

**MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DEL DENGUE,  
CONCEPTOS ACTUALES**

**JORGE ARTURO BELLO RODRÍGUEZ**  
*Médico Cirujano*



**UNIVERSIDAD EL BOSQUE  
ESPECIALIZACIÓN SALUD FAMILIAR Y COMUNITARIA  
BOGOTÁ D.C.  
2013**

**MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DEL DENGUE,  
CONCEPTOS ACTUALES**

**JORGE ARTURO BELLO RODRÍGUEZ**  
*Médico Cirujano*

**TRABAJO DE TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN SALUD FAMILIAR Y COMUNITARIA**

**TUTOR: DR. JAIME E. CASTELLANOS M.Sc. Ph.D.**  
*Instituto de Virología - Universidad El Bosque*

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE  
ESPECIALIZACIÓN SALUD FAMILIAR Y COMUNITARIA  
BOGOTÁ D.C.  
2013**

## ACTA DE APROBACIÓN

---

---

---

---

---

Presidente Jurado

---

Jurado

---

Jurado

Bogotá D.C.

## **NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL**

La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, sólo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

## AGRADECIMIENTOS

*Al culminar mi Trabajo de Grado, es inevitable reconocer los valiosos aportes de las personas que me rodean. Agradezco de manera especial al Dr. Jaime E. Castellanos, director del Instituto de Virología de la Universidad El Bosque, quien con su tutoría brindó una invaluable contribución al desarrollo de esta tesis.*

*Quiero expresar mis más profundos agradecimientos, a cada uno de los docentes de la Especialización de Salud Familiar y Comunitaria, quienes no solo aportaron importantes y decisivos conocimientos profesionales, sino que aportaron a mi vida personal.*

*Finalmente un reconocimiento muy sentido merecen mi abuelita, mi mamá y mi novia, quienes con su apoyo incondicional y amor infinito, fueron el motor que impulsó este proyecto.*

***Jorge Arturo Bello Rodríguez***

## GUIA DE CONTENIDOS

	PÁG.
I. ACTA DE APROBACIÓN.....	1
II. NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL	2
III. AGRADECIMIENTOS .....	3
IV. LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS	6
V. LISTADO DE ABREVIACIONES.....	7
VI. GLOSARIO	9
VII. MÉTODOS.....	12
VIII. OBJETIVOS DEL TRABAJO	13
A. <i>Objetivo General</i> .....	13
B. <i>Objetivos Específicos</i>	13
IX. RESUMENES (ESPAÑOL E INGLES).....	14
X. INTRODUCCION	16
XI. VIRUS DEL DENGUE.....	19
A. EL VIRUS	19
B. EL VECTOR.....	21
C. LA ENFERMEDAD	23
D. CLASIFICACIÓN ACTUAL DE LA ENFERMEDAD.....	26
E. PATOGENESIS	29
1. <i>Tropismo del DENV</i> .....	29
2. <i>Virulencia del DENV</i>	30
3. <i>Factores genéticos del Hospedero</i> .....	31
4. <i>Activación del Complemento</i>	32
5. <i>Autoinmunidad transitoria</i> .....	32
6. <i>Potenciación mediada por anticuerpos (ADE)</i>	33
7. <i>Respuesta cruzada de las células T</i> .....	34
8. <i>Modulación de la respuesta del interferón</i>	35
9. <i>Factores solubles</i> .....	35
XII. PRESENTACION DE MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DURANTE EL DENGUE .....	37
NIVELES DE EVIDENCIA	38
XIII. HIPOTESIS .....	44
XIV. DISCUSION	46

<b>XV.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>48</b>
<b>XVI.</b>	<b>CONFLICTO DE INTERESES</b>	<b>50</b>
<b>XXII.</b>	<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>51</b>

## LISTADO DE TABLAS Y GRÁFICAS

	<b>PÁG.</b>
<b>Figura No.1.</b> Clasificación actual del Dengue. Modelo de clasificación del dengue propuesto por un grupo de expertos (Ginebra, Suiza, 2008).....	27
<b>Gráfica No.1.</b> Evaluación de diferentes escalas de puntuación para el diagnóstico temprano de dengue.....	28



## LISTADO DE ABREVIACIONES

***Ae. aegypti***: *Aedes aegypti*.

**ADE**: Potenciación mediada por anticuerpos.

**ARN**: Ácido Ribonucleico.

**BHE**: Barrera hematoencefálica.

**CD**: Células dendríticas.

**CMH**: Complejo mayor de histocompatibilidad.

**DENV**: Virus del dengue (acrónimo oficial).

**ICAM-1**: Molécula intracelular de adhesión 1.

**IFN- $\alpha$** : Interferón alfa.

**IFN- $\beta$** : Interferón beta.

**IFN- $\gamma$** : Interferón gama.

**IL**: Interleuquina.

**JEV**: Virus de la Encefalitis Japonesa.

**LCR**: Líquido Cefalorraquídeo.

**MAC**: Complejo de ataque a membrana.

**MVEV**: Virus de la Encefalitis de Murray Valley.

**NK**: Linfocito natural killer.

**NS**: Proteínas no estructurales.

**NS1Ag:** Antígenos de proteína no estructural 1 del virus dengue.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**PCR:** Reacción en Cadena de la Polimerasa.

**SLEV:** Virus de la Encefalitis de San Luis.

**SNC:** Sistema Nervioso Central.

**SNP:** Sistemas Nervioso Periférico.

**TBEV:** Virus de la Encefalitis transmitida por garrapatas.

**TDR:** Programa Especial para la Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales de la Organización Mundial de la Salud.

**WNV:** Virus del Nilo Occidental.

**YFV:** Virus de la Fiebre Amarilla.

## GLOSARIO

**ANTICUERPOS:** glicoproteínas producida por el sistema inmunológico como defensa contra un antígeno determinado (sustancias extrañas, virus, bacterias, etc.) Se les conoce también como inmunoglobulinas.

**ANTÍGENO:** sustancia ajena al cuerpo que es reconocida como extraña por el sistema inmunológico.

**AGENTE INFECCIOSO:** microorganismo (virus, bacteria, helminto, hongo, rickettsia o protozoo) o partícula capaz de producir infección.

**ARTRÓPODO:** filum del reino animal constituido por invertebrados dotados de esqueleto externo y apéndices articulados. Incluye insectos, arácnidos, crustáceos y miriápodos, entre otros.

**CONTACTO:** posibilidad de adquirir un agente infeccioso determinado tras exponerse a un individuo, un animal o un ambiente contaminado.

**CONTROL:** se refiere a todos aquellos procedimientos encaminados a disminuir la prevalencia y la incidencia de una patología.

**ENDEMIAS:** presencia constante de una patología o de algún agente infeccioso en una zona geográfica precisa. El término endemia se usa frecuentemente para hacer alusión a la prevalencia usual de una patología determinada en una zona.

**ENFERMEDAD INFECCIOSA:** condición clínica de hombres o animales, causada por agente infeccioso.

**ENFERMEDAD TRANSMISIBLE:** expresión clínica de una infección causada por cualquier microorganismo y que puede transmitirse de forma directa o indirecta a un organismo susceptible, a un huésped intermediario, a un ambiente o a un reservorio.

**EPIDEMIA:** situación acontecida cuando una patología afecta a una cierta cantidad de individuos y su número es superior al esperado, en una población y durante un tiempo específico.

**ERRADICACIÓN:** acción de eliminar un agente infeccioso determinado globalmente.

**GENOTIPOS:** materiales cromosómicos de cada uno de los serotipos del virus del dengue.

**HEMORRAGÍPARO:** aquello que produce hemorragia.

**HIPERENDEMIAS:** transmisión persistente e intensa del dengue en una zona determinada, debido a la circulación simultánea de varios serotipos.

**HOLOENDEMIAS:** afectación de la gran parte de la población de un lugar que se caracteriza por un elevado grado de infección y que se inicia a una edad temprana.

**HOSPEDERO/HOSPEDADOR:** organismo vivo susceptible de brindar subsistencia y alojamiento a un agente infeccioso determinado.

**INCUBACIÓN, PERÍODO DE:** tiempo transcurrido entre la exposición a un agente infeccioso determinado y la aparición del primer signo o síntoma de dicha enfermedad.

**INFECCIÓN:** penetración y replicación de un agente infeccioso determinado en un organismo susceptible.

**INMUNIDAD:** condición de resistencia relacionado con el desarrollo de anticuerpos o células con capacidad de acción específica en contra del microorganismo causante.

**NEUROINVASIÓN:** habilidad de algunos virus para ingresar al tejido nervioso.

**NEUROSUSCEPTIBILIDAD:** vulnerabilidad que tiene un hospedero de sufrir alteraciones neurológicas durante las infecciones por virus neurotrópicos.

**NEUROTROPISMO:** habilidad de algunos virus para infectar y replicarse en neuronas.

**NEUROVIRULENCIA:** capacidad de los virus para causar enfermedades y alteraciones en el sistema nervioso. Depende de factores virales y del hospedero.

**PORTADOR:** organismo vivo infectado con el agente infeccioso de determinada patología y que sin presentar síntomas o signos de dicha enfermedad, es capaz de transmitirla a otros individuos susceptibles.

**RESERVORIO:** elemento inerte, vegetal, sustrato u organismo vivo en donde sea capaz de vivir y multiplicarse cualquier agente infeccioso. Del reservorio, el agente infeccioso puede ser transmitido a un huésped.

**RESISTENCIA:** capacidad que tiene un organismo de resistir el ataque de una amenaza infecciosa determinada.

**SEROTIPOS:** variantes genéticas del virus del dengue, detectables por anticuerpos.

**VECTOR:** organismo vivo capaz de transportar un agente infeccioso determinado desde un huésped infectado hasta otro huésped o un ambiente.

**VIRULENCIA:** nivel de patogenicidad de cierto agente infeccioso determinado. Para indicar el grado de virulencia se aplican las Tasas de Letalidad.

## MÉTODOS

La metodología empleada en el presente trabajo de tesis fue principalmente de revisión bibliográfica.

Se realizó una revisión de trabajos originales, de los grupos nacionales e internacionales más sobresalientes en el tema del dengue. Dichos trabajos fueron analizados y comparados entre sí, con el fin de recopilar información objetiva y útil relacionada con el tópico.

Para la recolección de información se siguieron los lineamientos de Búsqueda de Información, impartidos por personal de la Biblioteca Juan Roa Vásquez (Universidad el Bosque) y se revisó también información facilitada por el tutor.

Los términos de búsqueda fueron normalizados con DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y para las búsquedas se utilizaron las bases de datos Pubmed y Lilacs.

Se tuvo en cuenta la búsqueda de referencias en inglés, dado que se entiende que en este idioma el acopio de información es considerablemente mayor que si se realiza en español.

El año de publicación de la bibliografía investigativa revisada fue tenido en cuenta, de modo que se tratara de información reciente.

Las referencias bibliográficas se realizaron importando la información de las bases de datos a RefWorks y otras se cargaron directamente (sistema manual) con el formato Vancouver.

Tras la revisión se analizó la información con ayuda del tutor Dr. Jaime E. Castellanos, quien orientó el trabajo y realizó aportes desde su experiencia en el tema.

## **OBJETIVOS**

### **1) OBJETIVO GENERAL**

- a)** Realizar una revisión de la literatura científica, acerca de las manifestaciones neurológicas durante la enfermedad por virus dengue y analizar los hallazgos disponibles, que soportan la teoría de migración y replicación viral dentro del Sistema Nervioso Central.

### **2) OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a)** Revisar la nueva clasificación clínica del dengue, propuesta por la Organización Mundial de la Salud OMS y vigente desde 2009.
- b)** Analizar los debates existentes acerca de la posibilidad que tiene el Virus del dengue de causar patología neurológica.
- c)** Indagar sobre las modificaciones o cambios adaptativos virales, que están favoreciendo un mayor tropismo del Virus de dengue hacia el Sistema Nervioso Central.
- d)** Indagar sobre el curso y las tendencias que sigue la investigación actual en el campo del Neurodengue.
- e)** Evidenciar la importancia que tienen las manifestaciones neurológicas durante el curso del dengue Grave y resaltar la necesidad de incluir activamente al dengue, como agente etiológico de la patología neurológica.
- f)** Aplicar de forma práctica los conocimientos adquiridos durante la Especialización de Salud Familiar y Comunitaria, dentro de un marco académico y científico.

## **MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DEL DENGUE, CONCEPTOS ACTUALES**

### **RESUMEN**

*La clasificación del dengue vigente desde 2009, propuesta por la OMS se divide en dos grupos: dengue No Grave y dengue Grave. En este último grupo se encuentran los individuos que tras adquirir la infección, presentan manifestaciones clínicas atípicas, entre ellas signos o síntomas neurológicos de cualquier índole. Un porcentaje significativo de los pacientes con dengue, cursa con manifestaciones neurológicas incluyendo cefaleas, meningoencefalitis, encefalomiелitis, mielitis transversa, polineuropatías, eventos cerebrovasculares y parálisis flácida. Las infecciones del Sistema Nervioso causadas por el Virus del dengue (DENV), han adquirido importancia capital en la época contemporánea, dado que se ha evidenciado infección y replicación viral en tejido nervioso: cerebros provenientes de casos fatales de dengue, han mostrado edema, hemorragias e infiltrados inflamatorios, en presencia o ausencia del virus en el tejido cerebral. En la actualidad existen reportes que demuestran la presencia de DENV en cerebros humanos, de antígenos virales e IgM específicas en líquido cefalorraquídeo (LCR), indicando invasión directa. Otros muestran que células como monocitos/macrófagos infectadas, pueden migrar y atravesar la barrera hematoencefálica, llevando DENV hasta las neuronas o la microglia, donde se replica eficientemente. Sobre este punto se centra la controversia: ¿los daños neurológicos son producidos como consecuencia directa de encefalopatía hepática? o se están presentando cambios en las características del dengue, asociados a cambios genéticos virales que modifican el tropismo y favorecen el paso del virus al parénquima cerebral. Evaluaciones por resonancias magnética han evidenciado daños intraparenquimatosos cerebrales en seres humanos y se ha aislado ARN y antígeno viral en LCR. Por consiguiente, en áreas endémicas como Colombia, se debe considerar al DENV como nuevo agente implicado en casos de patología neurológica, obligando a los profesionales de la salud a buscar virus e IgM no solamente en suero, sino también en el LCR.*

### **PALABRAS CLAVE**

*Dengue, dengue Grave, neurodengue, DENV, manifestaciones neurológicas.*



## **ABSTRACT**

*Classification of dengue in force since 2009, proposed by WHO is divided into two groups: dengue and severe dengue. In the latter group are associated those individuals who show atypical clinical manifestations, including neurological signs/symptoms. A significant percentage of patients with dengue presents with neurological symptoms including headache, meningoencephalitis, encephalomyelitis, transverse myelitis, polyneuropathy, cerebrovascular events and flaccid paralysis. Nervous System Infections caused by dengue virus (DENV), have gained importance in the contemporary period, as has been demonstrated viral infection and replication in nervous tissue: brains from fatal cases of dengue have shown edema, hemorrhage and inflammatory infiltrates in the presence or absence of virus in the brain tissue. At present, there are reports that show the presence of DENV in human brains, viral antigens and IgM in the cerebrospinal fluid (CSF), indicating direct invasion. Other studies showed that cells as monocytes / macrophages infected can migrate through the blood brain barrier, leading to DENV to microglia or neurons, where it replicates efficiently. On this point focuses the controversy: This neurological damage is produced as a direct result of hepatic encephalopathy? or is due to changes that occurring on characteristics associated with genetic changes that modify its viral tropism, facilitating passage of the virus to the brain parenchyma. Evaluations by magnetic resonance have shown intraparenchymal brain damage in humans and have been isolated RNA and viral antigen in CSF. Therefore, in endemic areas such as Colombia, is necessary to consider the DENV as new agent implicated in cases of neurological, forcing health professionals to look for viruses and IgM not only in serum but also in CSF.*

## **KEYWORDS**

*Dengue, severe dengue, neurodengue, DENV, neurological symptoms*

## INTRODUCCION

El virus del dengue (acrónimo oficial: DENV), es el virus transmitido por artrópodos más importante en el mundo y es por ello que se constituye en uno de los problemas de salud pública más relevantes a nivel global. La incidencia del dengue se está incrementando continuamente<sup>(39)</sup>. Las estadísticas mundiales afirman que cada año cerca de 2500 millones de personas, viven en zonas de riesgo para contraer dengue, especialmente en el Caribe, el sureste asiático, las islas del Pacífico y Suramérica<sup>(5,79)</sup> y este virus infecta entre 50 y 100 millones de individuos cada año, generando por consiguiente cerca de medio millón de hospitalizaciones en ese mismo período<sup>(79,84)</sup>.

El Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas y Alergias de E.U.A. (NIAID), clasificó al DENV en la categoría A (organismos/agentes biológicos que poseen alto riesgo de afectar la salud pública y la seguridad nacional), por sus tasas de mortalidad y su alto impacto social<sup>(40)</sup>.

La mayoría de los pacientes infectados con DENV permanecen asintomáticos o su evolución clínica es muy favorable hacia la autoresolución. Sin embargo, la mortalidad es considerable, con más de 20.000 personas fallecidas cada año<sup>(81)</sup>.

Recientemente la incidencia de la enfermedad ha aumentado hacia zonas en donde antes no había transmisión y aunque se ha caracterizado por ser una enfermedad de áreas urbanas, cada vez la infección es más frecuente en áreas rurales<sup>(48)</sup>.

En el año 2009, tras analizar los sistemas internacionales de vigilancia epidemiológica, la Organización Mundial de la Salud (OMS) modificó la nomenclatura oficial de la enfermedad y desde entonces se habla de dengue No Grave y dengue Grave, conocidas antes de esta clasificación como Fiebre de dengue y dengue Hemorrágico respectivamente.

Los síntomas clínicos del dengue pueden comprender desde formas leves (dengue No Grave), hasta formas muy severas que ponen la vida en peligro (dengue Grave). A este último grupo pertenecen todos aquellos individuos, que presentan hemorragias severas, fuga plasmática o falla de algún órgano, entre ellos el cerebro, con signos o síntomas neurológicos de cualquier índole.

Las manifestaciones neurológicas que aparecen en ciertos pacientes infectados por el DENV, han adquirido una importancia capital en los últimos tiempos, dado que se ha demostrado replicación viral tanto en células neuronales, como en células no neuronales.

Algunos equipos de investigación a nivel mundial están dedicando sus esfuerzos a clarificar a través de sus trabajos, las implicaciones del dengue en el campo neurológico y una de las Líneas de Investigación actuales del Instituto de Virología de la Universidad El Bosque, está precisamente encaminada hacia este campo.

El dengue grave fue considerado un problema de salud pública a partir de 1954, cuando se presentó la primera epidemia en la ciudad de Manila<sup>(30)</sup>. Un objetivo primordial de la Atención Primaria de la Salud en la actualidad, es la lucha contra las enfermedades infecciosas y dentro de ese grupo aparece el dengue. El dengue es reconocido por la Organización Mundial de la Salud OMS, como la enfermedad tropical viral que más rápido se transmite y disemina en el mundo.

Aquí reside el vínculo entre la Salud y Familiar y Comunitaria y el dengue, pues la especialización aborda de forma integral las enfermedades, para analizar las problemáticas de salud y proponer acciones individuales y colectivas que transformen la realidad y ejerzan un impacto médico y social decisivo en la calidad de vida.

Los importantes cambios demográficos del mundo, han favorecido la ampliación desorganizada de las comunidades humanas y ese hecho aunado a la utilización de materiales no biodegradables, a los cambios de vida de las personas, al desplazamiento forzado de las comunidades, al intenso intercambio comercial, al efecto invernadero que cambia el hábitat de los mosquitos, al incremento en la frecuencia de los viajes y al aumento en la producción de desechos, ha ampliado la puerta de entrada a los vectores de enfermedades infecciosas en todo el mundo.

El 15 de Febrero de 2012, el Ministerio de Salud y Protección Social colombiano y el Instituto Nacional de Salud, enviaron una circular a todas las Gobernaciones, Entes Territoriales de Salud y Entidades prestadoras de salud nacionales, en referencia al incremento en los casos de dengue y dengue Grave en las Américas desde finales del 2011, situación que se ha hecho más patente desde Enero de 2012<sup>(37)</sup>.

Poder desarrollar el Trabajo de Grado vinculándome con un grupo de investigación de la Universidad fue naturalmente muy valioso, ya que se realizó un

acercamiento práctico entre el Departamento de Salud Familiar y Comunitaria y el Instituto de Virología.

De acuerdo a los parámetros de elaboración del presente trabajo de tesis, se puede afirmar que la opción de trabajo que mejor se ajusta al presente escrito es la de Tesis de Investigación Documental. Este tipo de trabajos se fundamenta en la recopilación de información de carácter documental, con el fin de profundizar en las teorías y aportar datos actualizados acerca del tema, a fin de complementar, objetar o derivar nuevos conocimientos específicos.

Estos hechos sumados a mi interés particular en el tema y los casos de dengue a los que me he visto enfrentado en mi práctica médica, justifican la elección del tema para la realización de mi proyecto.

## VIRUS DEL DENGUE

### 1. EL VIRUS

El Virus del dengue (acrónimo oficial: DENV), es un virus ARN que pertenece a los arbovirus (ARthropod-BORne Virus, virus llevados por artrópodos). Los arbovirus se replican tanto en los tejidos del huésped humano como en los del mosquito. El DENV pertenece al serocomplejo dengue, género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*. Mediante técnicas serológicas con anticuerpos monoclonales, se han identificado cuatro serotipos: DENV1 a DENV4<sup>(48,75)</sup>, cada uno de los cuales es capaz de causar la enfermedad.

Los flavivirus son virus ARN de sentido positivo de gran importancia a nivel epidemiológico. Al grupo de Flavivirus, del que hace parte el DENV, también pertenecen los siguientes virus: el virus del Nilo Occidental (WNV), el virus de la Fiebre Amarilla (YFV), el virus de la Encefalitis Japonesa (JEV), el virus de la Encefalitis de Murray Valley (MVEV), el virus de la Encefalitis transmitida por garrapatas (TBEV), el Virus de la Encefalitis rusa de primavera y verano, el Virus de Poswassan y el virus de la Encefalitis de San Luis (SLEV)<sup>(8,38)</sup>.

El DENV es un virus icosaédrico de 50 nm de diámetro aproximadamente, que contiene múltiples copias de tres proteínas estructurales. En el interior se encuentra el complejo riboproteico compuesto por la proteína de la cápside y un genoma viral constituido por una hebra única de ARN de sentido positivo, de aproximadamente 11 kilobases (kb) que codifica para un polipéptido único<sup>(75,79)</sup>. Durante la replicación, la poliproteína viral sintetizada es escindida por proteasas virales y del huésped en tres proteínas estructurales (Cápside C, prM el precursor de membrana M y la proteína de envoltura E) y siete proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5), de las que sólo se conocen ciertas funciones y están implicadas en la replicación viral y la patogénesis de las formas graves<sup>(30,33,74,75,79)</sup>.

Estudios evolutivos y de biología molecular, empleando secuencias de nucleótidos de diversas regiones del genoma, han permitido identificar varios genotipos diferentes dentro de cada serotipo, lo que refleja su inmensa variabilidad genética<sup>(48,79)</sup>.

Para el DENV1 se han descrito el genotipo I (cepas chinas, del este africano y del sureste asiático), el genotipo II (cepas tailandesas), el genotipo III (Malasia), el genotipo IV (Pacífico Sur) y el genotipo V (América y África).

Del serotipo DENV2 se han identificado 5 genotipos: asiático 1, asiático 2, americano, americano-asiático y cosmopolita.

Del serotipo DENV3 se han descrito también 5 genotipos: genotipo I (Pacífico sur y sureste asiático), genotipo II (Malasia y Tailandia), genotipo III (América e India), genotipo IV Malasia, China y Filipinas) y genotipo V (americano).

Finalmente del serotipo DENV4 hay dos: genotipo I (Tailandia, Filipinas y Sri Lanka) y genotipo II (Indonesia, Tahití, islas caribeñas, Centroamérica y Suramérica)<sup>(48)</sup>.

Se ha propuesto que el aumento en los casos de dengue grave en América en los últimos años, se debe probablemente a la circulación simultánea de los cuatro serotipos expuestos y a la introducción de la cepa asiática (subtipo III) del serotipo DENV2 y la cepa Indiana (subtipo III) del serotipo DENV3<sup>(16,19)</sup>.

Numerosas investigaciones han demostrado que el JEV, el MVEV, el SLEV, el TBEV, el WNV e incluso el YFV son virus neurotrópicos, lo que sugeriría que esta es una característica común de la familia Flaviviridae. Esto recalca la importancia de estudiar la presentación de signos neurológicos durante la infección por DENV y los mecanismos que pudieran estar involucrados.

## 2. EL VECTOR

El DENV puede desarrollarse en cualquier sitio geográfico en donde existan artrópodos vectores. La infección por dengue ha sido reconocida por las autoridades sanitarias, como la mayor enfermedad tropical emergente del mundo<sup>(79)</sup> y la segunda causa de enfermedad en personas que viajan a países tropicales<sup>(54)</sup>. La actividad epidémica del dengue en los trópicos se ha incrementado notablemente en las últimas décadas. Esto se puede atribuir a múltiples razones: el crecimiento de la población mundial, el pobre acceso de las comunidades a los servicios públicos, una disminución en el control de los vectores, mayor resistencia de los mosquitos a los insecticidas, la masificación de los viajes internacionales y los cambios climáticos a nivel mundial<sup>(35,41)</sup>.

Los mosquitos del género *Aedes* (*Ae.*) en la actualidad, se encuentran distribuidos en todos los países tropicales y subtropicales del planeta.

A finales del siglo XVIII en Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos de América, Benjamin Rush describió un probable brote de dengue, calificado por el propio paciente como “fiebre rompehuesos”, caracterizada por fiebre, artralgias, dolor retrocular, síntomas catarrales, mialgias severas, cefalea, emesis, rash cutáneo y hemorragias. Tan solo fue hasta 1907 cuando Ashburn y Craig demostraron su etiología viral<sup>(8,56)</sup>.

El dengue es transmitido por mosquitos del género *Ae.*, entre los cuales el *aegypti* es el más importante. Pertenece a la familia *Culicidae*, la misma que es responsable de la transmisión de la Fiebre Amarilla.

Al parecer estas especies de mosquitos fueron introducidas al continente americano desde las selvas africanas y el Medio Oriente hace siglos, durante los procesos de colonización y desde entonces los insectos se adaptaron a las condiciones que les ofrecía el Nuevo Mundo<sup>(75)</sup>. Con el transcurso de los siglos los insectos se convirtieron en los hospederos naturales del virus y generan serios problemas de salud cuando entran en contacto con otros hospederos, como los seres humanos.

Sin embargo, a pesar de todos los conocimientos científicos y de las innumerables estrategias para su erradicación y control, la infección por DENV sigue siendo muy importante en el siglo XXI.

La hembra del *Ae. aegypti*, es un insecto vector de metamorfosis completa<sup>(48)</sup>, esencialmente urbano, que se alimenta de sangre humana, durante las horas diurnas y se muestra más activo a media mañana y antes de oscurecer. La alimentación del mosquito consiste en néctar y jugos vegetales, pero además la hembra es hematófaga razón por la que se reproduce y vive en entornos domésticos, pues es allí en donde asegura la provisión de alimento y la preservación de su especie. La capacidad de vuelo es aproximadamente de 100 metros.

La circulación del DENV se inicia cuando el mosquito se alimenta con la sangre de un individuo virémico<sup>(56)</sup>. El DENV infecta el epitelio intestinal del mosquito y las partículas virales allí producidas pasan posteriormente al hemocele y las glándulas salivares, las cuales serán reservorio del virus hasta el momento en que pique a un nuevo individuo para alimentarse, liberando su saliva contaminada<sup>(48,75)</sup>.

Las hembras son las únicas que chupan sangre, para obtener las proteínas necesarias para el desarrollo de sus huevos, los que posteriormente depositan en aguas estancadas. Cada ovoposición puede generar aproximadamente 200 huevos<sup>(48)</sup>, los cuales pueden soportar la desecación por varios meses y aún así seguir siendo viables<sup>(79)</sup>. Así se inicia todo el ciclo de vida del mosquito<sup>(38)</sup>.

El *Ae. aegypti* pasa por cuatro etapas durante su desarrollo, al igual que todos los mosquitos: huevos (1 a 2 días), larvas (5 a 7 días), pupas (1 a 2 días) y adultos (15 a 30 días). La única fase terrestre es la adulta puesto que durante las otras permanece bajo el agua<sup>(38,66)</sup>.

Sin embargo su adaptabilidad es tan grande, que las formas acuáticas pueden soportar la desecación hasta por períodos de un año, al cabo del cual siguen siendo viables y continúan su desarrollo<sup>(66)</sup>. El período de vida de un adulto es de 2 semanas a 2 meses, dependiendo de la temperatura ambiental.



### 3. LA ENFERMEDAD

Cuando un individuo es picado por un mosquito previamente infectado con cualquiera de los cuatro serotipos, el DENV ingresa a través de la piel y se inicia el proceso de desarrollo de la enfermedad. La infección primaria induce inmunidad permanente contra el serotipo infectante y durante los 2 a 3 meses siguientes de la infección primaria, se está protegido de la enfermedad clínica, contra cualquier otro serotipo diferente. Esa inmunidad cruzada no es definitiva<sup>(22,79)</sup>.

En ese momento se activan las respuestas inmunes humoral y celular mediante la formación de anticuerpos y la activación de linfocitos CD4+ y linfocitos T CD8+<sup>(79)</sup>.

Se han descrito tres fases clínicas de la historia natural de la enfermedad: La Fase Febril, en la cual después de un periodo de incubación de 2 a 7 días, durante el cual el virus se localiza y se replica en los ganglios linfáticos y el hígado, pasa hasta la sangre (viremia) para infectar leucocitos y otros tejidos linfáticos y el paciente presenta un cuadro clínico viral caracterizado por fiebre, escalofríos, malestar general, cefalea, mialgias, adenomegalias, hiporexia, rash cutáneo, artralgias generalizadas, dolor retrocular, prurito, leucopenia y aumento del hematocrito<sup>(5,6,32,49,74,79)</sup>. En algunas ocasiones se pueden presentar petequias y hemorragias menores como gingivorragia y epistaxis<sup>(32,74,79)</sup>.

Posteriormente aparece la Fase de Defervescencia, en la cual se manifiestan o no los signos de alarma del dengue. Si los signos que presenta el paciente son moderados, se estará frente a un caso de dengue. Si por el contrario estos son severos, se presentará un caso de dengue Grave. Entre los posibles signos y síntomas que puede presentar el individuo infectado están: emesis, hemorragias, dolor abdominal y alteración del estado de consciencia, trombocitopenia, signos y síntomas de daño de órganos (miocarditis, hepatopatías, encefalopatía, etc.), shock por extravasación de plasma o hemorragias severas.

Finalmente, tras el desarrollo de un caso de dengue o de dengue Grave, aparece la Fase de Recuperación, durante la cual se presenta un incremento en el recuento plaquetario y linfocitario, se recupera nuevamente el estado de homeostasis y se da la estabilización hemodinámica del paciente infectado.

La amplia gama de manifestaciones clínicas del dengue es notable y a menudo tiene una evolución clínica impredecible. Aunque la gran mayoría de pacientes

que padecen dengue siguen un curso clínico benigno, con la fase posterior de recuperación y resolución espontánea, en algunos casos la clínica progresa hacia las complicaciones y desarrollan las formas graves de la enfermedad<sup>(79)</sup>.

La intervención médica temprana asociada a un proceso de rehidratación parenteral, reduce las tasas de fatalidad a menos de 1% en los casos graves. Uno de los inconvenientes más críticos, es que aun cuando se han dedicado grandes esfuerzos en esta área, es muy difícil pronosticar cuales de esos casos iniciales se complicarán hacia formas graves y desarrollarán condiciones mórbidas más severas.

Aunque no se han podido definir claramente los mecanismos que conducen la clínica hacia dengue grave, la respuesta inmunológica, el background genético del individuo involucrado y las características propias del virus, pueden contribuir a su desarrollo. El tiempo transcurrido entre infecciones primarias y secundarias y la secuencia en la que se presentan los distintos serotipos ha demostrado tener importancia en la gravedad de la enfermedad<sup>(79)</sup>. Evidencias epidemiológicas han mostrado incremento en la incidencia de dengue grave cuando la infección por un serotipo específico de DENV, es seguida por infección por otro serotipo<sup>(67)</sup>.

La OMS ha definido el dengue grave cuando se está frente a uno o varios de los siguientes criterios:

1. Fuga plasmática que puede conducir a choque y/o retención de líquidos
2. Hemorragia severa y/o
3. Severo daño orgánico<sup>(79)</sup>.

La clínica de esas formas graves de dengue se caracteriza principalmente por trombocitopenia, aumento de la permeabilidad vascular y hemorragias. Al parecer la fuga plasmática podría estar mediada por alteraciones funcionales y activación de células endoteliales<sup>(4,7)</sup>. La disfunción de esas células endoteliales, puede deberse a la presencia de auto-anticuerpos contra el endotelio y la activación del complemento, a la producción de mediadores de la inflamación y a la activación de monocitos infectados y linfocitos T, entre otros<sup>(4,7,79)</sup>.

Los signos y síntomas clínicos más frecuentes durante el dengue grave son epigastralgia, epistaxis, gingivorragia y equimosis, hematemesis, emesis, deshidratación, insomnio, taquicardia y taquipnea.

En algunos casos clínicos, durante la infección o después de ella, se presentan síntomas neurológicos que se constituyen en manifestaciones inusuales del dengue grave. Estas pueden incluir cefalea, mareo, insomnio, inquietud, irritabilidad, depresión, confusión, déficit cognitivo, debilidad muscular, temblores, rigidez nuchal, parálisis, lenguaje incoherente, coma y alteraciones motoras o sensitivas, sugiriendo que el DENV afecta directa o indirectamente el tejido nervioso<sup>(3,5,15,74)</sup>.

A lo largo de los últimos años varios grupos de investigación han tratado de develar los mecanismos moleculares asociados a la presentación de manifestaciones neurológicas del DENV.

El intervalo que se puede presentar entre infecciones por diferentes serotipos de DENV, la secuencia en que se presente la infección viral y la cinética de los anticuerpos neutralizantes juegan un papel fundamental en la severidad de la enfermedad<sup>(10,74)</sup>.

#### **4. CLASIFICACIÓN ACTUAL DE LA ENFERMEDAD**

Los expertos clínicos de América Latina en sus reuniones de La Habana en 2007, los del sureste de Asia en Kuala Lumpur Malasia en ese mismo año y la OMS en Ginebra Suiza en 2008 declararon lo siguiente: "El dengue es una entidad patológica con diferentes presentaciones clínicas y frecuentemente con evolución clínica y resultados impredecibles"<sup>(79)</sup>.

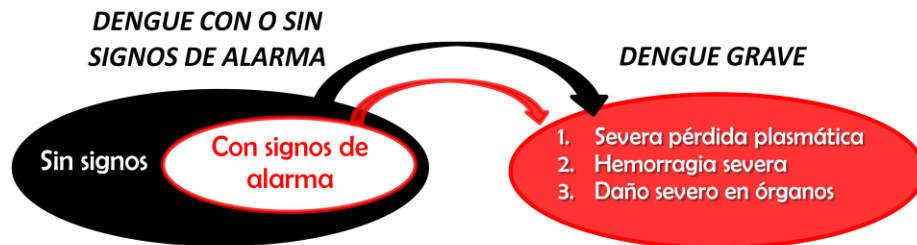
Desde 1974 y hasta hace algunos años se empleó una clasificación del dengue de acuerdo con tres categorías, a saber: fiebre indiferenciada, fiebre por dengue y fiebre hemorrágica por dengue. A su vez, ésta última categoría se subdividió en cuatro grados de acuerdo a su severidad<sup>(39,81)</sup>.

La complejidad e implementación de la citada clasificación mostró innumerables dificultades<sup>(39,61)</sup>. El incremento de los casos graves de dengue, que no cumplen con los criterios necesarios para ser enmarcados dentro de esas categorías obligó a reconsiderarla. Así nació la clasificación actual, fruto de un estudio multicéntrico clínico prospectivo del Programa Especial para la Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales (TDR) de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Dicha investigación encontró diferencias notables entre el dengue Grave y el dengue No Grave, aplicando parámetros clínicos y paraclínicos.

Nació entonces la Clasificación actual del dengue, que divide los casos positivos en dengue Grave y dengue No Grave y a la vez subdivide el grupo de pacientes de dengue No Grave en dengue con signos de alarma y dengue sin signos de alarma (Figura No.1). A pesar de la existencia de esta nueva clasificación, aún se utilizan las categorías anteriores en muchos sitios del mundo y solo poco a poco se lograrán implementar las nuevas agrupaciones.

La clasificación actual según la gravedad, es bastante clara y pragmática para los profesionales del área de la salud, pues contribuye a la hora de decidir cuándo actuar frente a los casos de dengue y que tan intensivamente hacerlo, ayuda a realizar vigilancia epidemiológica de una forma más sencilla y práctica y genera una mayor conciencia sobre la presencia de complicaciones en el dengue.

## CLASIFICACIÓN DE LOS CASOS DE DENGUE DE ACUERDO A LA SEVERIDAD



### Criterios de Dengue con o sin signos de alarma

<p><b>Dengue probable</b> Vive o ha viajado a área endémica de dengue. Fiebre y 2 de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Náuseas, emesis</li> <li>• Rash cutáneo</li> <li>• Mialgias</li> <li>• Prueba del torniquete positiva</li> <li>• Leucopenia</li> <li>• Algún signo de alarma</li> </ul> <p><b>Dengue confirmado por Laboratorio</b> (importante si no hay pérdidas plasmáticas)</p>	<p><b>Signos de Alarma*</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor abdominal</li> <li>• Emesis persistente</li> <li>• Retención hídrica</li> <li>• Sangrado en mucosas</li> <li>• Letargia, inquietud</li> <li>• Hepatomegalia &gt;2cm</li> <li>• Paraclínicos: incremento del Hematocrito con rápida disminución en el recuento plaquetario</li> </ul> <p><i>* Requieren observación estricta e intervención médica</i></p>
---	--

### Criterios de Dengue Grave

<p><b>1. Severa pérdida plasmática</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Shock</li> <li>• Retención hídrica con dificultad respiratoria</li> </ul> <p><b>2. Hemorragia severa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluada por el médico</li> </ul> <p><b>3. Daño severo de órganos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hígado AST o ALT &gt; 1000</li> <li>• SNC</li> <li>• Corazón</li> <li>• Otros órganos</li> </ul>
---

**Gráfica No. 1.** Clasificación actual del Dengue. Modelo de clasificación del dengue propuesto por un grupo de expertos de la OMS (Ginebra, Suiza, 2008).

Entre 2003 y 2004, *Díaz et al.* realizaron un estudio de cohortes concurrentes en Colombia, compuesto por 125 pacientes con dengue confirmado y 126 pacientes con síndrome febril de otra etiología. En dicho estudio epidemiológico asignaron valores por puntos a cada uno de los signos y síntomas de los pacientes con dengue. Demostraron la utilidad de ciertas manifestaciones tempranas durante el síndrome febril y sugirieron una escala con sensibilidad y especificidad mayores a las de la antigua clasificación de la OMS, para el diagnóstico de dengue en áreas endémicas<sup>(11)</sup>.

De esta forma se concluye que ante la imposibilidad de realizar paraclínicos confirmatorios, o de tener una alta sensibilidad como sucede en los primeros días de la infección, se podría confirmar un caso de dengue en presencia de un síndrome febril con una puntuación de 8 o mayor (Cuadro No.1).

## EVALUACIÓN DE DIFERENTES ESCALAS DE PUNTUACIÓN PARA EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE DENGUE\* <sup>(11)</sup>

Componentes de cada escala	Área ROC - % (IC 95%)	p †
<i>Criterios de la definición de la OMS ‡</i>	69.96 63.74 - 76.17	-
<i>Plaquetas &lt;180, leu &lt;4, exantema, prueba del torniquete positiva, sin rinorrea §</i>	76.69 71.10 - 82.27	0.02
<i>Leucocitos &lt;4 (3 puntos), plaquetas &lt;180 + exantema, prueba de torniquete positiva, sin rinorrea, artralgias</i>	80.14 74.72 - 85.57	0.0004
<i>Leucocitos &lt;4 (3 puntos), plaquetas &lt;180 (2 puntos), exantema, prueba de torniquete positiva, sin rinorrea.</i>	80.81 75.549 - 86.07	0.0006
<i>Leucocitos &lt;4 (3 puntos), plaquetas &lt;180 (2 puntos), exantema, prueba de torniquete positiva, sin rinorrea y artralgias.</i>	80.95 75.65 - 86.245	0.0002
<i>Leucocitos &lt;4 (3 puntos), plaquetas &lt;180 (2 puntos), exantema, prueba de torniquete positiva, sin rinorrea y ausencia de diarrea.</i>	80.8 75.53 - 86.06	0.0008
<i>Leucocitos &lt;4 (3 puntos), plaquetas &lt;180 (2 puntos), exantema, prueba de torniquete positiva, sin rinorrea, artralgias y ausencia de diarrea.</i>	81.04 75.76 - 86.33	0.0003

\* Este cuadro resume la evaluación de diversas combinaciones de las manifestaciones asociadas con dengue detectadas en las primeras 96 horas de enfermedad.

† Resultado de la comparación con la definición de la curva ROC de los criterios de la OMS.

‡ La descripción de la OMS incluye las siguientes manifestaciones: cefalea, dolor retro-ocular, mialgias, artralgias, exantema, manifestaciones hemorrágicas y leucopenia.

§ Plaquetas <180: recuento de plaquetas inferior a 180.000/μL; leucocitos <4: recuento de leucocitos inferior a 4000//μL.

## 5. PATOGÉNESIS

Aunque la mayoría de los pacientes infectados con DENV presentan cuadros clínicos autorresolutivos, se pueden presentar formas graves que progresen a complicaciones que incluyen signos y síntomas neurológicos.

La patogénesis de la dos formas clínicas, dengue y dengue grave, aún no es clara y muchos aspectos se desconocen, pero probablemente múltiples factores están involucrados en su desarrollo, entre ellos la edad del individuo afectado, la respuesta inmunológica del hospedero, el background genético y la propia virulencia del DENV<sup>(10,32,74)</sup>.

Las teorías de patogénesis de la infección por DENV, han sido postuladas como resultado de los estudios realizados en los países donde la enfermedad se manifiesta epidémicamente. A continuación se describen las principales tesis que soportan la patogenia del dengue, en el desarrollo de casos graves:

### 1. Tropicismo del DENV

El tropismo del DENV y las células blanco de la infección *in vivo*: monocitos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos CD4+ y CD8+ e *in vitro*: células endoteliales, hepáticas, fibroblásticas y neuronales, juegan un rol decisivo en el desarrollo de la infección. Las investigaciones han demostrado que tres sistemas diferentes determinan dicho tropismo<sup>(10,32,74)</sup>:

- a. **Células del sistema inmunológico:** Una vez el individuo es picado por el vector, las células infectadas (células inmaduras de Langerhans y células dendríticas epidermales), migran desde el sitio de la infección hacia los ganglios linfáticos. Allí monocitos y macrófagos son blanco de la infección. Entonces el DENV realiza la primera viremia e infecta células dendríticas (CD) mieloides, monocitos, macrófagos hepáticos y del bazo.

Cuando se presentan infecciones secundarias, por un serotipo diferente al de la primera infección (serotipos heterólogos), se forman complejos de inmunoglobulina G (IgG) con el nuevo serotipo. Las células mononucleares fagocitan dichos inmunocomplejos y se infectan, lo que conduce a la muerte celular de la mayoría de ellas.

Sin embargo, las CD cercanas se estimulan e inician la producción de mediadores de la inflamación<sup>(10,32)</sup>.

Esa producción de mediadores de la inflamación y la de quimoquinas involucradas, pueden ser determinadas por el número de células infectadas y por la severidad de la viremia<sup>(10,13,32)</sup>.

- b. Patología Hepática:** El hígado está frecuentemente involucrado en infecciones por DENV. Diversos hallazgos investigativos han identificado DENV en hepatocitos y en células de Kupffer, sin embargo en dichos casos no se ha evidenciado una importante inflamación hepática<sup>(10,29)</sup>. Todo esto sugeriría que el DENV es capaz de producir necrosis o apoptosis de manera directa y sin la intervención de mediadores<sup>(34)</sup>.
- c. Células endoteliales (CE):** La disfunción vascular juega un papel fundamental en la patogénesis del dengue grave. Durante estas formas de dengue se ha demostrado apoptosis de CE, en la microvasculatura de los tejidos abdominales y pulmonares. Dado que no se cuenta con modelos animales que repliquen idénticamente la forma grave de la enfermedad, la experimentación se ha llevado a cabo por estudios *in vitro* con células HMEC-1, que son obtenidas de microvasculatura de la piel humana y que conservan sus propiedades endoteliales durante las pruebas de laboratorio. Así se ha demostrado la replicación de los 4 serotipos de DENV en CE<sup>(10)</sup>.

Adicionalmente los anticuerpos anti-NS1 del DENV, se unen a las CE hepáticas y pulmonares favoreciendo la disfunción vascular<sup>(10)</sup>.

## 2. Virulencia del DENV

Las diferencias en la virulencia del dengue se han estudiado desde hace 4 décadas. Rosen y Gubler notaron que algunos brotes de la enfermedad, presentaban numerosos cuadros clínicos de dengue grave mientras que otros tenían pocos o carecían de ellos. A través de secuenciación de ADN y árboles filogenéticos evidenciaron diferentes genotipos del dengue. Dichos genotipos varían notablemente en cuanto a patogenicidad y virulencia<sup>(10,21)</sup>.



Al determinar cuál ha sido el genotipo involucrado, en las diferentes epidemias a lo largo del mundo y cuál ha sido el número de casos de dengue grave reportado, se han podido identificar los genotipos más virulentos para el ser humano. Estudios recientes están ampliando la información acerca de la posibilidad que tienen los genotipos menos virulentos, de evolucionar hacia formas más virulentas<sup>(10)</sup>.

Las investigaciones han sugerido que las diferencias genéticas entre los cuatro serotipos de DENV pueden asociarse con atenuación, virulencia y/o potenciación epidémica de la enfermedad<sup>(26)</sup>.

La variabilidad genética de los diferentes serotipos del DENV, se ha estudiado mediante múltiples técnicas desde hace más de 3 décadas, con el fin de determinar si existe correlación entre los genotipos del DENV y las formas graves de la enfermedad<sup>(26,55,70)</sup>.

Aunque la mayoría de los estudios realizados se han limitado a análisis clínicos y epidemiológicos, recientemente se han desarrollado métodos para comparar los diferentes genotipos del DENV y develar cuáles de ellos tienen potencial para desarrollar dengue grave. De esa manera, al conocer la composición del ARN de las poblaciones virales, será posible relacionar cada genotipo con la patogénesis<sup>(26)</sup>.

### **3. Factores genéticos del Hospedero**

La edad, el género, el estado inmunológico y los antecedentes genéticos del hospedero, son factores que pueden determinar la patogénesis de las formas graves de dengue<sup>(27)</sup>.

Loke *et al.* en 2001, realizaron la publicación de una tipificación de pacientes infectados con DENV en Vietnam. Notaron una importante relación entre el polimorfismo del complejo mayor de histocompatibilidad (particularmente del gen HLA-A), con la susceptibilidad de padecer formas graves de dengue. Ciertos alelos de HLA Clase I (como HLA-A\*24, HLA-A\*53, HLA-A\*203 y HLA-B\*51) y otros alelos de HLA Clase II, el polimorfismo en los genes que codifican receptores para Fc- $\gamma$ , para receptores de vitamina D y para TNF- $\alpha$ , han demostrado un papel importante en el desarrollo de dichas complicaciones<sup>(10,27,29)</sup>.

Todo esto sugiere que la combinación de los factores genéticos del hospedero, incrementa el riesgo de desarrollar formas graves de dengue<sup>(10,29)</sup>.

#### **4. Activación del Complemento**

El sistema de complemento es fundamental en la respuesta inmune humoral innata, ya que se constituye en una primera línea de defensa contra la infección por DENV<sup>(60)</sup>. Durante la infección por DENV, los anticuerpos, especialmente aquellos que están dirigidos contra NS1, reconocen antígenos expresados en la superficie del endotelio. Se activa así el sistema de complemento por la vía clásica y por vías alternativas, induciendo apoptosis de células endoteliales y alterando la permeabilidad vascular<sup>(17,30,75)</sup>.

En los pacientes con dengue grave se ha demostrado la presencia de títulos altos de anticuerpos antiplaquetarios. La actividad del complemento en conjunto con los anticuerpos antiplaquetarios, inducen la lisis de plaquetas que podría explicar la trombocitopenia en los casos de dengue grave<sup>(30)</sup>.

Se han detectado niveles plasmáticos elevados de los productos del complemento C3a y C5a, durante el período de defervescencia del dengue, asociados a hipocomplementemia severa en pacientes graves<sup>(10,17)</sup>.

Durante la activación del complemento, se produce el complejo de ataque a membrana C5b-C9 (MAC), que induce una cascada enzimática y estimula la producción de citoquinas proinflamatorias, que favorecerán la lisis celular protegiendo al hospedero de la infección<sup>(1)</sup>.

#### **5. Autoinmunidad transitoria**

Algunos anticuerpos serotipo-específicos contra NS1, tienen reactividad cruzada con moléculas de las CE y desencadenan la producción de óxido nítrico, lo que conduce a las células a apoptosis<sup>(51)</sup>. A su vez otros anticuerpos anti-DENV reconocen plaquetas, causando trombocitopenia y hemorragias<sup>(10)</sup> y otros reaccionan contra plasminógeno e integrinas<sup>(21)</sup>.

Dichos anticuerpos anti-NS1 pueden estimular la expresión de la molécula intracelular de adhesión 1 (ICAM-1)<sup>(10)</sup>.

## **6. Potenciación mediada por anticuerpos (ADE)**

Esta es una de las teorías más aceptada y polémica. Esta se presenta cuando los anticuerpos producidos contra el serotipo específico de DENV, que causó la infección primaria, reconocen y forman complejos con un serotipo heterólogo causante de la infección secundaria. Dichos complejos se unen a los macrófagos y los monocitos, estimulando su activación a través de los receptores FC- $\gamma$ , lo que favorece y potencia la penetración viral, incrementando el número de células infectadas y liberando citocinas, aumentando la replicación viral debido al incremento de mediadores que favorecen la permeabilidad vascular, facilitando la extravasación, la retención hídrica, las petequias y las hemorragias<sup>(10,74)</sup>. Esta entrada del virus facilitada por dicho proceso, se conoce como potenciación mediada por anticuerpos (ADE)<sup>(10,58)</sup>. Todo esto sucede porque la absorción de los complejos virus-anticuerpo, por parte de la células del hospedero, es más eficiente que la entrada del virus solo, a través de los receptores expresados por las células de ese hospedero<sup>(58)</sup>.

La ADE durante la infección por DENV puede ser mediada por anticuerpos específicos contra la proteína E o contra la proteína pre-M<sup>(31)</sup>. Esto implica que en el caso de infecciones subsecuentes con diferentes serotipos de DENV, los anticuerpos podrían exacerbar la enfermedad<sup>(10)</sup>.

La presencia de diferentes serotipos de DENV en una misma comunidad, incrementa la posibilidad de que un individuo sufra múltiples episodios de la enfermedad, causados por serotipos heterólogos.

Diferentes estudios han analizado el rol que desempeña la infección secundaria, en el desarrollo de formas graves de dengue. Tras presentar infecciones por un serotipo determinado de DENV, se desarrollan anticuerpos neutralizantes específicos contra ese serotipo<sup>(20)</sup>. Esto desencadena un mecanismo denominado "reforzamiento inmunológico" (immune enhancement)<sup>(59)</sup>.

Aunque no todas las infecciones secuenciales desencadenan dengue grave, pues múltiples factores pueden influir en ello: presencia de

enfermedades crónicas, la etnia, la edad de los individuos (mayor riesgo en niños), factores genéticos del individuo y aspectos virales propios del DENV, se ha demostrado que los pacientes que han desarrollado anticuerpos neutralizantes específicos, tienen un riesgo más alto de presentar formas graves de la enfermedad dependiendo de la secuencia en la que se produzcan las infecciones, lo que soporta el papel de las infecciones secuenciales, como uno de los factores más importantes en la génesis de dengue grave<sup>(17,20,21,23)</sup>.

## 7. Respuesta cruzada de las células T

Los linfocitos T CD4+ y los CD8+ son estimulados y activados por citocinas como el Factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) e Interferón tipo I y tipo II. De esa manera empiezan a secretar citocinas con propiedades vasoactivas y procoagulantes como interleucinas, TNF $\alpha$ , factor activador de plaquetas y uroquinas, que desempeñan un papel proinflamatorio o antiinflamatorio<sup>(51,52,75)</sup>.

Tras la infección por DENV se producen linfocitos T de memoria serotipo-específicos y serotipo-cruzados. Al parecer, durante las infecciones secundarias se produce una activación masiva de las células T, generando el aumento de la permeabilidad vascular y la extravasación plasmática, secundarias a la producción de citocinas y mediadores de la lisis celular<sup>(21,52)</sup>.

Se ha determinado que en la fase aguda de infecciones secundarias causadas por serotipos heterólogos, existen clones de memoria de linfocitos T CD4+ y CD8+, que pueden desencadenar fenómenos inmunopatogénicos a través de dos mecanismos diferentes<sup>(10,52)</sup>:

**a. Citotoxicidad.** Puede darse con la liberación de perforinas y granzimas de células citotóxicas sobre las células del hospedero o mediante interacción del ligando FAS (FAS-L) sobre la célula T. Esto activa la lisis de las células infectadas y de las células vecinas no infectadas, que también expresan la molécula FAS<sup>(52)</sup>.

**b. Liberación de Citoquinas.** La liberación de citoquinas (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-10, IL-12 e IL-13) por parte de los linfocitos CD4+, puede jugar un rol directo en la inmunopatogénesis del dengue<sup>(10,17,51)</sup>. La

inmensa variabilidad en los signos y síntomas, expuestos por los individuos afectados por un serotipo heterólogo durante una enfermedad secundaria, se podría deber a que una pequeña población de linfocitos T CD4, tienen reactividad cruzada con los múltiples receptores de células T específicos, induciendo altos niveles de citoquinas, que con sus efectos proinflamatorios en las CE, incrementan la permeabilidad vascular<sup>(10,17)</sup>.

### **8. Modulación de la respuesta del interferón**

Los linfocitos T CD4+ infectados por DENV producen Interferon (IFN) de tipo I ( $\alpha$  y  $\beta$ ), que inhibe la infección de los monocitos<sup>(30,74)</sup>.

Mediante el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), se inicia la presentación de antígenos, lo que induce a los linfocitos natural killer (NK), a atacar células infectadas con DENV y a liberar IFN de tipo II ( $\gamma$ ), que actúa sobre las células infectadas y las no infectadas, estimulando la vía de señalización JAK- STAT, lo que finalmente activa genes específicos, para establecer un estado antiviral para el hospedero, que controla la infección o induce la apoptosis de las células infectadas<sup>(10,74)</sup>.

### **9. Factores solubles**

Se ha demostrado que los pacientes con dengue grave tienen altos niveles de TNF $\alpha$ , IL-6, IL-13 e IL-18. Estas citocinas han sido involucradas en el aumento de la permeabilidad vascular<sup>(30,51)</sup>.

La IL-6 producida principalmente en los mastocitos y en las células endoteliales, es un pirógeno endógeno que incrementa la permeabilidad vascular<sup>(30)</sup>.

Las células endoteliales también producen grandes cantidades de IL-8, que tiene actividad quimiotáctica y proinflamatoria y que ha sido asociada con formas graves de la enfermedad<sup>(17,30)</sup>. El sistema de complemento, la cascada de la coagulación y los sistemas fibrinolíticos, pueden ser activados por las proteinasas como la elastasa, liberadas por los neutrófilos activados durante la infección por DENV<sup>(30)</sup>. Los linfocitos CD4+ y los CD8+ secretan citoquinas de tipo Th1 y Th2 (*T helper lymphocytes*).

En pacientes con dengue sin signos de alarma se han detectado citocinas de tipo Th1 como IFN- $\gamma$  e interleucina 2 (IL-2). En aquellos que desarrollan una forma grave de la enfermedad se detectan citocinas de tipo Th2 tales como IL-4, IL-6, IL-8 e IL-10<sup>(74)</sup>.

## **PRESENTACION DE MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DURANTE EL DENGUE**

Entre los distintos síndromes identificados en los casos de dengue Grave, están las llamadas “manifestaciones inusuales”, frecuentemente asociadas con mal pronóstico y cada vez más evidentes a nivel clínico. Entre ellas está el compromiso del Sistema Nervioso Central (SNC), que inicialmente recibió poca atención<sup>(67)</sup>, pero ha sido reconocido desde hace más de un siglo<sup>(5)</sup> y ha sido reportado en pacientes de países donde la enfermedad es endémica.

La capacidad del dengue para infectar el SNC, ha sido demostrada a través de la detección de ARN viral en el tejido cerebral y en el líquido cefalorraquídeo (LCR), a través del aislamiento del virus en LCR y de la demostración de síntesis intratecal de anticuerpos dengue-específicos<sup>(3)</sup>.

En numerosos casos de dengue grave, las manifestaciones neurológicas incluyen encefalitis, encefalomielitis, convulsiones, mielitis transversa, polineuropatía, parálisis flácida, síndrome de Guillain-Barré, pérdida de memoria a corto plazo, accidente cerebrovascular, herniación de amígdalas cerebelosas y desórdenes comportamentales<sup>(5,12,36,38,65,66,68)</sup>.

La fisiopatología de las complicaciones neurológicas de dengue, puede ser explicada por los siguientes fenómenos aislados o asociados: encefalopatía portosistémica, anoxia cerebral, hemorragia microcapilar, liberación de productos tóxicos<sup>(6)</sup>, edema, congestión vascular e infiltración linfocítica perivascular<sup>(63)</sup>.

En el curso de las investigaciones de la etiopatogenia de las manifestaciones neurológicas del dengue, hubo dos momentos. En el primero se admitió que los anticuerpos antidengue, serían los directos responsables del compromiso neurológico en los individuos afectados y que la encefalopatía era resultado de la fuga plasmática hacia espacios serosos, hemorragia, shock y desórdenes metabólicos<sup>(6,57,78)</sup>. En un segundo momento, una vez se constató la presencia de antígenos virales en el LCR o de ARN viral<sup>(63)</sup>, se trató de identificar el mecanismo mediante el cual, el virus alcanzaba las estructuras del sistema nervioso, generando encefalitis y sugiriendo que el DENV tenía propiedades neurovirulentas<sup>(6,78)</sup>.

A pesar del hecho de que se sabe poco acerca de los mecanismos que favorecen la infección del SNC por parte del DENV<sup>(9,25,31)</sup>, se ha postulado que la edad de los

individuos, los antecedentes genéticos y el estado inmunológico, junto con los serotipos y genotipos virales, podrían explicar la habilidad del virus para infectar el SNC y la aparición de manifestaciones neurológicas, como resultado de esta infección viral<sup>(77)</sup>.

Hoy en día se reconoce que las manifestaciones neurológicas durante infecciones por DENV, pueden ocurrir en cualquier caso de dengue y como resultado de cualquier serotipo<sup>(36)</sup>. Las manifestaciones neurológicas causadas por los flavivirus, dependen del sitio afectado en el SNC: las meninges (causan meningitis), el parénquima cerebral (encefalitis) o la médula espinal (mielitis)<sup>(65)</sup>.

El incremento en los casos de dengue con manifestaciones atípicas como estas, sugiere cambios en el perfil de la enfermedad, que podrían deberse a cambios del tropismo del DENV, a la interacción entre el genoma o las proteínas virales con las células receptoras del hospedero, lo que muestra la necesidad de conocer más sobre el virus y los posibles mecanismos que está utilizando, para infectar diferentes tipos celulares o diferentes tejidos<sup>(46,75)</sup>.

## **NIVELES DE EVIDENCIA**

Diferentes reportes a nivel mundial han documentado aislamiento viral a partir de LCR o de tejido del SNC y determinación de anticuerpos antidengue a nivel intratecal, apoyando la tesis de que el DENV, es capaz de invadir el sistema nervioso.

La literatura cuenta con numerosas publicaciones de casos puntuales o revisiones de cuadros clínicos de pacientes, con manifestaciones de dengue no grave y tan solo desde hace cerca de tres décadas se ha realizado un seguimiento riguroso, de las manifestaciones neurológicas. A continuación se hace una recopilación de la evidencia científica que soporta lo enunciado.

La frecuencia con la que la infección por DENV se asocia a manifestaciones multisistémicas<sup>(60)</sup>, entre ellas las neurológicas aún no está bien definida, sin embargo numerosos equipos de investigación a nivel mundial, desde hace varias décadas están dedicados a estudiar y analizar, los hechos relevantes de dicha sintomatología causada por DENV en los países endémicos. Recientes estudios epidemiológicos han descrito incremento en las tasas de mortalidad de los pacientes, con manifestaciones atípicas y con compromiso del SNC<sup>(60,69)</sup>.



Uno de los primeros reportes clínicos de dengue, virológicamente confirmados y con manifestaciones del SNC, fue el realizado por Sumarmo *et al.* en Yakarta entre 1975 y 1978, en 148 pacientes con desenlace fatal. En dicho estudio el 70% de los pacientes desarrolló signos de encefalitis, síndrome convulsivo, tetraparesia y somnolencia<sup>(69)</sup>.

Durante la década de los 80, Gubler *et al.* describieron desórdenes neurológicos en pacientes con dengue provenientes de diferentes países asiáticos, las Américas, el Mediterráneo y África. En tres hospitales de la Universidad de Jakarta, a través de aislamiento viral y de los signos y síntomas clínicos, confirmaron cuarenta y un casos de dengue grave, con manifestaciones neurológicas compatibles con encefalopatía, entre noviembre 1975 y diciembre de 1977<sup>(24)</sup>.

Entre 1987 y 1998 Pancharoen y Thisyakorn estudiaron 1493 pacientes pediátricos diagnosticados con dengue a través de serología y reportaron manifestaciones neurológicas en 5.4% de ellos. Demostraron así que dichos síntomas son frecuentes en la infección por DENV en niños<sup>(50)</sup>.

Solomon *et al.* en 1995 condujeron en Vietnam, un estudio de infecciones neurológicas en niños y adultos con dengue. Realizaron aislamiento viral, PCR, determinación de anticuerpos en suero y en LCR. En 4.2% de los pacientes con infecciones del SNC, se evidenció presencia de DENV, mediante determinación de anticuerpos IgM en LCR y se concluyó tras comprobar mediante recuento celular que ninguna de las punciones lumbares fuese traumática, que la presencia del virus se debía probablemente a propiedades neurotrópicas y neurovirulentas del DENV<sup>(67)</sup>.

Un año después, en 1996 Lum *et al.* presentaron 6 casos pediátricos de encefalitis, confirmada por punción lumbar y cambios electroencefalográficos y demostraron mediante evidencia clara (aislamiento viral en LCR, detección por PCR e IgM positivas), que el DENV atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE), invadiendo directamente el sistema nervioso y causando encefalitis<sup>(28)</sup>.

Entre los años 1992 y 2004, Méndez *et al.* en el Hospital Universitario de Santander Colombia, mediante un estudio descriptivo de casos, analizaron un grupo de 913 pacientes pediátricos con diagnóstico de dengue hemorrágico (ahora dengue grave). 168 de ellos presentaron manifestaciones inusuales. Encontraron

que el 25% de esos pacientes correspondía a manifestaciones neurológicas (46 pacientes con encefalopatía y 3 con encefalitis)<sup>(36)</sup>.

Posteriormente, analizaron los datos del estudio y de forma retrospectiva los datos epidemiológicos de otros reportes, en los que también se describían manifestaciones inusuales, encontrando tasas de mortalidad más altas que las encontradas en otros casos de dengue<sup>(36)</sup>. Finalmente Méndez *et al.* concluyeron en ese momento, que era indispensable incluir las manifestaciones neurológicas del dengue, entre los criterios de gravedad de la enfermedad<sup>(36)</sup>.

Domingues *et al.* realizaron entre 2002 y 2003, un análisis descriptivo de los datos clínicos y paraclínicos de 101 pacientes ingresados al hospital Santa Casa de Misericordia, en el estado de Espírito Santo en Brasil. En 84.1% de los pacientes se confirmó el diagnóstico de dengue por IgM o incremento 4 veces en títulos de IgG. Reportaron 21.2% de pacientes con compromiso neurológico (alteración de la conciencia o del comportamiento, problemas en la coordinación, disimetrías, hemiparesias, síncope o meningitis). Ese trabajo no evidenció un incremento ostensible en la gravedad del pronóstico o en la aparición de manifestaciones neurológicas asociadas a infecciones secundarias. En ese estudio los hallazgos neurológicos no pudieron ser atribuidos a anomalías hematológicas, a hipotensión, a disfunción renal o a coagulopatías y por lo tanto se sugirió que dichos síntomas se debían *per se* a la infección por DENV<sup>(15)</sup>.

Patologías neurológicas específicas como el Síndrome de Guillain-Barré-Landry también han sido asociadas al DENV<sup>(62,83)</sup>. En la literatura médica entre 1966 y 2004, se describieron 3 casos de polineuropatía secundaria a infección por DENV y en 2004 Querino Santos *et al.*, reportaron el caso de un mujer adulta con diagnóstico confirmado de dengue, que 7 días después del inicio de la infección, presentó sintomatología sugestiva de polineuropatía desmielinizante (tetraparesia, diplejía facial y arreflexia generalizada). Los hallazgos electromiográficos y de neuroconducción fueron consistentes con el diagnóstico de Síndrome de Guillain-Barré<sup>(62)</sup>.

Brito Ferreira *et al.* en el 2005 presentaron una serie de 41 casos confirmados de dengue, a través de identificación de anticuerpos antidengue en suero y en LCR con manifestaciones de los sistemas nervioso central (SNC) y periférico (SNP). A diferencia de trabajos reportados en las dos décadas previas, Brito Ferreira describe casos de eventos cerebrovasculares hemorrágicos y encefalomiелitis diseminada<sup>(6)</sup>.

En 2006 Soares *et al.* reportaron retrospectivamente 13 casos de dengue con manifestaciones neurológicas, ocurridos en Rio de Janeiro en el verano de 2002. Todos los pacientes fueron seropositivos para IgM y en el 46% de ellos se detectaron anticuerpos en LCR. El 80% de los pacientes afectados mostró pleocitosis, hiperproteíorraquia y síntesis intratecal de anticuerpos, sugiriendo una alta relación entre IgM positiva y un proceso inflamatorio agudo en el LCR<sup>(64)</sup>.

La literatura científica reporta cada vez con más frecuencia, condiciones patológicas neurológicas asociadas a DENV, que no habían sido descritas previamente. El primer caso reportado de neuropatía del frénico, con consecuente parálisis diafragmática causada por dengue en un varón adulto, fue realizado por Chien *et al.* en 2008. El diagnóstico infeccioso fue confirmado por ARN para DENV, por PCR e IgM positiva y el diagnóstico neurológico fue confirmado por disminución en la amplitud en el examen de velocidades de neuroconducción<sup>(9)</sup>. A su vez, Yeo *et al.* reportaron por primera vez un caso clínico de compromiso hipocampal, manifestado con episodios sincopales y amnesia, en un individuo masculino de 25 años de edad. Los reportes de Resonancia Magnética Nuclear en este paciente, demostraron que la BHE estaba intacta, lo que postula que la encefalitis puede ocurrir como consecuencia de invasión directa del DENV al cerebro<sup>(83)</sup>.

Ayoub (2012) en un reporte de casos, ilustra una encefalopatía en una mujer malaya adulta con convulsiones recurrentes, en quien la IgM para DENV fue positiva y se descartaron sistemáticamente otras causas etiológicas. La paciente presentó edema cerebral difuso, encefalitis y alteraciones electroencefalográficas<sup>(5)</sup>.

En 2012 Araujo *et al.* publicaron los resultados de un estudio retrospectivo con 209 pacientes, tratados por meningitis/meningoencefalitis entre 2005 y 2008, en el Hospital de Enfermedades Infecciosas de San José en Brasil. En 8 de ellos (3.8%), se confirmó el diagnóstico de dengue. Las lesiones meníngeas, el daño neuronal encontrado y el aislamiento de DENV en LCR por PCR en tiempo real, ELISA para NS1, anticuerpos monoclonales IgM e inmunocromatografía rápida para IgG, proveen fuerte evidencia de que el DENV tiene propiedades neurovirulentas y que las altas tasas de mortalidad en estos pacientes, requieren un incremento en la vigilancia<sup>(2)</sup>.

Posteriormente realizaron otro estudio para determinar la frecuencia de infecciones del SNC causadas por DENV. Analizaron 150 muestras de pacientes

con desenlace fatal sospechosos de dengue. 84 de ellos fueron diagnosticados con dengue y en 41 muestras (48.8%), se detectó DENV mediante aislamiento viral, PCR de transcriptasa inversa, inmunohistoquímica y detección de NS1 e IgM, demostrando que la patología neurológica es una importante complicación en los casos de infección por DENV<sup>(3)</sup>.

Hoy en día el desarrollo tecnológico que permite los viajes, incrementa el riesgo de infección en pacientes naturales de zonas no endémicas, que viajan a zonas endémicas de dengue e importan la infección<sup>(41,57)</sup>. Nilsson et al. en 2004, reportaron un caso de encefalitis asociada a dengue, en un viajero sueco de 61 años de edad, que visitó Tailandia (zona endémica) y a quien se le confirmó serológicamente el diagnóstico de dengue al retornar a su país de origen. El paciente presentó cambios electroencefalográficos compatibles con encefalitis, constituyéndose en el primer caso descrito y confirmado en viajeros escandinavos<sup>(57)</sup>.

A través de modelos *in vitro* se ha logrado demostrar que el DENV se puede replicar en gran cantidad de células (monocitos/macrófagos, células dendríticas, células endoteliales, neuronas, hepatocitos, linfocitos T y linfocitos B)<sup>(33)</sup>.

En el 2012, Velandia y Castellanos en el Laboratorio de Virología de la Universidad el Bosque - Bogotá, desarrollaron un modelo animal de neuroinfección y neuropatogenia, obteniendo y caracterizando *in vivo e in vitro* una cepa de DENV-4, neuroadaptada en neuroblastoma humano. El virus interactuó con los proteoglicanos de la matriz extracelular infectando neuronas y células gliales y desencadenando la respuesta inmunológica de dicho tejido<sup>(74)</sup>.

Los hallazgos obtenidos en dicho trabajo sugieren que la infección y replicación virales fueron eficientes en tejido nervioso y que los signos de encefalitis se relacionan con altos títulos virales obtenidos en el tejido y con el daño severo que el virus causó en la permeabilidad vascular, incluyendo alteración en la permeabilidad de la BHE<sup>(40,74)</sup>.

La infección con esta cepa alteró la arquitectura cortical, hipocampal y cerebral media, induciendo infiltración leucocitaria (linfocitos y macrófagos) y dilatación vascular y capilar que causaron hemorragias parenquimatosas<sup>(40,74)</sup>.

Adicionalmente, Velandia y Castellanos evaluaron el papel que juega la edad de los animales en la neurosusceptibilidad al DENV y determinaron que el virus

neuroadaptado de 6° pasaje, causó encefalitis y parálisis en ratones recién nacidos, pero no en adultos, lo que sugiere que la inmadurez del tejido nervioso favorece las alteraciones e incrementa las tasas de mortalidad<sup>(40,42,46,74)</sup>, tal como lo demostraron Ogata *et al.* en 1991, cuando desarrollaron un modelo *in vivo* con Flavivirus y evidenciaron que la neurosusceptibilidad del tejido estaba relacionado con el grado de madurez neuronal y con la alteración de las moléculas de la superficie neuronal, que podían actuar como receptores virales<sup>(46)</sup>.

El DENV había sido catalogado como un virus no neurotrópico, sin embargo numerosos reportes recientes evidencian neurotropismo y neuroinvasión directa. El DENV debe ser considerado como agente etiológico, dentro del diagnóstico diferencial en los pacientes con fiebre y manifestaciones neurológicas, en las áreas endémicas.

Adicionalmente, de acuerdo a lo expuesto previamente, se concluye que la evidencia de ingreso y replicación viral del dengue en el Sistema Nervioso Central es alta y aunque las tasas de morbimortalidad varían de un estudio a otro, también son altas y por lo tanto el clínico debe buscar activamente manifestaciones neurológicas, cuando sospeche dengue como agente etiológico.

## HIPOTESIS

En las últimas décadas el diagnóstico de dengue se ha refinado gracias a las pruebas de laboratorio y a la educación continuada impartida, que llevan a los profesionales en el área de la salud, a buscar activamente a los pacientes afectados y a tener en cuenta al DENV, como agente causal de los cuadros clínicos de muchos pacientes.

Diversas teorías propuestas explican los mecanismos mediante los cuales el DENV migra y se replica dentro del Sistema Nervioso Central y explican detalladamente los procesos de neuroinvasión, de modificación / adaptación viral (tropismo), neurovirulencia y neurosusceptibilidad del hospedero.

Recientes trabajos en el campo de la investigación, han propuesto que la expresión de las citocinas durante la infección por DENV, facilita la entrada, diseminación y replicación del virus dentro del parénquima cerebral.

Así mismo, las CE activadas expresan moléculas de adhesión celular, que facilitan la migración de células inmunológicas infectadas, al interior del tejido nervioso. Adicionalmente se presentan modificaciones o cambios adaptativos virales, que favorecen un mayor tropismo del DENV hacia el Sistema Nervioso Central. Las investigaciones han demostrado que cada uno de los serotipos puede presentar un neurotropismo diferente, dependiendo del tipo de células para el cual el virus haya sido adaptado.

Se ha reportado en varias investigaciones, que el DENV *in vitro* e *in vivo* es capaz de invadir el sistema nervioso y se disemina dentro del parénquima, mediante mecanismos de transporte axonal.

Además existen factores de neurosusceptibilidad, como la edad, la madurez neurológica y fisiológica del tejido nervioso, el background genético, la especie y el estado inmunológico, que determinan la vulnerabilidad de los hospederos ante el DENV.

Finalmente, la neurovirulencia puede ser determinada por factores virales propios (serotipos y genotipos) y por factores del hospedero (sistemas neurológico e inmunológico). Existe evidencia científica de que genotipos más virulentos están

reemplazando a los genotipos previos, menos virulentos, lo que puede explicar el comportamiento actual del DENV.

## DISCUSION

El dengue es una infección endémica en la mayoría de países tropicales y subtropicales y es la arbovirosis más importante a nivel de la salud pública mundial.

Modernos métodos de biología molecular, han permitido identificar diferentes genotipos dentro de cada serotipo viral, demostrando así la inmensa variabilidad genética del DENV.

El dengue es una enfermedad transmitida por la picadura de la hembra infectada del *Ae. aegypti*, que ha picado previamente a un individuo enfermo.

El DENV ingresa a través de la piel tras la picadura e inicia el desarrollo de la enfermedad. Se activan entonces las respuestas inmunes humoral y celular, mediante la formación de anticuerpos y la activación de linfocitos CD4+ y linfocitos T CD8+.

La historia natural de la enfermedad tiene tres fases clínicas: La Fase Febril, la Fase de Defervescencia, que puede desencadenar casos de dengue o de dengue Grave y finalmente la Fase de Recuperación.

La mayoría de los pacientes con dengue siguen cursos clínicos benignos, aunque cada vez es más frecuente que algunos casos progresen hacia dengue Grave.

Los mecanismos que conducen a los pacientes hacia clínica grave no está develados y diversos factores la justifican: la respuesta inmunológica, el background genético de los individuos y las características propias del virus.

Los síntomas neurológicos durante la infección por DENV son muy numerosos y pueden incluir cefalea, mareo, insomnio, inquietud, irritabilidad, depresión, confusión, déficit cognitivo, debilidad muscular, temblores, rigidez nuchal, parálisis, lenguaje incoherente, coma y alteraciones motoras o sensitivas.

En 2009 la Organización Mundial de la Salud, modificó la nomenclatura oficial del dengue. Ahora se habla de dengue y dengue Grave, conocidas antes de esta clasificación como Fiebre de dengue y dengue Hemorrágico respectivamente.



Todos aquellos pacientes con sintomatología neurológica, son clasificados dentro del grupo de dengue Grave.

Reciente investigaciones han demostrado que Flavivirus como el JEV, el MVEV, el SLEV, el TBEV, el WNV e incluso el YFV son neurotrópicos. La investigación científica sugiere que el DENV infecta directa o indirectamente el tejido nervioso.

Diversos grupos de investigación a nivel mundial, trabajan a diario en los mecanismos moleculares, asociados a la presentación de manifestaciones neurológicas en las infecciones por DENV.

Toda la evidencia científica disponible a nivel mundial, resalta la importancia que tiene en la práctica cotidiana de los médicos, que trabajan en zonas endémicas, examinar signos y síntomas neurológicos en pacientes con dengue y a su vez incluir el dengue como diagnóstico diferencial, buscando virus e IgM no solo en suero, sino también en el LCR de todos los pacientes, que presenten manifestaciones neurológicas de cualquier índole.

## CONCLUSIONES

- La Atención Primaria de la Salud juega un papel fundamental en la vida humana, pues integra dos mundos: el de los Servicios de Salud y el de los Individuos, las Familias y las Comunidades. Los trabajos de investigación que se están desarrollando actualmente sobre el dengue, aportan interpretaciones que permiten una relación de interacción entre dichos mundos.
- Con el pasar de los años ha sido necesario adaptar constantemente las definiciones y parámetros de las enfermedades. El dengue es una enfermedad endémica e hiperendémica que ha modificado sus patrones, razón por la cual la OMS postuló una nueva clasificación dividiendo las manifestaciones clínicas en dos grupos: dengue Grave y dengue No Grave y a la vez subdivide el grupo de pacientes con dengue No Grave en dengue con signos de alarma y dengue sin signos de alarma.
- Las manifestaciones inusuales que se pueden presentar durante el dengue Grave, aumentan significativamente la morbimortalidad de los individuos afectados, razón por la cual es indispensable perfeccionar los métodos de diagnóstico precoz y tratamiento eficaz de esas formas graves.
- Las complejas interacciones entre el DENV y el tejido nervioso asociadas a los importantes cambios del tropismo del virus, pueden explicar las recientes modificaciones en la patogénesis del dengue grave. Por esa razón se reportan más frecuentemente alteraciones neurológicas asociadas a cefaleas, meningoencefalitis, encefalomielitis, mielitis transversa, polineuropatías, eventos cerebrovasculares y parálisis flácida.
- Existe numerosa evidencia científica que apoya la tesis de que la encefalopatía durante la infección por DENV, no se debe exclusivamente a la fuga plasmática, sino a la invasión directa del DENV al sistema nervioso.
- En la literatura científica no hay evidencia de que las manifestaciones neurológicas del dengue se asocien predominantemente a un serotipo determinado.

- Aunque en muchos pacientes se detectan alteraciones metabólicas, que podrían ser responsables del compromiso neurológico, en muchos de ellos no hay evidencia de daño metabólico, lo que refuerza la tesis de que el DENV tiene propiedades neurovirulentas *per se*.
- Los modelos de infección con DENV mejoran nuestro conocimiento científico acerca de la patogenia del virus, sin embargo es necesario intensificar la vigilancia de la enfermedad y continuar investigando activamente, sobre la patogénesis de estas manifestaciones neurológicas y los mecanismos mediante los cuales el DENV ingresa al sistema nervioso.
- Es claro que el costo de la enfermedad y sus complicaciones es alto y es indispensable mejorar las medidas de prevención y continuar investigando acerca del desarrollo de vacunas efectivas.

## **CONFLICTO DE INTERESES**

Declaro que no existe conflicto de intereses en este manuscrito.

## REFERENCIAS

- (1)** Akinsemolu A. Complement System: Complement Proteins. Course: Immunology & Immunochemistry (MBIO 812). Department of Biosciences & Biotechnology, Babcock University, Ilishan-Remo, Nigeria. Available at: <http://es.scribd.com/doc/86340930/Complement-System>.
- (2)** Araújo F, Nogueira R, de Sousa M, Perdigão A, Cavalcanti L, Brilhante R, et al. Dengue in Patients with Central Nervous System Manifestations, Brazil. *Emerging Infectious Diseases* 2012;18:677-9.
- (3)** Araujo FMC, Araujo MS, Nogueira RMR, Brilhante RSN, Oliveira DN. Central nervous system involvement in dengue. A study in fatal cases from a dengue endemic area. *Neurology*, 2012;78:736-42.
- (4)** Avirutnan P, Malasit P, Seliger B, Bhakdi S, Husmann M. Dengue virus infection of human endothelial cells leads to chemokine production, complement activation, and apoptosis. *Journal of Immunology* 1998;161:6338-46.
- (5)** Ayoub S. Dengue Encephalitis. *Education in Medicine Journal* 2012;2:1-4.
- (6)** Brito ML, Cavalcanti CG, Coelho CA, Mesquita SD. Manifestações Neurológicas de Dengue, Estudo de 41 casos. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2005;63:488-93.
- (7)** Cardier J, Mariño E, Romano E, Taylor P, Liprandi F, Bosch N, et al. Proinflammatory factors present in sera from patients with acute dengue infection induce activation and apoptosis of human microvascular endothelial cells: possible role of TNF-alpha in endothelial cell damage in dengue. *Cytokine* 2005;30:359-65.
- (8)** Carroll E, Russell P, Clifton R. *Parasitología Clínica*. Barcelona, España: Salvat Editores S.A.;1974.
- (9)** Chien J, Ong A, Low SY. An unusual complication of dengue infection. *Singapore Medicine Journal* 2008;49:e340-2.
- (10)** Corrales-Aguilar E, Hun-Opfer L. Nuevas perspectivas sobre la patogénesis del dengue. *Acta Médica Costarricense* 2012;54:75-85.
- (11)** Diaz F, Martínez R, Villar L. Criterios clínicos para diagnosticar el dengue en los primeros días de enfermedad. *Biomédica* 2006;26:22-30.

- (12)** 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;267:36-40.
- (13)** Durbin A, Vargas M, Wanionek K, Hammond S, Gordon A, Rocha C, et al. Phenotyping of peripheral blood mononuclear cells during acute dengue illness demonstrates infection and increased activation of monocytes in severe cases compared to classic dengue fever. *Virology* 2008;376:429-35.
- (14)** Fabre A, Couvelard A, Degott C. Dengue virus induced hepatitis with chronic calcific changes. *International Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2001;49:864-5.
- (15)** García-Rivera E, Vorndam V, Rigau-Pérez J. Use of an Enhanced Surveillance System for Encephalitis and Aseptic Meningitis for the Detection of Neurological Manifestations of Dengue in Puerto Rico, 2003. *Puerto Rico Health Sciences Journal* June 2009;28:114-20.
- (16)** Gubler J, Clarck C. Dengue/dengue haemorrhagic fever: The emergence of a global health problem. *Emerging Infectious Diseases Journal* 1995;1:55-7.
- (17)** Guzmán M. Dengue: where are we today? *Malaysian Journal of Medical Sciences* 2009;16:4-11.
- (18)** Guzmán M. Deciphering Dengue: The Cuban Experience. *Science* 2005;309:1495-97.
- (19)** Guzmán M, Kouri G. Dengue and dengue haemorrhagic fever in the Americas. Lessons and challenges. *Journal of Clinical Virology* 2003;27:1-13.
- (20)** Guzmán M, Kouri G, Bravo J, Soler M, Martinez E. Sequential Infection as risk factor for Dengue Hemorrhagic fever/Dengue Shock Syndrome (DHF/DSS) during the 1981 Dengue Hemorrhagic Cuban Epidemic. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 1991;86:367.
- (21)** Halstead S. Controversies in dengue pathogenesis. *Paediatrics and International Child Health* 2012;32:5-9.
- (22)** Halstead S. Etiologies of the experimental dengues of Siler and Simmons. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1974;23:974-82.
- (23)** Halstead S. Observations related to Pathogenesis of Dengue Hemorrhagic Fever. *Yale Journal of Biology and Medicine* 1970;42:350-62.

- (24)** Kho L, Wulur H, Jahja E, Gubler D, Sumarmo S. Dengue hemorrhagic fever accompanied by encephalopathy in Jakarta. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 1981;12:83-6.
- (25)** Kumar R, Tripathi S, Tambe JJ, Arora V, Srivastava A, Nag VL. Dengue encephalopathy in children in Northern India: clinical features and comparison with non dengue. *Journal of the Neurological Sciences*, 2008;269:41-8.
- (26)** Leitmeyer K, Vaughn D, Watts D, Salas R, Villalobos I, Ramos C, et al. Dengue Virus Structural differences that correlate with Pathogenesis. *Journal of Virology* 1999:4738-47.
- (27)** Loke H, Bethell D, Phuong C. Strong HLA class I restricted responses in dengue haemorrhagic fever: a double edged sword? *Journal of Infectious Diseases* 2001;184:1369-73.
- (28)** Lum L, Lam S, Choy Y, George R, Harun F. Dengue encephalitis: a true entity? *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1996;54:256-9.
- (29)** Malavige GN. Pathogenesis of severe dengue infection. *The Ceylon Medical Journal* 2012;57:97-100.
- (30)** Malavige GN, Fernando S, Fernando DJ, Seneviratne SL. Dengue viral infections. *Postgraduate Medical Journal* 2004;80:588-601.
- (31)** Malavige GN, Ranatunga PK, Jayaratne SD, Wijesiriwardana B, Seneviratne SL, Karunatilaka DH. Dengue viral infections as a cause of encephalopathy *Indian Journal of Medical Microbiology* 2007;143-5.
- (32)** Martina B, Koraka P, Osterhaus A. Dengue Virus Pathogenesis: an Integrated View *Clinical Microbiology Reviews* 2009;22:564-81.
- (33)** Martinez-Gutierrez M, Castellanos JE. Dengue hemorrágico, ¿Una aberración inmunológica? *Revista de la Facultad de Medicina* Diciembre de 2006;11:10-9.
- (34)** Matheus RC, Sprinz E, Rosset I, Goldani L, Teixeira MG. Dengue and primary care: a tale of two cities. *Bulletin of the World Health Organization*. 2010.
- (35)** Mendes P, Vanni T, Medlock J, Paltiel A, Galvani A. Dengue vector control strategies in an urban setting: an economic modelling assessment. Published Online May 3, 2011.
- (36)** Méndez A, González G. Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niño. *Biomédica* 2006;26:61-70.

- (37)** Ministerio de Salud y Protección Social, República de Colombia – Instituto Nacional de Salud. Circular Conjunta Externa No. 000008. Febrero 15, 2012.
- (38)** Misra UK, Kalita J, Syam UK, Dhole TN. Neurological manifestations of dengue virus infection. *Journal of the Neurological Sciences* 2006;244:117-22.
- (39)** Narvaez F, Gutierrez G, Pérez M, Elizondo D, Nuñez A, Balmaseda A, et al. Evaluation of the traditional and revised WHO classifications of dengue disease severity. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2011;5:1-8.
- (40)** National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Biodefense and Emerging Infectious Diseases. Available at: <http://www.niaid.nih.gov/topics/biodefenserelated/biodefense/pages/cata.aspx>.
- (41)** Nilsson J, Vene S, Lars M. Dengue encephalitis in a Swedish traveller returning from Thailand.. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2005;37:776-8.
- (42)** Nimmannitya S. Dengue fever/dengue haemorrhagic fever: case management. *Tropical Medicine* 1995;36:249-56.
- (43)** Nimmannitya S, Thisyakorn U, Hemsrichart V. Dengue haemorrhagic fever with unusual manifestations.. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 1987;18:398-406.
- (44)** Noisakran S, Chokephaibulkit K, Songprakhon P, Onlamoon N, Hsiao H, Villinger F, et al. A Re-evaluation of the Mechanisms Leading to Dengue Hemorrhagic Fever. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2009;1171:E24-E35.
- (45)** Noisakran S, Chuen G. Alternate Hypothesis on the Pathogenesis of Dengue Hemorrhagic Fever (DHF)/Dengue Shock Syndrome (DSS) in Dengue Virus Infection. *Experimental Biology and Medicine* 2008;233:401-8.
- (46)** Ogata A, Nagashima K, Hall W, Ichikawa M, Kimura-Kuroda J, Yasui K. Japanese Encephalitis Virus Neurotropism is dependent on the degree of neuronal maturity. *Journal of Virology* 1991;65:880-6.
- (47)** Organización Panamericana de la Salud. Glosario online. 2005; Available at: [http://www.paho.org/english/ad/fch/im/isis/epi\\_mod/spanish/glossary/home.asp](http://www.paho.org/english/ad/fch/im/isis/epi_mod/spanish/glossary/home.asp).
- (48)** Padilla J, Rojas D, Sáenz-Gómez R. Dengue en Colombia, epidemiología de la reemergencia a la hiperendemia. Ministerio de Salud y Protección Social (1a. edición) 2012



- (49)** Palma-da Cunha-Matta A, Soares-Moreno SA, Cardoso-de Almeida A. Complicaciones neurológicas de la infección por el virus del dengue. *Revista de Neurología* 2004;39:233-7.
- (50)** Pancharoen C, Thisyakorn U. Neurological manifestations in Dengue patients. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 2001;32:341-5.
- (51)** Pérez A, García G, Sierra B, Álvarez M, Vázquez S, Cabrera M, et al. Producción ex vivo de TNF $\alpha$  y óxido nítrico por células sanguíneas en presencia de virus dengue. *Revista Cubana de Medicina Tropical* 2008;60:31-6.
- (52)** Picaguá E, Rovira C, Giménez V, Guillén I, Carpinelli M, Ferreira L. Niveles séricos de factor de necrosis tumoral- $\alpha$  e interferón- $\gamma$  en pacientes con dengue febril. *Revista Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud* 2010;6:20-6.
- (53)** Porta M. *A Dictionary of Epidemiology*: Oxford University Press; 2008.
- (54)** Puccioni-Sohler M, Soares CN, Papaiz-Alvarenga R, Castro MJC, Faria LC, Peralta JM. Neurologic dengue manifestations associated with intrathecal specific immune response. *Neurology* 2009;73:1413-7.
- (55)** Repik P, Dalrymple J, Brandt W, McCown J, Russell P. RNA fingerprinting as a method for distinguishing dengue 1 virus strains. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1983;32:577-89.
- (56)** Rigau-Perez J. Severe dengue: the need for new case definitions. *Lancet Infect Dis* 2006;6:297-302.
- (57)** Rigau-Pérez J, Clark G, Gubler D, Reiter P, Sanders E, Vorndam V. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *The Lancet* 1998;352:971-7.
- (58)** Rothman A. Immunity to dengue virus: a tale of original antigenic sin and tropical cytokine storms. *Nature Reviews - Immunology* 2011;11:532-43.
- (59)** Sáez-Llorens X. Persistente presencia de dengue en el trópico. *Anales de Pediatría* 2006;64:515-6.
- (60)** Salgado D, Panqueba C, Vega M, Garzón M, Castro D, Rodríguez J. Mortalidad por dengue hemorrágico en niños en Colombia: más allá del choque. *Asociación Colombiana de Infectología* 2008;12:247-53.

- (61)** Salgado D, Zabaleta T, Hatch S, Vega M, Rodríguez J. Use of Pentoxifylline in Treatment of Children with Dengue Hemorrhagic Fever. *Pediatric Infectious Disease Journal* Publish Ahead of Print 2012;1-12.
- (62)** Santos N, Azoubel A, Lopes A, Costa G, Bacellar A. Guillain-Barré Syndrome in the course of dengue. Case report. *Arquives of Neuro-Psiquiatria* 2004;62:144-6.
- (63)** Sips G, Wilschut J, Smit J. Neuroinvasive flavivirus infections. *Reviews in Medical Virology* 2012;22:69-87.
- (64)** Soares CN, Faria LC, Peralta JM, de Freitas MRG, Puccioni-Sohler M. Dengue infection: neurological manifestations and cerebrospinal fluid (CSF) analysis. *Journal of the Neurological Sciences* 2006;249:19-24.
- (65)** Solomon T. Flavivirus Encephalitis. *The New England Journal of Medicine* 2004;351:370-7.
- (66)** Solomon T. Exotic and emerging viral encephalitides. *Current Opinion in Neurology* 2003;16:411-8.
- (67)** Solomon T, Dung N, Vaughn D, Kneen R, Thu-Thao L, Raengsakulrach B. Neurological manifestations of dengue infection. *The Lancet* March 25, 2000;355:1053-9.
- (68)** Stephen M, Pandian JD. Stroke in Patients with Dengue. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases* May 2010;19:253-6.
- (69)** Sumarmo S, Wulur H, Jahja E. Clinical observations on virologically confirmed fatal dengue infections in Jakarta, Indonesia. *Bulletin World Health Organization*. 1983;61:693-700.
- (70)** Trent D, Grant J, Rosen L, Monath T. Genetic variation among dengue 2 viruses of different geographic origin. *Virology* 1983;128:271-84.
- (71)** Universidad El Bosque. Cátedras Programa Especialización Salud Familiar y Comunitaria 2012.
- (72)** Universidad El Bosque. XVIII Congreso Institucional de Investigaciones - III Encuentro de Semilleros de Investigación. 18-20 de Septiembre de 2012.
- (73)** Van der Most R, Murali-Krishna K, Ahmed R. Prolonged presence of effector-memory CD8 T cells in the central nervous system after dengue virus encephalitis. *International Immunology* ;15:119-25.

- (74)** Velandia M. Desarrollo de un modelo experimental para evaluar la neuro e inmunopatogenia por virus dengue. Trabajo de Tesis Doctorado en Química - Bioquímica. Universidad Nacional de Colombia 2012.
- (75)** Velandia M, Castellanos JE. Virus del dengue: estructura y ciclo viral. *Infectio* 2011 Mar [cited 2012 June 04];15:33-43.
- (76)** Velandia M, Acosta O, Castellanos JE. In vivo infection by a neuroinvasive neurovirulent dengue virus. *Journal of Neurovirology* 24 July 2012.
- (77)** Velandia M, Castellanos JE. Flavivirus Neurotropism, Neuroinvasion, Neurovirulence and Neurosusceptibility: Clues to Understanding Flavivirus- and Dengue-Induced Encephalitis. *Viral Genomes - Molecular Structure, Diversity, Gene Expression Mechanisms and Host-Virus Interactions*;219-40.
- (78)** Wasay M, Channa R, Jumani M, Shabbir G. Encephalitis and myelitis associated with dengue viral infection. Clinical and neuroimaging features. Case series. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2008;110:635-40.
- (79)** World Health Organization. Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. 2009.
- (80)** World Health Organization. Pandemic (H1N1). Global Alert and Response (GAR). 2009.
- (81)** World Health Organization. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 1997;2nd edition.
- (82)** World Health Organization. Report on Dengue. 1–5 October 2006.
- (83)** World Health Organization. DengueNet database and geographic information system. Available at: <http://apps.who.int/globalatlas/default.asp>.
- (84)** Yeo P, Pinheiro L, Tong P, Lim P, Sitoh Y. Hippocampal involvement in dengue fever. *Singapore Medicine Journal* 2005;46:647-50.

