años, sin un aumento de casos con complicaciones neurológicas; incluso, en la epidemia del virus Zika no se ha notificado casos de SGB relacionado con virus Dengue⁽⁵⁴⁾.

El virus Dengue es el Arbovirus con mayor incidencia a nivel mundial principalmente en países tropicales y subtropicales. En Colombia según boletín epidemiológico de la semana 43 se habían notificado al SIVIGILA 95. 711 casos; el 58,4% sin signos de alarma; 40,6% con signos de alarma y 959 casos (el 1%) de dengue grave. La incidencia Nacional de dengue es de 337,6 casos por 100.000 habitantes en riesgo (población de área urbana). Boyacá, Guainía, Cundinamarca, Putumayo, Valle del Cauca, Antioquia, Quindío y Vichada, registran las mayores incidencias. El departamento del Huila tiene una incidencia cercana a 400 / 100.000 habitantes. No hay registros en el SIVIGILA de enfermedades neurológicas relacionadas con este flavivirus. Por otro lado, la infección por virus Zika a partir del ingreso a la fase endémica del evento, se habían notificado un total de 8.826 casos confirmados y 96. 259 sospechosos por clínica. Los departamentos que concentran el 58% del total de los casos notificados son Valle del Cauca, Norte Santander, Santander, Tolima y Huila. La incidencia nacional de Zika durante la fase epidémica de la enfermedad es de 376,4 casos por 100.000 habitantes en población urbana. Las cinco entidades territoriales con la mayor proporción de incidencia son San Andrés, Casanare, Amazonas, Arauca y Norte de Santander.

El departamento del Huila notificó 915 casos confirmados (10,3%) y 5.908 casos sospechosos (6,39%). El mayor ingreso de casos al sistema de vigilancia se presentó en la semana epidemiológica 05 del año 2016 (6.359 casos). Desde el 15 de diciembre de 2015 y con corte a la semana epidemiológica 43 de 2016 se han notificado 651 casos de síndromes neurológicos (Síndrome de Guillain-Barré, polineuropatías ascendentes, entre otras afecciones neurológicas similares) con antecedente de enfermedad febril compatible con infección por virus Zika. Según entidad territorial de residencia la mayor proporción de casos la registró el departamento de Valle del Cauca con 86 casos (el 13,2%). El Huila notificó 30 casos de síndromes neurológicos como microcefalia y Síndrome de Guillain Barré que corresponden al 4,6% de los casos presentados en el territorio nacional⁽⁶⁸⁾.

Las manifestaciones neurológicas por virus Dengue descritas en la literatura oscilan entre 0.5 hasta el 21 %, estos datos han sido reportado en 4 estudios del sureste de Asia y en un estudio prospectivo del Brasil respectivamente(10, 11). El tipo de enfermedad neuroinflamatoria más comúnmente reportada ha sido la encefalitis. En 5 estudios de Asia encontraron un rango de presentación en promedio de 4.6 - 20%, en Brasil de 47%, en Puerto Rico del 26% de casos de encefalitis(12, 13). Con respecto a la relación de encefalitis con el virus Zikano hay estudios poblacionales en la literatura, se han reportado casos esporádicos de encefalitis y encefalopatía que fueron confirmados por RT-PCR. Carieux et al, reportó el caso de un hombre de 81 años quien posterior a un crucero por nueva caledonia, islas Solomon y nueva Zelanda, presentó alteración de la conciencia seguido de coma y hemiplejía, 10 días antes había tenido fiebre y rash, en la imagen de resonancia magnética cerebral encontraron áreas de focos isquémicos y meningitis, el LCR mostró pleocitosis y elevación de proteínas, aislaron el virus Zika en el LCR mediante RT-PCR⁽⁶⁹⁾. Otros 2 casos fueron reportados, el primero fue un adulto joven con fiebre, artralgias, astenia, cefalea, convulsiones y alteración de la conciencia, RNM cerebral normal, LCR y EEG normal. El segundo caso era de un paciente de 70 años, con alteración aguda del estado de conciencia acompañado de conjuntivitis, artritis, edema en articulaciones, con evidencia en LCR de RT-PCR positiva para Zika⁽⁷⁰⁾.

En nuestro estudio la enfermedad neuroinflamatoria más frecuente fue SGB, la encefalitis fue la segunda manifestación neurológica más común con 9/37 pacientes, en este grupo de pacientes se estableció el diagnóstico definitivo de infección por Zika en 3 casos (33%), ninguno de los estudiados fue positivo para Virus Dengue, el 66% (6 /9 casos) tuvieron un diagnóstico probable de infección reciente por flavivirus.

Los casos de encefalitis tuvieron una mediana de edad de 61 años, principalmente del género masculino y 8/9 presentaron al menos 1 síntoma general, el 50 %

presentaron 3 síntomas. Los más frecuentes fueron cefalea en 7/9 casos, fiebre 7/9 casos, exantema y vomito en 3 de 9 casos. Con respecto a la etiología, 3 de nuestros pacientes tuvieron RT-PCR zika positiva y las PCR Dengue que fueron procesadas en el suero de 4 pacientes fueron negativas; hallazgos que al compararlo con el reporte de Cristiane N et al, 17 casos del Brasil con encefalitis viral en un periodo de 2 años en el que el 47% de los casos la causa identificada fue virus Dengue, encontramos que en su mayoría también eran hombres, con una edad promedio de 47 años y en ellos solo el 50 % presentaron los síntomas típicos de Dengue, la mediana de días entre la aparición de los síntomas neurológicos fue 6, muy similar a los encontrado en nuestros pacientes, con una mediana 6,5 días. No encontramos una serie de casos sobre encefalitis y zika para compararlos con nuestros pacientes, solo 3 reportes como los citamos anteriormente, todos tuvieron síntomas previos al cuadro neurológico como fiebre y rash.

En el análisis bivariado de nuestro estudio, encontramos que la presencia de síntomas generales, de estos la fiebre y el exantema se asoció a la positividad de las pruebas inmunológicas. En cuanto a los síntomas neurológicos se ha reportado que la alteración del estado de conciencia, las convulsiones (70%) y la cefalea en 58,8% son los más frecuentes, similares a los síntomas de nuestros pacientes 6/9 pacientes presentaron convulsiones, sin embargo, 3 de nuestros casos tenían síntomas neuropsiquiátricos, además otros 3 pacientes ingresaron en falla ventilatoria, secundario a la depresión del estado de conciencia, incluso hubo un paciente que tuvo un estatus convulsivo⁽⁷¹⁾.

Está descrito que cerca de la mitad de los casos de encefalitis por Dengue pueden tener un LCR normal, se ha encontrado hiperproteínorraquia en el 30%, el promedio de celularidad es de 20.7 células de predominio linfocítico, en la serie de casos brasilera, 8 de los casos con PCR e IgM positivas en LCR para Dengue tenían un conteo de células en LCR dentro de límites normales⁽⁷¹⁾, en nuestro caso 6/9 de los pacientes tenían un LCR normal, todos con una relación de glucosa/LCR normal, 4 de 9 tenían proteínas en LCR normales y una mediana en 52mg/dl similar a lo descrito por la serie Brasilera. Delos paciente de nuestro estudio que tenían LCR normal 4 tenían serologías (PANbio o Ad-bio) Dengue Duo en LCR IgG y/o IgM positivas y los pacientes con RT-PCR Zika positiva tenían células y proteínas en LCR normales, lo que puede sugerir que las encefalitis por flavivirus pueden cursar en mayor porcentaje con LCR normal comparado con otras encefalitis.

Inclusive, apoyados en la literatura latinoamericana, en los reportes de casos Huilenses y en los resultados de nuestro estudio, se podría decir es que los flavivirus son causa importante de encefalitis y su frecuencia se podría aumentar

en épocas de brote de estos virus zika y dengue, fenómeno relacionado con el hecho de que nuestra población vive en territorio de alta prevalencia e incidencia para virus Dengue y Zika.

Hubo alteración del EEG y en las neuroimágenes realizadas en 8 de los 9 de los casos, en la literatura refieren que suelen ser sutiles y poco frecuentes; por ejemplo en la serie brasilera solo 1 paciente presentó anomalías en la neuroimagen y no se realizaron EEG⁽⁷¹⁾.

Como lo indica la guía De la IDSA, el tratamiento se inició con Aciclovir intravenoso, pero solo 6 de 9 pacientes, se les suspendió a 4 de estos antes del día 4 y 2 pacientes recibieron 14 días, los desenlaces de esta conducta apoyan la premisa clínica de que los pacientes no cursaban con una encefalitis herpética ya que tuvieron una buena evolución no recibir una terapia antiherpética o la administración incompleta y no tuvieron cambios en la RNM cerebral ni en el EEG esperados para esta entidad⁽⁵⁰⁾.

La mayoría de los estudios han mostrado que encefalitis por Dengue tiene un curso benigno con pocas secuelas; sin embargo, hay reportes de casos mortales y epilepsia parcial secundaria^(10, 72).

Al realizar seguimiento a 2 meses de nuestros pacientes evidenciamos que tuvieron un Rankin al ingreso de 3/6, 3 casos tenían una escala de discapacidad de 5/6, estos mismos pacientes cursaron con neumonía asociado a ventilación mecánica, insuficiencia renal aguda con requerimiento de terapia dialítica y 1 paciente tuvo estatus epiléptico convulsivo. A los 2 meses 7 / 9 pacientes tenían un Rankin de 0, de los 3 pacientes que estuvieron en cuidado intensivo, un paciente falleció debido a sepsis grave por neumonía multilobar y 1 paciente tenía Rankin de 2/ 6 a los 2 meses. En general se observó una buena evolución, tuvimos 1 caso mortal pero el resto de pacientes no quedaron secuelas a corto plazo, solo un paciente refirió disminución de la fuerza muscular en extremidades inferiores, anomalía relacionada con polineuropatía del paciente crítico.

Con respecto al síndrome de Guillain barré, en nuestro estudio fue la enfermedad neuroinflamatoria más frecuente 21 de 37 casos; de estos, el 14,28% de los pacientes tenían la variante de Miller-Fisher, en la literatura está descrita en no más del 5 % de los casos de SGB.⁽⁷³⁾

Se documentó una mediana de edad similar a la general, de 53 años, con una proporción mayoritariamente masculina (71.43%). Menos del 20% presentaron algún antecedente patológico. Los síntomas generales se presentaron en 80.9% de los casos siendo los más comunes: fiebre en el 57.14% , cefalea en el 52% y el 28.5% con artralgias; con respecto a los síntomas sospechosos de Zika, solo el 28,5% los tenían; que se correlaciona con el hecho de que cerca de la mitad de los pacientes tenían pruebas serológicas negativas, estos datos que difiere con los encontrado en la Polinesia francesa, donde el 88 % tenían una enfermedad viral que sugería una infección reciente por el virus Zika ⁽¹⁸⁾ e incluso Parra et al, reportó 68 pacientes con SGB en los que el 97% tenían síntomas predecesores de la aparición del síndrome neurológico y solo el 16.6% de los casos estudiados tuvieron serologías negativas⁽¹⁹⁾.

La mediana de días de aparición de los síntomas neurológicos se ha descrito en 7 en la serie de casos descrita por Parra et al y 6 días en la polinesia francesa, en nuestro estudio fue de 9 días.

Los síntomas neurológicos de nuestra serie tuvo una presentación de pérdida de la fuerza muscular ascendente en 66,6% de los pacientes, patrón descendente en 9.5% casos, 61% ingresaron con arreflexia y el 23% con hiporreflexia, el 57.1% tuvieron compromiso de pares craneanos, los más afectados fueron el VII, VI y III par, hallazgos similares a los descritos en los pacientes de la Polinesia francesa donde el 64% tuvieron parálisis facial , nosotros encontramos además compromiso de otros pares craneanos diferentes al VII par. En cuanto a las alteraciones electromiográficas encontramos que el 14.2% tenían una neuropatía axonal motora y el 85.7% cursaban con una alteración compatible con AIDP, similares a las descritas en la literatura, los casos descritos por Parra et al, tenían en el 78% de los casos una anormalidad consistente con AIDP, en cambio en la serie de la Polinesia Francesa predominaba la neuropatía axonal como anormalidad más frecuente. En la mayoría de estudios se ha descrito que cerca del 30% de los casos de SGB presentan falla ventilatoria ⁽⁴⁵⁾ muy similar a nuestro estudio, el 38% de los pacientes presentaron falla ventilatoria y solo 2 paciente presentaron disfunción autonómica.

La disociación albumino-citológica de nuestra serie de casos se encontró en el 60% de los casos, en los otros estudios se ha evidenciado porcentajes más altos como del 82%, incluso del 93%. Esto puede ser secundario al momento de la toma de la muestra de LCR, ya que, la disociación se presenta en más del 2/3 de los pacientes pasada la segunda semana de enfermedad, en nuestro caso, se tomaban las muestras en su mayoría al ingreso.

El tratamiento de los pacientes en su mayoría estuvo dado por el inicio de inmunoglobulina (19/21) y a 2 pacientes plasmaféresis, similar a la conducta reportado en otras series, 95-98% de los casos prefieren la inmunoglobulina, ya que los resultados comparados con la plasmaféresis son similares e incluso ha reportado menos eventos adversos⁽⁷⁴⁾.

Con respecto a las complicaciones, el 14.2% de los pacientes presentaron neumonía asociada a la ventilación mecánica y requirieron traqueostomía por intubación prolongada; ninguno fue llevado a hemodiálisis. Hablando ya del seguimiento a 2 meses, la mediana del Rankin al ingreso fue de 4/6, a los 2 meses todos persistían con algún síntoma neurológico, el 38.1% pacientes tenían Rankin de 2/6, 19.05% tenían 3/6 paciente y 14.29% tenían un Rankin de 4/6; el 66% tenían déficit neurológico motor y el 52% persistían con parálisis facial.

Estos coincide con lo descrito en otros series, la principal causa de complicaciones agudas de estos relacionadas con la hospitalizaciones, neumonía e infecciones nosocomiales, aquellos que sobreviven frecuentemente tienen algún tipo de secuelas que puede comprometer de manera importante la ejecución de actividades diarias, incluso su calidad de vida⁽⁷⁵⁾. Incluso se ha descrito que cerca del 20 % de los pacientes con SGB tienen dificultades para caminar en los siguientes 6 meses, la completa mejoría se ve incluso luego de pasados 3 años pero el 15-20 % pueden quedar con secuelas permanentes.⁽⁷³⁾

La relación de Síndrome de Guillain Barré y Zika ha sido bien documentada en los últimos 2 años, con 6 series de casos que sustentan la asociación basados en la clínica, pruebas serológicas y moleculares; en cambio el virus Dengue tiene reportes y series de casos con muestras pequeñas de pacientes con síndrome de Guillain Barré, no hay estudios de población. En nuestro estudio no obtuvimos ningún paciente con diagnóstico confirmado de infección por Dengue pero esto no permite descartarlo como posible etiología. Cabe citar un par de ejemplos de casos descritos. Santos et al, presentó el caso de una mujer adulta con diagnóstico confirmado de dengue, siete días después presentó sintomatología sugestiva de polineuropatía, con serologías tipo IgG e IgM positivos⁽¹⁹⁾. González M et al, en el 2015 reportó 2 casos con SGB procedentes del Huila quienes consultaron por cuadro de cuadriparesia y arreflexia con serologías IgM – IgG positivas ⁽²¹⁾. En enero del 2016, O. Simon et, al, reportó 3 casos de casos de síndrome de Guillain Barré con PCR-RT positivos para virus Dengue en sangre y LCR ⁽²⁰⁾.

Con respecto a los reportes de laboratorio, no se encontraron anomalías en el hemograma en ningún paciente, como se ha descrito en las series de casos, dato

que puede ser explicado por el día del inicio de las manifestaciones neurológicas, luego del día 6-7 ha pasado la fase crítica de los arbovirus por lo que las líneas células hematológicas deberían no estar afectadas. Solo se encontró diferencia en las pruebas de función renal relacionada con los pacientes que terminaron en hemodiálisis.

En el análisis univariado general de los 37 pacientes reportados se le realizaron pruebas serológicas en sangre tipo IgG/IgM por ELISA o prueba cromatográfica a 36 de 37 pacientes y en LCR a 20 pacientes, las RT-PCR para Zika en suero se procesaron en 22 pacientes, 24 casos en orina y 21 en LCR, por último a 12 pacientes se les procesó la PCR para Dengue en sangre. Siguiendo las recomendaciones de la PAHO, el diagnóstico definitivo de enfermedad neuroinflamatoria por flavivirus tipo Zika fue definitivo 29.16% de los 24 pacientes a los que se les realizaron pruebas moleculares y el 18.9% del total de los pacientes incluidos en el estudio, mostrando 5 casos positivos en orina y 2 casos en LCR. Los anticuerpos antiflavivirus mostraron infección aguda reciente en el 70.2% de los casos a los que se les realizó IgM o IgG en sangre y el 75% de los 20 pacientes a los que se les realizó prueba serológica para flavivirus en LCR. 3 casos tuvieron IgM positiva, de estos todos tenían el diagnóstico de Síndrome de Guillain Barré y 12 pacientes IgG, este hallazgo soporta aún más la posible asociación del compromiso del sistema nervioso central por un flavivirus, ya que esta descrito que la IgM sérica no atraviesa la barrera hematoencefálica⁽⁵⁰⁾. Parra et al, reportó que el 86% de los 42 pacientes analizados tuvieron evidencia de una infección reciente y solo 1 paciente tuvo IgM positiva en LCR. La presencia de anticuerpos tipo IgM e IgG para dengue no son específicos, se ha documentado reactividad cruzada de los 4 serotipos del Dengue con el virus Zika, esto se debe a que ambos virus tienen proteínas estructurales como la proteína E, con un alto nivel de similitud, el dominio I, II y III de ambos flavivirus comparten el 35%, 51% y 29% respectivamente. Cerca del 67% de los pacientes con anticuerpos anti Dominio I/II de virus Dengue han presentado reactividad cruzada con la proteína E del virus Zika, en cambio la presencia de anticuerpos contra el Dominio III tanto de Dengue o Zika es específica en cerca del 90% de los casos al comprobarlo con los anticuerpos de neutralización en placa⁽⁷⁶⁾.

En el 2007, Lanciotti S. reportó la epidemia del Zika en las islas Yap, demostró que las pruebas serológicas de Dengue pueden ser positivas en pacientes con infección aguda por Zika, principalmente si la infección por Zika es una infección secundaria por flavivirus, es decir, que el paciente ya ha tenido una infección previa por otro flavivirus. Por lo que en una área endémica de Dengue y con circulación de Zika virus una prueba serológica (tanto por ELISA como por cromatografía) sugiere una infección reciente por flavivirus, pero no es específica para Dengue⁽⁷⁷⁾.

En cuanto a las pruebas moleculares, se ha mostrado que la RT-PCR zika tiene una sensibilidad y especificidad alta en los primeros días de la enfermedad, igual que las pruebas moleculares para Dengue, cabe resaltar que se han reportado casos en que la viremia por Zika ha persistido hasta 48 días⁽²⁵⁾. Está claro que la viremia y antigenemia por Dengue es más alta en la fase febril, 2-4 día de enfermedad, momento en las pruebas de RT-PCR y NS1 tienen mayor rendimiento y son útiles para realizar un diagnóstico temprano, luego del quinto día las copias del virus se hacen indetectables por lo que no son de utilidad^(78, 79). Es posible que nuestros pacientes con clínica de una infección viral previa a la aparición de los síntomas neurológicos, con serologías positivas para Dengue y PCR Zika negativa, hayan tenido una PCR dengue negativa debido a que el momento de la toma de la muestra fue días después de la fase febril, por lo que este virus no se puede descartar.

Los casos clasificados como sospechoso de infección por flavivirus fue el 18.92%, no presentaron ninguna prueba serológica positiva y las pruebas moleculares fueron negativas, esto puede ser debido a que los pacientes no cursaban con una infección aguda por flavivirus o que tenían una infección primaria y en el momento de la toma de las muestras aún no habían anticuerpos circulantes⁽²⁵⁾.

En nuestro trabajo encontramos manifestaciones neurológicas inusuales de arbovirus, entre estos: 2 casos de Mielitis transversa, uno de estos casos con infección confirmada por virus Zika, otro paciente con parálisis hipocalémica y diagnóstico confirmado también, un paciente con encefalitis y falla renal con PCR zika positiva en orina a quien fue posible ver el virus en los túbulos renales en el tejido de la biopsia mediante microscopía electrónica y finalmente 1 paciente con neuromielitis óptica e IgM para flavivirus positiva en suero.

Cabe resaltar que estos casos son muy raros y solo hay reportes en la literatura. Por ejemplo, la mielitis transversa se ha relacionado con Virus Dengue en varios reportes de casos⁽⁸⁰⁻⁸³⁾. Con el virus Zika solo hay 2 reportes de casos con confirmación molecular, ambos procedentes del Brasil⁽⁷²⁾ nuestro caso sería uno de los pocos descritos en la literatura.

Por otro lado, se han reportado casos en la literatura con virus Dengue y solo 1 caso con Chikungunya⁽⁵⁸⁾ El primer caso de parálisis hipocalémica relacionada con la infección por Dengue virus se reportó en el año 2009, hasta el año 2015 habían reportados 42 casos, recopilados por Garg RK et al. El diagnóstico se basó en la clínica y serología (NS1/IgM/IgG) en sangre positiva⁽⁵⁹⁾. Los mecanismos causales no ha sido aclarados hasta el momento, una posibilidad es que la hipocalémica

sea secundaria a una acidosis tubular renal como la que presentó nuestra paciente, es probable que el virus tenga tropismo por los túbulos renales y sea el causal de la acidosis tubular renal por disfunción de los canales de H- K atpasa. No hay casos en la literatura que relacionen esta complicación neurológica con el virus Zika. Nosotros tenemos un caso de una paciente con Parálisis hipocalémica con acidosis tubular renal con RT-PCR positiva para Zika que podría corresponder al primer caso descrito en la literatura que relacione esta entidad con ZIKV.

Tuvimos la oportunidad de conocer el caso de un paciente que ingresó con encefalitis durante su estancia en cuidado intensivo requirió terapia dialítica por insuficiencia renal aguda, la PCR para Zika fue positiva en orina, por lo que previo consentimiento informado se solicitó una biopsia renal con la idea de encontrar algunas respuestas; la microscopia electrónica mostró el virus en los túbulos renales, este hallazgo nos sugiere que el riñón pudiera ser un reservorio del virus y pudiera ser la explicación del porque las PCR en orina son más frecuentemente positiva comparada con otros fluidos. En el momento está pendiente el cultivo y la PCR de la muestra tomada. Este caso es sumamente valioso, pues sería el primer caso que demuestre la hipótesis planteada.

La neuromielitis óptica cursa con desmielinización mediado inmunológicamente y daño axonal que predomina en el nervio óptico y la medula espinal; esta entidad es reconocida por presentar anticuerpos anti acuaporina 4 positivos en la mayoría de los pacientes. La NMO monofásica es una forma post- infecciosa rara de encefalomyelitis aguda diseminada, se han reportado casos en paciente con infección por Dengue, principalmente en países subtropicales con alta prevalencia de esta arbovirosis. Por ejemplo, Miranda A, reporta el caso de paciente de descendencia japonesa, procedente del Brasil quien presenta una NMO de 1 semana de evolución precedida de síntomas por fiebre Dengue, realizan IgM en sangre y LCR reportada como positiva⁽⁵⁶⁾. En nuestro estudio tenemos un paciente con esta patología e IgM en suero positiva para dengue, lo que sugiere que los flavivirus pueden ser la causa.

Con respecto a las ventajas del estudio podemos decir que a pesar de que las enfermedades neuroinflamatorias relacionadas con arbovirus tiene una baja prevalencia, incluso, no está claramente establecida, nosotros encontramos en el contexto de epidemia por virus Zika un buen número de pacientes incluyendo desde las formas más frecuentes reportadas a nivel mundial como son la encefalitis y el síndrome de Guillain Barré hasta enfermedades esporádicas con pocos reportes de casos, como la parálisis hipocalémica, mielitis transversa y neuromielitis óptica. Además se mostró un porcentaje importante de pacientes con una enfermedad neuroinflamatoria e infección reciente por flavivirus y se logró un diagnóstico definitivo para virus Zika en el 18% del total de la muestra.

Sin embargo, hay que resaltar una serie de limitaciones, primero solo se hizo en un centro hospitalario de la ciudad, con una muestra relativamente pequeña de casos debido a la baja prevalencia de las enfermedades descritas. Otro aspecto importante es el hecho de que no a todos los pacientes se les pudieron realizar las pruebas moleculares para los flavivirus e idealmente se deberían haber procesado pruebas de RT-PCR para otros agentes como herpes simple, chikungunya y campylobacter para quienes tuvieran las pruebas iniciales negativas; este es un problema común en este tipo de estudios, dado que conllevan un elevado costo y no todos los kits para cada tipo de RT-PCR están disponibles. A pesar del impacto que podría tener el no conocer estos datos, consideramos que la información arrojada por el estudio apoya la hipótesis de una posible asociación entre las enfermedades neuroinflamatorias y los flavivirus, cumpliendo así con el objetivo del estudio.

Por último, este proyecto nos ha enseñado cosas muy interesantes y promete aportar información muy valiosa a la comunidad científica, por lo que continuamos recolectando la información de nuestros pacientes, cada día esperamos tener cada vez más herramientas que nos permitan mejorar el diagnóstico etiológico de este tipo de enfermedades.

11. CONSIDERACIONES ETICAS

De acuerdo con la Resolución 8430 de 1993 en su artículo 11, esta propuesta de investigación fue considerada de riesgo mínimo y aprobada por el comité de ética del Hospital Universitario de Neiva, dado que es prospectiva documental, sin intervención ni modificación intencional de las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, por lo que se considera de seguro para el paciente. Los datos del paciente nunca serán revelados de forma individual y se presentan en conjunto con los resultados de la población.

Se siguieron las reglamentaciones nacionales e internacionales de ética de la investigación en seres humanos. El proceso de consentimiento informado fue obtenido previa explicación, descripción de los riesgos y beneficios del estudio, los procedimientos y la autorización del uso de muestras. En algunos síndromes neurológicos los casos podrían estar inconscientes o inhabilitados para firmar por parálisis por lo que se solicita la autorización al comité de ética para realizar el consentimiento con el familiar o persona responsable.

Para salvaguardar la confidencialidad de los datos identificables de los participantes, a cada uno se le asignó un código, según orden de ingreso a la base de datos.

12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades a desarrollar	2016												2017
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Diseño del protocolo y sometimiento a comités de ética de investigación													
Estandarización del protocolo de laboratorio													
Inclusión de casos y controles													
Estudios de laboratorio en las muestras obtenidas													
Análisis de resultados													
Socialización de resultados													

13. CONCLUSIONES

Las enfermedades neuroinflamatorias muestran una posible relación con las infecciones recientes por Flavivirus.

Mostramos que nuestros pacientes tenían una enfermedad neuroinflamatoria secundaria a virus Zika en el 29 % de los casos estudiados y otro 51% de los casos tenían evidencia de una infección reciente por flavivirus tanto en las pruebas serológicas realizadas en sangre como en LCR, ya sea por virus Zika o por Dengue, dado la alta probabilidad de pruebas cruzadas, a pesar de tener PCR para Dengue negativa, no se puede descartar una infección aguda por Dengue.

Los flavivirus son causa importante de encefalitis y su frecuencia se podría aumentar en épocas de brote de estos virus Zika y Dengue.

Las encefalitis por flavivirus pueden cursar en mayor porcentaje con LCR normal a pesar de tener pruebas serológicas positivas en este fluido comparado con encefalitis de otra etiología.

A pesar de las limitaciones presentadas en el estudio, se obtuvieron datos sumamente interesantes que apoyan la posible relación entre la presencia de enfermedades neuroinflamatorias con flavivirus; estos resultados van a contribuir a la literatura médica mundial información valiosa que puede ser utilizada como herramienta para nuevos estudios tanto descriptivos como experimentales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carod-Artal FJ, Wichmann O, Farrar J, Gascon J. Neurological complications of dengue virus infection. *The Lancet Neurology*. 2013;12(9):906-19.
2. Beckham JD, Tyler KL. Arbovirus Infections. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2015;21(6 Neuroinfectious Disease):1599-611.
3. Organization WH, Research SPf, Diseases TiT, Diseases WHODOCoNT, Epidemic WHO, Alert P. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: World Health Organization; 2009.
4. Brasil P, Pereira J, Jose P, Raja Gabaglia C, Damasceno L, Wakimoto M, Ribeiro Nogueira RM, et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro—preliminary report. *New England Journal of Medicine*. 2016.
5. Tolle MA. Mosquito-borne diseases. *Current problems in pediatric and adolescent health care*. 2009;39(4):97-140.
6. Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, Robin E, Berry AL, Mallet HP, et al. Zika virus, French polynesia, South pacific, 2013. *Emerging infectious diseases*. 2014;20(6):1085-6.
7. WHO. Report of WHO technical working group meeting on dengue prevention and control 2012 [
8. Santacoloma L, Chaves B, Brochero HL. Estado de la susceptibilidad de poblaciones naturales del vector del dengue a insecticidas en trece localidades de Colombia. *Biomédica*. 2012;32(3):333-43.
9. Dirección vigilancia y análisis del riesgo en salud pública INS. Informe del evento Dengue séptimo periodo epidemiológico del año 2013. 2013.

10. Solomon T, Dung NM, Vaughn DW, Kneen R, Raengsakulrach B, Loan HT, et al. Neurological manifestations of dengue infection. *The Lancet*. 2000;355(9209):1053-9.
11. Domingues RB, Kuster GW, Onuki-Castro FL, Souza VA, Levi JE, Pannuti CS. Involvement of the central nervous system in patients with dengue virus infection. *Journal of the neurological sciences*. 2008;267(1):36-40.
12. Chokephaibulkit K, Kankirawatana P, Apintanapong S, Pongthapisit V, Yoksan S, Kositanont U, et al. Viral etiologies of encephalitis in Thai children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2001;20(2):216-8.
13. García-Rivera EJ, Vorndam V, Rigau-Pérez JG. Use of an enhanced surveillance system for encephalitis and aseptic meningitis for the detection of neurologic manifestations of dengue in Puerto Rico, 2003. *Puerto Rico health sciences journal*. 2009;28(2).
14. Gonzalez G, Benavides A, Fernández J. Manifestaciones Neurológicas del Dengue. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatria*. 2003;41:18-9.
15. MELGAR C, GONZÁLEZ G. Complicaciones neurológicas de la infección por virus del dengue. *Acta Neurol Colomb*. 2007;23:259-65.
16. Gonzalez M, Amaya V, Vargas P. Características clínicas, complicaciones y secuelas de pacientes con diagnóstico de encefalitis en el hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo-junio a noviembre del año 2013. *Acta Neurológica Colombiana*. 2014;30(3):163-8.
17. Acosta GY, Rodríguez JA, García DS. Compromiso neourológico en niños con dengue en el hospital universitario de Neiva. *Revista Facultad de Salud-RFS*. 2015;5(1):66-73.
18. Paul C, Dupont B, Pialoux G. Polyradiculonévrite aiguë secondaire à une dengue. *Presse Med*. 1990;19(32):1503.

19. Santos NQ, Azoubel ACB, Lopes AA, Costa G, Bacellar A. Guillain-Barré syndrome in the course of dengue: case report. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*. 2004;62(1):144-6.
20. Simon O, Billot S, Guyon D, Daures M, Descloux E, Gourinat AC, et al. Early Guillain-Barre Syndrome associated with acute dengue fever. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2016;77:29-31.
21. Gonzalez M, Galvan M, Zabaleta O, Alberto M, Vargas P. Síndrome de Guillain Barré causado por el virus del dengue: a propósito de dos casos. *Acta Neurológica Colombiana*. 2015;31(1):54-9.
22. Gatherer D, Kohl A. Zika virus: a previously slow pandemic spreads rapidly through the Americas. *Journal of General Virology*. 2016;97(2):269-73.
23. CDC. All Countries & Territories with Active Zika Virus Transmission <https://www.cdc.gov/zika/geo/active-countries.html>2016 [updated 10 de Marzo de 2016].
24. Cao-Lormeau V-M, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *The Lancet*. 2016;387(10027):1531-9.
25. Parra B, Lizarazo J, Jiménez-Arango JA, Zea-Vera AF, González-Manrique G, Vargas J, et al. Guillain–Barré syndrome associated with Zika virus infection in Colombia. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(16):1513-23.
26. Simmons CP, Farrar JJ, van Vinh Chau N, Wills B. Dengue. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(15):1423-32.
27. Sips GJ, Wilschut J, Smit JM. Neuroinvasive flavivirus infections. *Reviews in medical virology*. 2012;22(2):69-87.

28. Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Lastere S, Valour F, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome--case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill.* 2014;19(9):20720.
29. Calvet G, Aguiar RS, Melo AS, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *The Lancet Infectious diseases.* 2016.
30. Rubin EJ, Greene MF, Baden LR. Zika virus and microcephaly. *New England Journal of Medicine.* 2016;374(10):984-5.
31. de Rezende JM. NOTAS HISTÓRICAS E FILOLÓGICAS SOBRE A PALAVRA DENGUE. *Revista de Patologia Tropical.* 1997;26(2).
32. Dick G. Zika virus (II). Pathogenicity and physical properties. *Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene.* 1952;46(5):521-34.
33. Macnamara F. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene.* 1954;48(2):139-45.
34. Kuno G, Chang G-J. Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses. *Archives of virology.* 2007;152(4):687-96.
35. Robinson MC. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika territory, in 1952–1953. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 1955;49(1):28-32.
36. Leparc-Goffart I, Nougairede A, Cassadou S, Prat C, De Lamballerie X. Chikungunya in the Americas. *The Lancet.* 2014;383(9916):514.
37. Organization WH. *Comprehensive Guidelines for Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever.* 2002.

38. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496(7446):504-7.
39. Organization WH. Dengue <http://www.who.int/topics/dengue/en/>. [
40. Verma R, Sahu R, Holla V. Neurological manifestations of dengue infection: a review. *Journal of the neurological sciences*. 2014;346(1):26-34.
41. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika virus associated with microcephaly. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(10):951-8.
42. Puccioni-Sohler M, Orsini M, Soares CN. Dengue: a new challenge for neurology. *Neurology international*. 2012;4(3):15.
43. Bell T, Field E, Narang H. Zika virus infection of the central nervous system of mice. *Archiv für die gesamte Virusforschung*. 1971;35(2-3):183-93.
44. Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Rodríguez Y, Gunturiz ML, Ramirez-Santana C, González-Bravo DC, et al. AUTOINMUNIDAD NEUROLÓGICA EN LOS TIEMPOS DEL ZIKA. 2016. 2016;38(2).
45. Murthy J. Chikungunya virus: the neurology. *Neurology India*. 2009;57(2):113.
46. Couderc T, Chrétien F, Schilte C, Disson O, Brigitte M, Guivel-Benhassine F, et al. A mouse model for Chikungunya: young age and inefficient type-I interferon signaling are risk factors for severe disease. *PLoS Pathog*. 2008;4(2):e29.
47. Venkatesan A. Advances in infectious encephalitis: etiologies, outcomes, and potential links with anti-NMDAR encephalitis. *Current infectious disease reports*. 2013;15(6):594-9.
48. Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R, Hukkanen V, Marttila R, Kotilainen P. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology*. 2006;66(1):75-80.

49. Garcia-Monco J. [Acute encephalitis]. *Neurologia* (Barcelona, Spain). 2010;25:11-7.
50. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;47(3):303-27.
51. Frohman EM, Wingerchuk DM. Transverse myelitis. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(6):564-72.
52. Hahn AF. Guillain-Barré syndrome. *The lancet*. 1998;352(9128):635-41.
53. Hughes R, Hadden R, Gregson N, Smith K. Pathogenesis of Guillain–Barré syndrome. *Journal of neuroimmunology*. 1999;100(1):74-97.
54. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica, 29 de diciembre de 2016, Washington, D.C. OPS/OMS. 2016 Organización Panamericana de la Salud • www.paho.org • © OPS/OMS, 2016.
55. Gera C, George U. Acute disseminating encephalomyelitis with hemorrhage following dengue. *Neurology India*. 2010;58(4):595-6.
56. de Sousa AM, Puccioni-Sohler M, Borges AD, Adorno LF, Alvarenga MP, Alvarenga RMP. Post-dengue neuromyelitis optica: case report of a Japanese-descendent Brazilian child. *Journal of infection and chemotherapy*. 2006;12(6):396-8.
57. Sharda M, Meena H. Hypokalemic paralysis following Chikungunya fever. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2007;55:598-.
58. Alkaabi JM, Mushtaq A, Al-Maskari FN, Moussa NA, Gariballa S. Hypokalemic periodic paralysis: a case series, review of the literature and update of management. *European Journal of Emergency Medicine*. 2010;17(1):45-7.

59. Garg RK, Malhotra HS, Jain A, Malhotra KP. Dengue-associated neuromuscular complications. *Neurology India*. 2015;63(4):497.
60. Vaughn DW, Nisalak A, Solomon T, Kalayanarooj S, Nguyen M, Kneen R, et al. Rapid serologic diagnosis of dengue virus infection using a commercial capture ELISA that distinguishes primary and secondary infections. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1999;60(4):693-8.
61. Cardoso M, Tio P. Dot enzyme immunoassay: an alternative diagnostic aid for dengue fever and dengue haemorrhagic fever. *Bulletin of the World Health Organization*. 1991;69(6):741.
62. Dejnirattisai W, Supasa P, Wongwiwat W, Rouvinski A, Barba-Spaeth G, Duangchinda T, et al. Dengue virus sero-cross-reactivity drives antibody-dependent enhancement of infection with zika virus. *Nature immunology*. 2016.
63. CDC DoV-BD. Revised diagnostic testing for Zika, chikungunya, and dengue viruses in US Public Health Laboratories. February 7, 2016. <https://www.cdc.gov/zika/pdfs/denvchikvzikkv-testing-algorithm.pdf>. [
64. Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, Amato A, Bakshi N, Baxter R, et al. Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2011;29(3):599-612.
65. Venkatesan A, Tunkel A, Bloch K, Laming A, Sejvar J, Bitnun A, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;57(8):1114-28.
66. Barnes G, Benjamin S, Bowen J, Cutter N, De Lateur B, Dietrich WD, et al. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology*. 2002;59(4):499-505.
67. WHO. Report of a WHO technical working group meeting on dengue prevention and control 2012 [

68. Pública INdSDdVyAdReS. Boletín epidemiológico semana número 43 de 2016 2016 [
69. Carteaux G, Maquart M, Bedet A, Contou D, Brugières P, Fourati S, et al. Zika virus associated with meningoencephalitis. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(16):1595-6.
70. Rozé B, Najioullah F, Signate A, Apetse K, Brouste Y, Gourgoudou S, et al. Zika virus detection in cerebrospinal fluid from two patients with encephalopathy, Martinique, February 2016. *Euro surveillance: bulletin Européen sur les maladies transmissibles= European communicable disease bulletin*. 2016;21(16).
71. Soares CN, Cabral-Castro MJ, Peralta JM, de Freitas MR, Zalis M, Puccioni-Sohler M. Review of the etiologies of viral meningitis and encephalitis in a dengue endemic region. *Journal of the neurological sciences*. 2011;303(1):75-9.
72. Varatharaj A. Encephalitis in the clinical spectrum of dengue infection. *Neurology India*. 2010;58(4):585.
73. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barre syndrome. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10045):717-27.
74. Van Den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, Van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nature reviews Neurology*. 2014;10(8):469.
75. Darweesh SK, Polinder S, Mulder MJ, Baena CP, van Leeuwen N, Franco OH, et al. Health-related quality of life in Guillain-Barre syndrome patients: a systematic review. *Journal of the peripheral nervous system : JPNS*. 2014;19(1):24-35.
76. Stettler K, Beltramello M, Espinosa DA, Graham V, Cassotta A, Bianchi S, et al. Specificity, cross-reactivity and function of antibodies elicited by Zika virus infection. *Science*. 2016:aaf8505.

77. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerging infectious diseases*. 2008;14(8):1232-9.
78. Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S, Innis BL, Nimmannitya S, Suntayakorn S, et al. Dengue in the early febrile phase: viremia and antibody responses. *The Journal of infectious diseases*. 1997;176(2):322-30.
79. Perdomo-Celis F, Salgado DM, Narvaez CF. Magnitude of viremia, antigenemia and infection of circulating monocytes in children with mild and severe dengue. *Acta tropica*. 2016;167:1-8.
80. Seet RC, Lim EC, Wilder-Smith EP. Acute transverse myelitis following dengue virus infection. *Journal of clinical virology*. 2006;35(3):310-2.
81. Chanthamat N, Sathirapanya P. Acute transverse myelitis associated with dengue viral infection. *The journal of spinal cord medicine*. 2010;33(4):425-7.
82. Kunishige M, Mitsui T, Tan B, Leong H, Takasaki T, Kurane I, et al. Preferential gray matter involvement in dengue myelitis. *Neurology*. 2004;63(10):1980-1.
83. Larik A, Chiong Y, Lee LC, Ng YS. Longitudinally extensive transverse myelitis associated with dengue fever. *BMJ case reports*. 2012;2012:bcr1220115378.

ANEXOS

Anexo A. Consentimiento informado.

¿Cuál es el propósito del estudio?

La Red nacional para el estudio de los neurovirus en las Américas conformada por hospitales y universidades nacionales y extranjeras y el Instituto Nacional de Salud lo invitan a participar en este estudio que busca conocer cómo y por qué los virus como el dengue, chikungunya y zika pueden afectar el sistema nervioso. Esperamos que la información obtenida en esta investigación sea útil para identificar qué personas tienen más riesgo de tener complicaciones neurológicas por estos virus y en el futuro cómo poder evitarlas y tratarlas.

¿Qué pasará durante el estudio?

En este estudio participarán 300 personas hombres y mujeres de todas las edades que tengan alguna de las siguientes condiciones: 1) tener síntomas de una enfermedad neurológica sospechosa de estar relacionada con el dengue, chikungunya o zika; 2) vivir en la misma casa que una persona con la condición No. 1; 3) vivir en el vecindario de una persona con la condición No. 1; o 4) consultar en la misma institución de la persona con la condición No. 1 con síntomas que hagan al médico pensar que puede ser dengue, chikungunya o zika no grave.

Lo(la) estamos invitando a participar porque usted o su hijo(a) cumple alguna de estas características.

Si acepta participar en este estudio y firma este documento, una persona vinculada al estudio le solicitará datos personales como edad, nombre y de contacto (dirección y teléfono); así como información sobre su condición de salud. Posteriormente, se le tomarán muestras de sangre, orina y saliva ahora y dentro de 2 semanas. Si usted cumple la característica No. 1, tomaremos datos de la historia clínica relacionados con la evolución de su enfermedad y una muestra de sangre, orina y saliva semanalmente por 1 mes. En caso de que su médico tratante haga una punción en la columna lumbartomaremos un tubo adicional del líquido que se obtenga.

Personas expertas le tomarán las muestras de sangre del brazo cuya cantidad será apropiada para la edad: hasta 20 cc (equivalente a 2 cucharadas) si es adulto y entre 3 y 5 cc (equivalente a 1 cucharadita) si es niño(a). Se le entregará un recipiente estéril para recoger las muestras de orina y con un copito se le tomará muestra de saliva de la boca. Con estas muestras se van a realizar análisis de las defensas del cuerpo y de la presencia de los virus dengue, chikungunya, zika y

otros microorganismos. Los resultados serán enviados a su médico o entregados a usted con una explicación de su significado. Le explicaremos cada procedimiento detalladamente, si tiene alguna pregunta estamos dispuestos a resolverla en cualquier momento.

Las tomas de muestra de sangre, orina y saliva se realizarán en el momento de ingreso al estudio y en 2 semanas para los grupos 2, 3 y 4 y a los días 7, 14, 21 y 28 días para el grupo No.1. Para la toma de muestras se le citará al centro de atención o se visitará en su vivienda.

¿Cuánto tiempo durará su participación en el estudio?

Su participación finaliza en un mes o cuando salga del hospital si está en el grupo No.1 o en dos semanas si está en el grupo No. 2, 3 o 4. El procedimiento de hacerle las preguntas y tomarle las muestras de sangre puede durar aproximadamente 20 minutos.

¿Cómo se podría beneficiar si participa en el estudio?

Si participa en este estudio se le harán los exámenes para saber si tiene o ha tenido recientemente dengue, chikungunya o zika. Los resultados de las pruebas le serán entregados con una explicación.

Si usted está hospitalizado el médico podrá revisar el manejo dado hasta el momento. Además, la información que se obtenga en el estudio puede ayudar a los médicos, las autoridades de salud pública y científicos a mejorar el diagnóstico temprano de las manifestaciones neurológicas del dengue, chikungunya y zika y desarrollar métodos para prevenir y tratarlas en el futuro.

¿Qué información sobre el estudio recibirá a lo largo del desarrollo del proyecto?

Los resultados de las pruebas de dengue, chikungunya y zika serán entregados al médico si usted está hospitalizado o a usted mismo. Cualquier pregunta que tenga al respecto estaremos dispuestos a responderla.

¿Qué daños podrían ocurrirle si hace parte del estudio?

La toma de las muestras de sangre y la punción de la columna lumbar son métodos invasivos. Durante el procedimiento de toma de muestra de sangre se pueden presentar algunos efectos como inflamación local o infección del sitio de donde se tomó la muestra, para disminuir este riesgo, este procedimiento será realizado por personal entrenado y se seguirán todas las normas de limpieza y desinfección. La punción de la columna lumbar no será realizada para fines de

este estudio sino cuando su médico tratante por su condición de salud así lo considere necesario, nosotros tomaremos una cantidad de líquido adicional que en ocasiones puede presentar dolor de cabeza después del procedimiento.

Las preguntas que se hagan se centrarán en la información de identificación, sobre su salud. No se le hará ninguna pregunta de tipo personal que atente contra la intimidad de usted o su grupo familiar. Es importante que sepa que no se administrará ningún tipo de medicamento o tratamiento por parte del estudio, estos sólo serán enviados por el médico de la institución.

Confidencialidad

Los datos personales, los resultados de las pruebas de laboratorio y los datos de la historia clínica serán utilizados únicamente para el estudio y no se compartirá con otras personas no involucradas en él. Su nombre no aparecerá en ningún reporte, presentación o publicación de los resultados del mismo. La información del proyecto estará debidamente archivada en forma segura.

Costo de tu participación

Si está en el grupo No. 2 le vamos solicitar que regrese en dos semanas por lo que el costo que asuma será el del transporte y su tiempo para venir de nuevo. Por ahora no tenemos los fondos para cubrir estos gastos. Estamos solicitando la financiación de este estudio así que cuando la tengamos No tendrán que pagar nada para participar en este estudio. Nosotros asumiremos todos los costos de su participación en el estudio. Tampoco recibirán ningún tipo de dinero por participar en el estudio.

Sus derechos en el estudio

Su participación en el estudio es completamente voluntaria. Si no quiere participar, no tendrá ninguna consecuencia en la prestación de su servicio de salud ahora o en el futuro. Adicionalmente, si quiere participar y luego se arrepiente podrá negarse a seguir en cualquier momento y por cualquier razón, lo que tampoco tendrá consecuencias. También tendrá el derecho a pedir información y a que se le respondan las preguntas que tenga llamando a la doctora Lyda Osorio, al teléfono: 5542476 o al Comité de Ética Humana de la Universidad del Valle al teléfono: 5185677. Adicionalmente, esperamos que se comprometa a responder las preguntas únicamente con la verdad.

En un futuro si se planteara hacer un estudio de investigación para complementar el conocimiento sobre el dengue, chikungunya y zika u otros microorganismos o de las defensas del cuerpo contra estos microorganismos, ¿usted nos autoriza

para utilizar los datos y muestras recogidas en este estudio? previa autorización del comité de ética de investigación.

Autoriza uso datos SI ___ NO ___
Autoriza uso muestras: SI ___ NO ___

Con la firma usted acepta que ha leído o se le ha leído este documento, que se le ha respondido satisfactoriamente a sus preguntas y aclarado sus dudas, y que acepta participar voluntariamente en este estudio. Adicionalmente, se le entregará una copia de este documento.

Nombre participante _____ Firma

CC. Fecha:

Nombre acudiente _____ Firma

CC. Fecha:

Relación:
Nombre acudiente _____ Firma

CC. Fecha:

Relación:
Nombre del testigo _____ Firma

CC. Fecha:

Nombre del testigo _____ Firma

CC. Fecha:

Nombre de quien explica _____ Firma

CC. Fecha:

Fecha _____

Anexo B. Instrumento: Forma 1: Información Clínica, Paraclínica . Evaluación Inicial

Código del paciente _____

Fecha de inclusión a la base de datos _____ (DD-MM-AAAA)

Fecha de evaluación inicial _____ (DD-MM-AAAA)

Edad (en años cumplidos) _____ (años)

Raza

Ciudad de residencia (últimos 3 meses) _____

Estrato socioeconómico (según DANE)

Ciudad de reporte _____

Fecha de inicio de los síntomas generales _____ (DD-MM-AAAA)

Duración de los síntomas generales (en días) _____ (días)

Síntomas generales (puede escoger más de una opción)

Fiebre ___ Náuseas ___ Vómito ___ Diarrea ___

Temperatura más alta ___ Vómito ___

Duración de la fiebre (días) Diarrea ___

Cefalea ___ Artralgias ___

Astenia ___ Edema/Eritema articular ___

Conjuntivitis ___ Mialgias ___

Exantema ___ Otro, ¿Cuál? _____

Tiene síntomas neurológicos de nueva aparición?

Fecha de inicio de los síntomas neurológicos _____ (DD-MM-AAAA)

Síntomas neurológicos (puede escoger más de una opción)

Alteración de conciencia

Parálisis facial

Dolor neuropático

Visión doble
Disautonomía
Pérdida de la visión
Debilidad muscular
Vértigo
Parálisis de extremidades superiores Convulsiones
Parálisis de extremidades inferiores Deterioro cognitivo
Rigidez muscular
Neuropsiquiátricos (alucinaciones, delirium)
Pérdida de la sensibilidad (Hipoestesia/Anestesia)
Parestesias (“Hormigueo”)
En caso de presentar parálisis, especifique el patrón_____

¿Ha visitado algún país endémico de arbovirus en las últimas 4 semanas?
Si, especifique el país y la fecha (DD-MM-AAAA) _____
No

¿Tiene antecedente de alguna de las siguientes enfermedades? (puede escoger más de una opción)
Diabetes Enfermedad autoinmune, especifique cuál _____
Hipertensión arterial Cáncer (en el último año), ¿Localización?

Tabaquismo (en el último año) Otro, ¿Cuál? _____
Inmunosupresión

¿Tiene historia de síntomas neurológicos no relacionados con el episodio actual?
(en caso de presentarlos)

¿Tiene antecedente de alguna(s) de las siguientes infecciones? (puede escoger más de una opción)
Dengue, fecha de diagnóstico _____ Malaria, fecha de diagnóstico _____
Chikungunya, fecha de diagnóstico _____ Herpes Zoster, fecha de diagnóstico _____
VIH, fecha de diagnóstico _____ Tuberculosis, fecha de diagnóstico _____

Hepatitis C, fecha de diagnóstico _____
Tiene historia de alguna de las siguientes enfermedades neurológicas? (puede escoger más de una opción)
Epilepsia
Meningitis

Accidente cerebrovascular
Encefalitis
Esclerosis múltiple
Mielitis/Mielopatía
Neuropatía periférica
Síndrome de Guillain-Barré
Neuritis óptica
Parálisis facial
Tumor cerebral
Trauma raquímedular
Otra, ¿Cuál? _____

¿Tiene antecedente familiar (primer grado de consanguinidad) de alguna de las siguientes enfermedades? (puede escoger más de una opción)

Accidente cerebrovascular
Enfermedad autoinmune
Epilepsia
Otra, ¿Cuál? _____
Eventos en las 4 semanas previas a la hospitalización
Infección respiratoria alta
Gripe común/Influenza
Gastroenteritis o diarrea
Infección urinaria
Infección por organismo confirmado, especifique cuál _____
Vacunación, especifique tipo y fecha _____
Cirugía, especifique cuál y fecha _____
Trauma craneoencefálico
Caída de altura
Otro, especifique cuál y fecha _____
Ninguno

Fecha del examen físico _____ (DD-MM-AAAA)
Estado de conciencia
Orientado en las 3 esferas
Disartria
Déficit en atención
Compromiso de los pares craneales (puede escoger más de una opción)
Óptico (II)
Nervio oculomotor (III)
Nervio troclear (IV)
Nervio abducens (VI)

Nervio trigémino (V)
 Nervio facial (VII)
 Pares craneales bajos
 No comprometido
 No es posible evaluar
 Neuritis óptica
 Debilidad Muscular
 Fuerza muscular (Escala de 0 a 5)
 Derecha Izquierda
 Abducción del hombro
 Flexión del codo
 Extensión del codo
 Extensión de la muñeca
 Flexión de la cadera
 Extensión de la rodilla
 Flexión de la rodilla
 Dorsiflexión del tobillo
 Plantiflexión del tobillo
 Reflejos (0: ausente; 1:hiporreflexia; 2:normal; 3:hiperreflexia; 4: clonus)
 Derecha Izquierda

 Reflejo bicipital
 Reflejo tricipital
 Reflejo patelar
 Reflejo aquiliano
 Respuesta plantar

Déficit Sensitivo Si, especifique el nivel (Ej: T1, L2) _____

No

No es posible evaluar

Si hay déficit sensitivo, indique el tipo de sensibilidad afectada (puede escoger más de una opción)

Tacto superficial

Dolor / Temperatura

Vibración

Propiocepción

Ninguno

Signo de Romberg

Ataxia

Tono muscular

Retención Urinaria
Tono Rectal disminuido
Movimientos anormales Si, especifique cuáles _____
No
Falla Ventilatoria
Disfunción autonómica
Si disfunción autonómica, especifique el tipo (puede escoger más de una opción)
Cardiaco (arritmia, taquicardia, bradicardia)
Presión arterial (fluctuación, hipertensión e hipotensión)
Gastroentérico
Disfunción vesical
Disfunción pupilar

¿Electromiografía realizada?
Fecha de la electromiografía _____ (DD-MM-AAAA)
Clasificación por electrofisiología
Neuropatía axonal motora aguda
Neuropatía desmielinizante inflamatoria aguda
No respuesta nerviosa
Respuesta nerviosa no clasificable
Normal

¿Electroencefalograma realizado?
Fecha de electroencefalograma _____ (DD-MM-AAAA)
Electroencefalograma
Normal
Crisis detectables
Ritmo de fondo lento
Otro, ¿Cuál? _____

¿RNM Cerebral realizada?
Fecha de RNM Cerebral _____ (DD-MM-AAAA)
Hallazgos Resultado
¿Lesiones hiperintensas en T2?
¿Lesiones que realcen con el contraste?
¿Realce meníngeo con el contraste?
¿Lesiones periventriculares?
¿Lesiones subcorticales?
¿Lesiones en fosa posterior?
¿Lesiones corticales?
¿Lesiones en ganglios basales?
P (positivo); N (Negativo); D (Desconoce)

¿RNM de Médula espinal realizada?
Fecha de RNM – Médula espinal _____ (DD-MM-AAAA)

Hallazgos Resultado

¿Lesiones hiperintensas en T2?
¿Lesiones que realcen con el contraste?
¿Realce meníngeo con el contraste?
¿Realce de raíces nerviosas?
¿Lesiones torácicas?
¿Lesiones cervicales?
¿Lesiones lumbares?
¿Lesiones de más de 3 niveles de longitud?
P (positivo); N (Negativo); D (Desconoce)
¿TAC Cerebral realizado?

Fecha de TAC Cerebral _____ (DD-MM-AAAA)

Hallazgos Resultado

¿Lesiones hipodensas en distribución vascular?
¿Lesiones hiperdensas?
¿Lesiones que realcen con el contraste?
¿Realce meníngeo con el contraste?
P (positivo); N (Negativo); D (Desconoce)

Laboratorios

Laboratorio (Sangre) Fecha (DD-MM-AAA) Valor Laboratorio (Sangre) Fecha (DD-MM-AAA) Valor

Leucocitos totales

Plaquetas totales

Linfocitos (valor absoluto)

Creatinina/BUN

Monocitos (valor absoluto)

Glucosa

Hematocrito

Sodio

Laboratorio : fecha

Dengue IgG

Dengue IgM

Dengue NS1

Dengue PCR

ChikungunyaIgM

ChikungunyaIgG

Chikungunya PCR

ZikaIgM

ZikaIgG

Zika PCR

P (positivo); N (Negativo); D (Desconoce)

¿Punción lumbar realizada?

Fecha de punción lumbar _____ (DD-MM-AAAA)

Parámetros Resultados

Células blancas

Línea celular predominante

Glóbulos rojos

Glucosa

Proteína

Bandas oligoclonales en LCR

Bandas oligoclonales en sangre

Índice de Ig

Cultivos positivos

Herpes virus PCR

Escala Rankin para discapacidad (0-6)

0: No síntomas

1: No discapacidad significativa a pesar de los síntomas. Capaz de llevar a cabo sus actividades diarias.

2: Discapacidad leve. Incapaz de llevar a cabo todas las actividades diarias, pero capaz de hacer autocuidado.

3: Discapacidad moderada: Requiere ayuda, pero capaz de caminar sin asistencia.

4: Discapacidad moderadamente severa. Incapacidad para el cuidado propio. Asistencia requerida para caminar.

5: Discapacidad severa. Requiere cuidado permanente. Postrado en cama. Incontinente.

6: Muerto

No evaluado

Escala ASIA para mielopatías (si aplica) A: Completa

B: Sensitiva incompleta.

C: Motor incompleta

D: Motor incompleta.

E: Normal

Niveles Neurológicos (nivel más alto con función normal) Derecha Izquierda

Motor

Sensitivo

Normal

Diagnóstico neurológico

Síndrome de Guillain-Barré (ascendente)
Síndrome de Miller Fisher
Mielitis
Encefalitis
Meningitis
Neuritis Óptica
Parálisis facial
Meningoencefalitis
Encefalomielitis
Encefalopatía metabólica
No diagnóstico neurológico
Otro ¿Cuál? _____

Anexo C. Instrumento de seguimiento a 2 meses.

MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS POR ARBOVIRUS
HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA

Nombre: _____

Identificación: _____

Numero de celular: _____

Diagnóstico neurológico : _____

Rankin	Calificación obtenida en la escala de Rankin. (De 0 a 6 puntos)	
Convulsiones	Presencia de convulsiones	SI NO
Alteración del comportamiento	Presencia de alteraciones comportamentales	SI NO
Déficit neurológico	Presencia de algún tipo de déficit neurológico	SI NO
Fuerza muscular	Calificación de la fuerza muscular en las cuatro extremidades, registra el menor valor.	0. Ningún movimiento 1. Contractura muscular 2. Movimiento en el plano horizontal, no vence la gravedad. 3. Movimientos en contra de la gravedad. 4. Movimientos con oposición a la resistencia. 5. Vencimiento de la resistencia.
Sensibilidad	Presencia de alguna alteración de la sensibilidad	Hipoestesia Anestesia Parestesia Alodinia

Dolor neuropático	Presencia de dolor neuropático	SI NO
Parálisis facial	Presencia de parálisis facial	SI NO
Muerte	Desenlace mortal del paciente.	SI NO