

**DENGUE CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS: UN REPORTE DE
CASOS**

**DANIELA BENAVIDES DEL CASTILLO
PAULA ANDREA ESTEBAN NIETO
JUANITA PANQUEBA SALGADO
VALENTINA PASTRANA TOVAR**

Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Carrera de Medicina
Semillero de Investigación ViroLogic
Bogotá D. C. 2018

DENGUE CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS: UNA SERIE DE CASOS
DENGUE CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS: UNA SERIE DE
CASOS

Autores:

Daniela Benavides Del Castillo
dbenavidesc@unbosque.edu.co

Paula Andrea Esteban Nieto
pestebann@unbosque.edu.co

Juanita Panqueba Salgado
jpanqueba@unbosque.edu.co

Valentina Pastrana Tovar
vpastrana@unbosque.edu.co

Dirigido por: Jaime E. Castellanos Md.

*“Trabajo de grado presentado como requisito
Para optar el título como médico cirujano”*

Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Carrera de Medicina
Bogotá D. C. 2018

DENGUE CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS: UNA SERIE DE CASOS

Página de aprobación

DENGUE CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS: UNA SERIE DE CASOS



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

DENGUE CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS: UNA SERIE DE CASOS

Agradecimientos

Se agradece al Dr. Jaime E. Castellanos, Dra. Sigrid Camacho, Dra. Doris Salgado, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

DENGUE CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS: UNA SERIE DE CASOS

Tabla de contenido

Resumen	7
Introducción	8
<i>Epidemiología</i>	8
<i>Virus</i>	9
<i>Marcadores de laboratorio</i>	9
<i>Definición de caso y clasificación</i>	10
<i>Patogénesis del compromiso neurológico en dengue</i>	11
<i>Manifestaciones clínicas del compromiso neurológico por dengue</i>	12
Metodología	15
<i>Pacientes</i>	15
<i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	15
<i>Diagnóstico</i>	16
Resultados	17
<i>Epidemiología</i>	17
<i>Virología y serología</i>	17
<i>Características clínicas</i>	17
<i>Hallazgos paraclínicos</i>	18
Discusión	20
Bibliografía	25

DENGUE CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS: UNA SERIE DE CASOS

Lista de tablas

1. Tabla 1. Descripción de los hallazgos clínicos y paraclínicos de los pacientes evaluados en el estudio 30
2. Tabla 2. Descripción de los parámetros hematológicos y de los paraclínicos realizados a los pacientes del estudio, según día de evaluación 35

DENGUE CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS: UNA SERIE DE CASOS

Resumen

Introducción: La enfermedad grave por dengue se diagnostica por fuga plasmática severa, hemorragias, o afectación grave del hígado, cerebro o corazón. Colombia es un país hiperendémico con cifras sostenidas de transmisión y enfermedad, sobre todo en menores de 15 años. El objetivo de este trabajo es describir la enfermedad neurológica asociada a dengue en niños del Huila.

Métodos: Se estudiaron retrospectivamente 11 pacientes pediátricos con signos de enfermedad febril compatible con dengue y con signos neurológicos que consultaron al Hospital Universitario de Neiva entre marzo de 2011 y julio de 2012. Además de los laboratorios de rutina, se analizaron la citoquímica de LCR y las imágenes diagnósticas para documentar los casos. La infección por dengue se confirmó por serología de IgM e IgG y RT-PCR.

Resultados: Se detectó RNA viral en todos los sueros, aunque solo se tipificó DENV-1 en tres, nueve fueron infecciones primarias (IgM positivos). Convulsiones tónico-clónicas (73%), alteración del estado de conciencia (27%), irritabilidad (27%) y ataxia (18%) fueron los signos neurológicos más frecuentes. En ninguno se presentó fuga plasmática, choque o compromiso hepático, confirmando el diagnóstico de encefalitis viral. En las 8 TAC, 3 radiografías de tórax y una resonancia analizados no hubo hallazgos anormales; tampoco se evidenció infección bacteriana o fúngica en el LCR. Ninguno de los individuos falleció. *Conclusiones:* Se describe por primera vez en Colombia que los signos neurológicos pueden aparecer como parte de la enfermedad grave por dengue, por lo que debe ser incluido dentro de los diagnósticos diferenciales en pacientes con clínica neurológica.

Palabras claves: neurodengue, dengue, niños, neurológico, encefalitis, convulsiones tónico-clónicas , ataxia, irritabilidad, alteración del estado de conciencia, LCR,

Palabras claves: Dengue, dengue grave, encefalitis, neurodengue

DENGUE CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS: UNA SERIE DE CASOS

Introducción

Epidemiología

El Dengue es una enfermedad viral aguda de transmisión vectorial, capaz de producir muerte en las áreas de riesgo de infección localizadas en las regiones tropical y subtropical donde vive aproximadamente la tercera parte de la población mundial (CDC, 2015). Aproximadamente 400 millones de personas se infectan anualmente especialmente en zonas endémicas como Latinoamérica, el sudeste de Asia y las islas del Pacífico. Es considerada la infección viral con mayor crecimiento en los últimos 30 años, asociada a condiciones irregulares de saneamiento ambiental, la introducción de todos los serotipos en los continentes y la facilidad de su diseminación intercontinental gracias al turismo, los actuales sistemas de transporte y el aumento de la población de vectores transmisores de la infección. (CDC, 2015)

La expansión global de este arbovirus fue precedida por la propagación global de sus vectores; los mosquitos del género *Aedes* fueron introducidos a América desde África, su lugar de origen, con la trata de esclavos, posteriormente se extendió a las regiones tropicales y subtropicales del mundo. El *Aedes albopictus*, otra especie vectora, se originó en Asia y se extendió a las islas de los océanos Índico y Pacífico. Hoy tanto *Aedes aegypti* como *Aedes albopictus* están presentes en la mayoría de las ciudades asiáticas y en gran parte Suramérica, Centroamérica e incluso Norteamérica (Kraemer, et al.,2015).

En Colombia, el dengue es considerado un importante problema de salud pública, dado su progresivo crecimiento especialmente a partir del año 2005 y debido al desarrollo de 2 grandes brotes de la historia de esta arbovirosis, el del año 2010 y el siguiente en el año 2013; con un consecuente aumento del número de casos graves y fatales (San Martin, 2014).

DENGUE CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS: UNA SERIE DE CASOS

En América la tendencia muestra que la mayor severidad de la enfermedad se presenta en menores de 15 años, aunque cabe resaltar que aún para el 2014 en los extremos de la vida casi no se reportan casos. No obstante son los adolescentes y adultos jóvenes quienes aportan el mayor número de casos. (SISPRO, 2015; Villar, et al., 2011)

Virus

El virus del dengue (DENV) es un arbovirus que pertenece al serocomplejo dengue, género Flavivirus, familia Flaviviridae, que contiene un ARN de cadena sencilla de polaridad positiva y del cual se han identificado 4 serotipos: DENV1, DENV2, DENV3, DENV4 (Velandia y Castellanos, 2011).

El genoma viral codifica para 10 proteínas, de las cuales 3 son estructurales (C, prM y E) y 7 no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5). Cada una con funciones particulares, donde cabe destacar la proteína C (de la cápside) la cual tiene la función de promover la organización del ARN en el interior de la partícula viral y favorece el acercamiento del ARN viral al resto de la proteína C anclada. Esta proteína recluta gotas lipídicas que promueven la formación de la partícula viral, anclando la proteína a la membrana del retículo endoplásmico. Las otras proteínas estructurales, son la prM (Proteína precursora de membrana) participa en el proceso de maduración de la partícula viral y la proteína E (envoltura) la cual es determinante para las interacciones entre el virus y los receptores de las células susceptible. Por su parte, la proteína no estructural 1 (NS1), puede estimular al sistema inmune y además participar en varios eventos patogénicos (Velandia y Castellanos, 2011).

El ciclo viral comienza con la unión y adhesión del DENV a la célula huésped en cuyo citoplasma posteriormente se denudará, traducirá, posteriormente en el retículo endoplásmico se dará la replicación del genoma y el ensamblaje. Por último, en el aparato de Golgi se dará la maduración de la partícula viral quedando lista finalmente para la liberación. (Velandia y Castellanos, 2011).

Marcadores de laboratorio

Los marcadores biológicos en la infección por DENV presentan una dinámica importante de conocer. La viremia en dengue es corta, precede generalmente 2 días a la aparición del cuadro clínico y no suele superar los 7 días. Los anticuerpos tipo IgM como respuesta a la infección comienzan su producción en

DENGUE CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS: UNA SERIE DE CASOS

la fase final de la viremia alrededor del día 4 en el 50% de los casos; al desaparecer la viremia han aparecido en el 93% de los pacientes correspondiendo este momento al sexto día desde el inicio del cuadro clínico y la totalidad de pacientes tendrán anticuerpos positivos al día 10. Para confirmar un caso se recomienda hacer una segunda determinación de anticuerpos IgM después de 14 días de la inicial y el aumento en el título de la segunda prueba confirmará el caso. La infección secundaria se caracteriza por ser una infección causada por un serotipo diferente al que causó la primera infección (la previa). Los marcadores en el suero son diferentes, los títulos de IgG se incrementan rápidamente, más temprano que los anticuerpos IgM y estos últimos no son tan altos, como en la infección primaria (Castellanos y Coronel-Ruiz, 2014).

Definición de caso y clasificación

Se considera caso probable de dengue si: La persona vive o ha viajado a una región endémica, presenta fiebre y tiene asociado 2 o más de los siguientes criterios:

náuseas, vómito, rash, mialgias, test del torniquete positivo, leucopenia o algún signo de alarma (OPS/OMS, 2010).

La clasificación revisada de dengue según la OMS de 2009 plantea la enfermedad como una sola y dada su presentación espectral la divide en dengue con y sin signos de alarma y dengue grave (WHO, 2009). Los signos de alarma de dengue consisten en dolor abdominal espontáneo, dolor a la palpación abdominal, vómito persistente, acumulación clínica de fluidos, sangrado de mucosas, letargia o irritabilidad, llanto inconsolable, hepatomegalia mayor a 2 cm, hipotensión postural, lipotimias, y un solo criterio de laboratorio que es el aumento del hematocrito (OPS/OMS, 2015).

Se considera dengue grave si hay presencia de fuga de plasma severa, dando paso a: choque con acumulación de fluidos, distress respiratorio, sangrado severo, o afectación grave de órganos, caracterizada principalmente por afectación hepática con elevación de transaminasas (AST o ALT ≥ 1000), afectación del SNC dado por alteración del estado de conciencia u otro signo neurológico y por afectación de otros órganos tales como el corazón (OMS, 2015).

DENGUE CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS: UNA SERIE DE CASOS

Patogénesis del compromiso neurológico en dengue

La asociación del dengue con manifestaciones neurológicas inusuales fue reportada por primera vez en 1976 en Tailandia como "encefalopatía aguda asociada con infección por dengue"; desde entonces, la incidencia ha ido en aumento y diversos autores han reportado casos similares en varios países del sudeste asiático, posteriormente en islas del Pacífico, en Australia, en la India y, más recientemente, en América (Murthy, 2010; Domingues, 2008). En la actualidad, se acepta que en algunos casos el DENV puede ser neurotrópico, al igual que otros arbovirus.

Varios estudios han tenido éxito en la detección del RNA del virus en el LCR por PCR. La medición de inmunoglobulinas en el LCR es también una manera indirecta para evaluar el neurotropismo viral, proporcionando una distinción entre anticuerpos producidos directamente en el LCR y los asociados con la difusión favorecida por las alteraciones de la permeabilidad vascular y la alteración de la barrera hematoencefálica (Steinberg, 2011).

La búsqueda de compromiso neurológico del dengue tiene dos momentos: el primero reconocer que anticuerpos séricos anti-dengue, pueden causar lesión neurológica, como consecuencia de la respuesta inmune sistémica que genera la infección viral y el segundo momento, a partir de constatar la presencia de antígeno o ARN viral en el LCR, que señalen infección y lesión directa de las estructuras del SNC (Domingues, 2006).

Las lesiones patológicas observadas no son específicas, se ha descrito, edema cerebral, hemorragias focales, infiltración linfocitaria perivascular; focos de desmielinización y formación de inmunocomplejos; pueden estar asociadas con trombocitopenia o coagulopatía como evento sistémico de la enfermedad o compromiso local directo, que pueden resultar como consecuencia de otros mecanismos, dentro de los cuales se contemplan (Velandia y Castellanos 2012; Velandia- Romero et al, 2012):

1) Alteración de la barrera hematoencefálica (BHE): Se postulan 3 teorías. La primera refiriéndose a una acción inmunológica sistémica desencadenada por la tormenta de citoquinas de las cuales, son dos las más frecuentemente descritas como TNF-alfa, IL-6; cuya acción consiste en lesionar proteínas de la unión inter endotelial, produciendo alteración directa de la barrera hematoencefálica, lo que genera el aumento de la permeabilidad que favorece la entrada, propagación y replicación viral en el SNC. Segundo, la acción directa del virus en las células endoteliales y produciendo en ellas, replicación viral

DENGUE CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS: UNA SERIE DE CASOS

y lesión de la misma célula lo que se suma, al compromiso de la barrera hematoencefálica facilitando la entrada del virus al parénquima cerebral. Por último, se habla de mecanismos autoinmunes donde los antígenos propios del virus, como la proteína NS-1, lesiona directamente la célula (Velandia y Castellanos 2012; Velandia- Romero et al, 2012).

2) Neurotropismo del DENV: Mediante técnicas de inmunohistoquímica realizadas al momento de la autopsia, se ha detectado presencia de virus en núcleos olivares, cerebelo, así como la detección de monocitos infectados en espacios perivasculares, lo que sugeriría que el modo de entrada del virus al sistema nervioso es a través de monocitos y macrófagos (Varatharaj, 2010).

3) Presencia de inmunocomplejos, que inducen una reacción secundaria autoinmune a la infección, que podrían ser responsables de las manifestaciones postinfecciosas como Guillán-Barré, mielitis u otras (Pongkiat et al, 2000; Brito et al, 2005; Castellanos et al, 2014).

En estudios recientes, Soares et al. investigaron las causas de meningitis y encefalitis viral en adultos inmunocompetentes y se encontró que el dengue era el agente causal responsable de 47% de los casos de encefalitis, lo que indica que en las zonas endémicas los trastornos del SNC deben ser investigados sistemáticamente durante la infección por virus dengue (Soares et al, 2011).

Las manifestaciones neurológicas claramente ocurren durante la fase aguda (antes del séptimo día de enfermedad), mientras que otras menos comunes denominadas formas tardías ocurren después del séptimo día. En la actualidad las manifestaciones se han clasificado en 3 grandes grupos: encefalopatía, encefalitis y síndromes inmunomediados (Carod-Artal et al, 2013).

Manifestaciones clínicas del compromiso neurológico por dengue

El compromiso neurológico por dengue está dado por una amplia variedad de síntomas y signos. Dentro de los cuadros más destacados, está la encefalitis, la cual generalmente se presenta durante la fase aguda de la enfermedad, con alteración del estado de conciencia, cefalea, desorientación, cambios en la conducta y convulsiones, algunos pacientes pueden hacer eventos paréticos (Carod-Artal et al, 2013). Se define un caso de encefalitis a todo paciente que presente un cuadro clínico consistente en fiebre, cefalea, alteraciones del estado de conciencia sin falla hepática, choque, trastornos

DENGUE CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS: UNA SERIE DE CASOS

hidroelectrolíticos o sangrado interno, confirmación con IgM positiva para dengue en suero o LCR o confirmación de la presencia del virus mediante RT-PCR en LCR, en los que se haya descartado de otro agente en LCR y neuroimágenes sugestivas de encefalitis viral (Varatharaj, 2010; Solomon et al, 2000).

La incidencia referida de encefalitis, es variable, en algunos casos se menciona como el 1% de los casos de dengue grave mientras que, en otras series es del 21% (Carod-Artal et al, 2013).

Para el diagnóstico confirmatorio también se puede realizar demostración viral en plasma o en LCR por RT-PCR, por detección del antígeno NS1, o neuroimágenes, como tomografía axial computarizada y resonancia magnética nuclear, que muestren compromiso encefálico (Puccioni-Sohler et al., 2009).

Por otra parte se encuentra el cuadro de encefalopatía, la manifestación más comúnmente reportada, con síntomas neurológicos agudos no específicos, como resultado del compromiso sistémico de la enfermedad, se define entonces en presencia de alteraciones metabólicas o alguna causa que explique la alteración del estado de conciencia como choque prolongado, hipoxia tisular y edema cerebral, falla hepática o renal aguda. Al igual que en la encefalitis se presentan signos y síntomas como cefalea, dolor retroorbitario, insomnio, inquietud y cambios en el estado de ánimo (Carod-Artal et al, 2013).

Adicionalmente, están los síndromes inmunomediados presentados posterior a la infección con virus dengue como el síndrome de Guillain-Barré presentado en varias series de casos. Con los signos clínicos característicos en su forma de parálisis ascendente con arreflexia, aunque también se han reportado algunos casos de Miller Fisher (Castellanos et al, 2014). De igual forma esta la encefalomielitis diseminada y mielitis transversa, esta última aunque puede presentarse durante el cuadro agudo, es mucho más usual que aparezcan entre la primera y a segunda semana, posterior al cuadro agudo, manifestado por debilidad, entumecimiento de las extremidades y retención urinaria.

Otras manifestaciones relacionadas con dengue, son complicaciones cerebrovasculares, como accidentes hemorrágicos en adultos durante la fase de convalecencia; polimiositis, diferente a la mialgia severa acompaña a la enfermedad aguda, y más bien se refieren algunos cuadros de miositis severa que compromete miembros inferiores y/o superiores con cifras elevadas de creatin-fosfoquinasa. Esta, tiene recuperación espontánea en un periodo no mayor a 2 semanas. Y finalmente la disfunción neuro-oftálmica, entre las cuales se han reportado casos de uveítis, lesión macular, edema retiniano, y neuritis óptica. Aunque estas complicaciones generalmente se desarrollan durante la convalecencia, son

DENGUE CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS: UNA SERIE DE CASOS

pocos los casos reportados pero probablemente, estas patologías están subdiagnosticadas (Carod-Artal et al, 2013).

La primera vez que el dengue con compromiso neurológico fue descrito fue en Tailandia en 1976 (Sumarmo et al., 1978). En Colombia, como se evidencia en el trabajo de Méndez y González, se estudiaron 168 pacientes pediátricos que presentaron dengue grave dado por compromiso hepático, neurológico y renal entre 1992 y 2004. De los 168 pacientes, 46 cursaron con encefalopatía y tres con encefalitis, ya que no se encontró una causa secundaria que explicara la alteración neurológica; seis fallecieron, tres requirieron rehabilitación y los demás tuvieron una recuperación satisfactoria (Mendez y Gonzalez , 2006).

DENGUE CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS: UNA SERIE DE CASOS

Metodología

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de once pacientes pediátricos con diagnóstico de dengue que presentaban algún tipo de manifestación neurológica, quienes ingresaron al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva (HUHMP).

Neiva es la capital del departamento del Huila y se encuentra ubicado entre las Cordilleras de los Andes Central y Oriental, a 42 mts sobre el nivel del mar con una temperatura promedio de 27.9 grados centígrados, y se considera como un área hiperendémica para dengue. El presente trabajo se realizó con el aval del Comité de Ética del Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo

Pacientes

Se incluyeron 11 pacientes con edades entre los 8 meses a los 10 años, quienes consultaron al servicio de urgencias pediátricas del HUHMP de Neiva, con diagnóstico de dengue y manifestaciones neurológicas, sin otro diagnóstico diferencial, en el periodo comprendido entre marzo de 2011 a julio del 2012.

Criterios de inclusión y exclusión

Dentro de los criterios de inclusión del estudio se definió caso de dengue teniendo en cuenta la definición incluida en la clasificación revisada de la OMS de 2009, donde se considera dengue cualquier persona que viva o haya viajado en los últimos 14 días a zonas endémicas y presenten fiebre de 2-7 días de evolución asociado a síntomas generales como: náusea, vómito, exantema, cefalea, dolor retro-orbitario, mialgia artralgia, petequias, leucopenia; quienes además presentaran asociado alguna alteración neurológica como convulsiones, movimientos anormales, signos meníngeos y alteraciones de la conciencia sin choque (WHO, 2009). Se consideró criterio de exclusión neuroinfección por algún agente demostrable y a los pacientes que no reunían criterios de caso de dengue.

DENGUE CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS: UNA SERIE DE CASOS

Diagnóstico

Los datos clínicos así como los datos de laboratorio de los pacientes se tomaron de las historias clínicas de acuerdo a un formato previamente diseñado. Dentro de los paraclínicos recolectados, se consignó información sobre imágenes diagnósticas (TAC cerebral y radiografía de tórax) y laboratorios (cuadro hemático, tiempos de coagulación, función hepática y renal, citoquímico de líquido cefalorraquídeo, el ELISA de dengue IgM – IgG así como los resultados de la RT-PCR.

La confirmación de caso, se hizo por RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa), siguiendo el protocolo establecido por Chien et al. (2006), que amplifica una región del gen E que se usa como plantilla para una segunda ronda de amplificación y así definir el serotipo (Castellanos, 2014; Chien L et al., 2006).

DENGUE CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS: UNA SERIE DE CASOS

Resultados

Epidemiología

11 pacientes (2 niñas y 9 niños) con clínica sugestiva de dengue y alteraciones neurológicas fueron admitidos en Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (HUHMP), a los cuales se les confirmó diagnóstico de dengue mediante pruebas ELISA y RT-PCR. El 54% de los 11 pacientes tuvo como diagnóstico de egreso dengue grave confirmado y el otro 46% encefalitis viral. La mayoría de los pacientes, también presentó asociado a los anteriores diagnósticos, cuadro convulsivo desde crisis febril hasta estatus convulsivo. Todos excepto uno, tenían información de datos paraclínicos, aunque de este paciente se reportó que tenía un cuadro compatible con dengue y la prueba de confirmación viral, pero sin más datos.

Virología y serología

Los datos de los 11 pacientes se encuentran resumidos en la Tabla 1. A partir del suero de los pacientes, en todos fue detectado RNA viral por RT-PCR, y en tres casos se logró la serotipificación (los tres DENV-1). En los once pacientes se encontró evidencia serológica de infección por dengue. Dos de los pacientes (de 7 y 10 años) fueron positivos para ELISA IgG (infección secundaria), los nueve restantes se clasificaron como infecciones primarias, estas tres pruebas se realizaron dentro de los tres primeros días de inicio de la clínica.

Características clínicas

Diez de los 11 pacientes estaban febriles al momento de la admisión, sin registro de curva térmica estricta. De estos 5 presentaban emesis, 3 dolor abdominal y astenia, dos epistaxis, 5 hepatomegalia y tos. Del total de pacientes 18.2% cursaron con cefalea, 27.3% presentaron alteración del estado de

DENGUE CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS: UNA SERIE DE CASOS

conciencia, 72.7% convulsiones tónico-clónicas, 18.2% cursaron con ataxia, mientras que el 27.3% presentaban irritabilidad y uno de ellos hemiparesia. Ninguno de los pacientes presentó síntomas de extravasación plasmática (edema o derrame), choque, o compromiso hepático con AST o ALT mayor a 1000 U/L.

Hallazgos paraclínicos

Dentro de los estudios imagenológicos, 8 de los 11 pacientes contaban con una TAC cerebral, sin embargo sin registro de la fecha de toma del examen, todos con resultado normal, a 3 pacientes se les realizó radiografía de tórax cuyo resultado fue normal, a solo un paciente se le realizó RMN cerebral el cual se encontró dentro de parámetros normales, se desconoce el tiempo de realización de las imágenes diagnósticas, con respecto al inicio de la clínica .

En cuanto al análisis del hemograma, encontramos que todos los pacientes presentaron durante la estancia hospitalaria anemia con el hematocrito disminuido, con una mediana de 33.5% (Rango 31,8-34,6%), teniendo en cuenta que el valor normal es entre 35 y 42% para los niños de estas edades. Refiriéndose a la línea celular blanca, en promedio se presentó una leve leucocitosis en el día uno de hospitalización, con una progresiva disminución hasta el día cuatro donde se observó leucopenia. Así mismo, se identificó un desplazamiento progresivo a la derecha de la fórmula leucocitaria dado por el aumento del porcentaje de linfocitos. Adicionalmente, de los 11 pacientes 6 cursaron con trombocitopenia como se observa en la Tabla 1. De manera contraria, en la Tabla 2, se muestra que en el sexto día hubo trombocitopenia (99.200 mm^3), teniendo en cuenta los rangos de normalidad (150.000-350.000).

En los tiempos de coagulación se observó que PT solo estuvo prolongado el día 1 de hospitalización con un valor de 15,36 segundos. Sin embargo, PTT se mostró prolongada 6 días de 7 de la estancia hospitalaria con valores entre (32,33- 35,12 seg) siendo el día 1 el que mayor prolongación mostró con 35,12 segundos.

Para evaluar la función hepática se usaron transaminasas:TGO y TGP. Los niveles de TGO presentaron valores ligeramente aumentados durante los últimos tres días de hospitalización (7 días), pero solo en

DENGUE CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS: UNA SERIE DE CASOS

un paciente valor de las transaminasas fue significativamente mayor que el valor de referencia (15-40 mg/dL). Mientras que, TGP se mantuvo en rangos de normalidad durante todo el periodo de hospitalización. Con respecto a la función renal de los pacientes en estudio no se encontró alteración.

DENGUE CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS: UNA SERIE DE CASOS

Discusión

En la última década en Colombia se ha observado un incremento importante en el número de casos de dengue, asociado a mayor mortalidad y letalidad; (Villar, et al., 2015) por tal razón, es importante reconocer cuales son las manifestaciones clásicas/típicas del dengue así como aquellas que no lo son.

Desde el año 2009, se estableció la redefinición de los criterios de severidad en la clasificación revisada de OMS en 2009 (WHO, 2009) que plantea que el dengue grave puede presentarse con uno cualquiera de tres componentes: el choque, el sangrado severo y el compromiso de un órgano específico, como el hígado, el corazón o el cerebro. Este sistema, facilita el reconocimiento clínico oportuno de los casos severos, ayudando a reducir la mortalidad por dengue. De allí surge la importancia de reconocer y documentar las manifestaciones neurológicas del DENV.

En los últimos años, diferentes reportes sobre compromiso neurológico se han documentado de manera más frecuente. El cuadro fue reportado por primera vez en 1976 como síntomas atípicos de la infección por dengue, con una incidencia que varía entre 0.5% a 20% (Murthy, 2010); Sin embargo el DENV ha sido encontrado en el líquido céfaloraquídeo desde hace más de veinte años (Li, et al., 2017). Estudios previos han mostrado que el DENV puede comportarse como un virus con neurotropismo para el SNC, como lo reportan Solomon y otros en 2000 (Li, et al., 2017; Solomon, 2000).

Las manifestaciones neurológicas de acuerdo a la patogénesis se clasifican en tres categorías: 1) complicaciones del SNC resultantes de un efecto neurotrópico directo como meningitis, encefalitis y mielitis; 2) manifestaciones del SNC por complicaciones sistémicas y metabólicas como encefalopatía, parálisis hipopotasémica, apoplejía y 3) complicaciones del SNC post-infección como encefalomielitis, neuritis óptica y síndrome de Guillain-Barré (Murthy, 2010) y recientemente se ha adicionado el síndrome neurológico periférico (Solbring y Perng, 2015).

DENGUE CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS: UNA SERIE DE CASOS

Por su parte, las manifestaciones clínicas pueden ser categorizadas en tres grupos: síntomas leves no específicos (cefalea, mareos, falta de atención, ligera alteración en el sensorio, disminución del sueño e inquietud); Síndromes severos (sensorio deprimido, letargo, confusión, convulsiones, meningismo, mielitis) y síndromes tardíos como síndrome de Guillain-Barré o parálisis bulbar y cerebelitis (Sahu et al, 2014; Garcia-Rivera y Rigau-Perez, 2002). Sin embargo, es importante reconocer que la mayoría de las infecciones neurológicas producidas por DENV se han documentado como casos o reporte de casos con gran variabilidad clínica.

En el presente estudio, 11 pacientes, entre 8 meses y 10 años de edad; provenientes del departamento del Huila, en el centro oriente de Colombia, región hiperendémica del virus, que presentó 40 % de los casos de dengue grave reportados entre los años 2000-2011 (Villar, et al., 2011). Los pacientes, fueron clasificados como dengue grave, por compromiso de órgano blanco en este caso del SNC, de estos el 81.8% con encefalitis viral teniendo en cuenta los criterios descritos por Cristiane et al (2014) y, Carod-Artal et al (2013), por ejemplo: 1) Presencia de fiebre; 2) Complicaciones del SNC como alteración sensorial, convulsiones o cualquier signo neurológico focal; 3) Anticuerpo IgM reactivo, antígeno NS1, detección de ARN del virus del dengue en suero y / o LCR; 4) Exclusión de otras causas de encefalitis (Cristiane y Marzia, 2014).

La encefalitis, cuadro grave de la infección por el DENV (Li, et al., 2017) fue la forma más frecuente de compromiso neurológico en esta serie, clínicamente caracterizado por síndrome convulsivo en 6 casos; las convulsiones tónico-clónicas, se convirtieron en la manifestación neurológica característica como ha sido referido en la literatura en los pacientes pediátricos (Angibaud, et al, 2001). Un caso con importante deterioro del sensorio y en un caso con cefalea severa, hallazgos descritos como comunes para encefalitis en la literatura (Jackson, et al, 2008; Puccioni-Sohler et al, 2013)

Cabe mencionar que de las manifestaciones generales de dengue en los niños con encefalitis en nuestro estudio, 5 presentaron vómito, dos exantema generalizado y cinco hepatomegalia, lo que plantea que la encefalitis puede cursar solo con cuadro neurológico, como se refiere en la literatura, donde han encontrado como nosotros que solamente la mitad de las personas con encefalitis presenta los clásicos síntomas de infección por dengue (5 pacientes). Este hecho contribuye a la subestimación de los casos, lo que aumenta el riesgo en el curso evolutivo de los pacientes (Solomon et al, 2000; Puccioni-Sohler et al, 2013; Cristiane et al, 2014).

DENGUE CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS: UNA SERIE DE CASOS

En dos de nuestros pacientes la enfermedad cursó con cerebelitis, síndrome mencionado por Weeratunga et al. (2014) cuya presentación sucede dentro de las dos semanas siguientes a una infección con diagnóstico de dengue, desarrollando síntomas cerebelosos que incluyen nistagmo, disartria y marcha atáxica.

Es de recalcar que en zonas endémicas de DENV, el abordaje del paciente con síntomas neurológicos en el contexto de cuadro febril, implica sospechar una relación entre este virus y el cuadro clínico, pero se requiere también hacer un esfuerzo para la confirmación etiológica del caso, usando las pruebas serológicas y la RT-PCR, las cuales combinadas, pueden alcanzar una sensibilidad mayor al 90% cuando se realiza en los primeros días de enfermedad (Guzmán y Kourí, 2004). En este estudio, el diagnóstico se basó en la realización de pruebas ELISA IgM y la amplificación del ARN viral por RT-PCR las cuales siempre fueron positivas. Cabe anotar que en el presente estudio se reportó el serotipo DENV1 en 3 de los pacientes, llamativamente en los diferentes estudios referenciados en la literatura los serotipos DENV-2 y DENV-3 son los que más frecuentemente están relacionados con complicaciones neurológicas (Soares et al, 2010).

En este estudio 9 pacientes cursaron con infección primaria y 2 con infección secundaria; según la literatura científica, la infección con un serotipo determina inmunidad plena contra dicho serotipo, dada la presencia de anticuerpos neutralizantes específicos; pero en las re infecciones este tipo de anticuerpos tienen efecto de amplificación de la respuesta inmune facilitando también el ingreso del virus a los monocitos, activación de monocitos y macrófagos con la consecuente liberación de mediadores que favorecen la vasculopatía, esta respuesta conocida como la amplificación dependiente de anticuerpos, está mucho más relacionado con la fuga plasmática y el choque (Simmons et al, 2012); por lo tanto la presentación de dengue con compromiso de órgano blanco como manifestación principal en los casos de primoinfección, pueden estar relacionados con el virus, su neurotropismo y lesión in situ de este, en el tejido cerebral, lo cual despierta interés para nuevos estudios en relación a que determina el compromiso del SNC en nuestros pacientes.

En nuestra serie, se demostró el LCR negativo para microorganismos comunes como: H. Influenzae, S. Neumoniae, S grupo B, N. Meningitidis C,A o B, criptococo, M tuberculosis y tinción de Gram, por lo

DENGUE CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS: UNA SERIE DE CASOS

que se descartó etiología bacteriana en todos los casos. El análisis citoquímico de los 9 pacientes en los que se hizo, en 5 se encontró pleocitosis linfocítica, pero como se menciona en diferentes trabajos, en la mayoría de casos no se detectan anomalías en el LCR (Angibaud, et al., 2001). Incluso Soares et al., (2010) plantea que el dengue es la primera causa de encefalitis con celularidad normal en el LCR hasta en el 75% de los pacientes con meningitis viral y encefalitis en una región endémica de dengue (Guzmán y Kourí, 2004).

A pesar de que en estudios anteriores, usando imagenología cerebral se demostró el daño del SNC por el virus, en el actual estudio, en todos los pacientes que contaban con un TAC cerebral (73%) no hubo hallazgos anormales. Hay que recordar que en los casos de hallazgos anormales de neuroimagen, la resonancia magnética (RMI) tiene ventajas sobre la tomografía computarizada craneal (TAC) en la observación de lesiones cerebrales en la encefalitis por dengue. Sin embargo, los cambios generalmente son inespecíficos (Garg et al, 2017).

Las características decisivas de la RMI en la encefalitis por dengue permanecen indefinidas (Mathew et al, 2015). Por lo tanto es importante siempre la realización de una neuroimagen en caso de presentarse síntomas a nivel del SNC y considerar la mayor utilidad de la RMI para la identificación de lesiones a este nivel, recordar que incluso se han reportado frecuentemente lesiones isquémicas y hemorrágicas, con el fin de descartar posibles lesiones intracraneales que se relacionen con la clínica presentada (Liou et al, 2008).

Haciendo referencia a los exámenes de laboratorio como lo describen Simmons et al. (2012) es usual encontrar una disminución leve a moderada del recuento plaquetario, leucopenia y una elevación moderada de las aminotransferasas hepáticas, en una fase que dura de tres a siete días, después de la cual la mayoría de los pacientes se recuperan sin complicaciones, como sucedió en el presente estudio, donde no hubo casos fatales, por el contrario se obtuvo en todos los pacientes una evolución clínica satisfactoria. En nuestros resultados llama la atención los recuentos leucocitarios dentro de límites normales con diferencial con tendencia a la neutrofilia que se aleja de la descripción clásica en dengue donde se espera que además de leucopenia haya linfocitosis, es probable que en el caso de compromiso neurológico, las manifestaciones clínicas como las convulsiones pueden facilitar que se observen estos hallazgos en el hemograma. Así mismo, el recuento plaquetario de nuestros pacientes se encontró en

DENGUE CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS: UNA SERIE DE CASOS

rangos de normalidad hasta el sexto día, momento en el cual se evidenció una plaquetopenia severa, con la recuperación en los siguientes días. Referente a TGO Y TGP, no hubo una elevación significativa en los valores encontrados (Kristin M., Tschudy M, 2013)

Cabe resaltar que este artículo cuenta con limitaciones importantes de datos debido a que se realizó con una muestra reducida de número de pacientes, no contempla todas las edades pediátricas y además las historias clínicas no contaban con toda la información requerida, por esta misma razón recalcamos la importancia de realizar un adecuado diligenciamiento de la historia clínica.

Finalmente es de gran importancia resaltar, que en nuestro estudio los pacientes a pesar de cursar con dengue grave, no presentaban signos clásicos de dengue, entre ellos daño endotelial (efusión pleural, edema) o signos hemorrágicos entre otros. Por tal razón, se debe incluir la infección por virus dengue dentro de los diagnósticos diferenciales en pacientes con clínica neurológica, más aún en regiones hiperendémicas.

DENGUE CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS: UNA SERIE DE CASOS

Bibliografía

Angibaud G, Luaute J, Laille M, Gaultier C. Brain involvement in Dengue fever. *Journal of Clinical Neuroscience* 2001; 8:63-65.

Brito F, Ferreira ML, Cavalcanti CG, Coelho CA, Mesquita SD. Neurological manifestations of dengue: study of 41 cases. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 2005;63:488-493.

Carod-Artal F, Wichmann O, Farrar J, Gascón J. Neurological complications of dengue virus infection. *The Lancet Neurology* 2013;12: 906-19.

Castellanos J, Coronel-Ruiz C. Dengue disease diagnosis: A puzzle to be solved. *Revista de la Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia*. 2014 ;62:617-629

Castellanos JE, Bello J, Velandia M. Manifestaciones neurológicas durante la infección por el virus del dengue. *Infectio : revista de la Asociación Colombiana de Infectología* 2014; 18:167-176.

CDC. Dengue y Dengue Hemorrágico. 2015; Available at: <https://www.cdc.gov/spanish/enfermedades/dengue/>. Accessed Ene, 25, 2018.

Cristiane S, Marzia P. Diagnosis criteria of dengue encephalitis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2014; 72: 263-263.

Chien L, Liao T, Shu P, Huang J, Gubler D, Chang G. Development of Real-Time Reverse Transcriptase PCR Assays To Detect and Serotype Dengue Viruses. *Journal of Clinical Microbiology*. 2006; 44: 1295–1304

Domingues RB, Kuster GW, Onuki de Castro, F L, Souza VA, Levi JE, Pannuti CS. Headache features in patients with dengue virus infection. *Cephalalgia* 2006; 26: 879-882.

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.

García-Rivera EJ, Rigau-Pérez JG. Encephalitis and dengue. *Lancet* 2002; 360: 261.

Garg RK, Rizvi I, Ingole R, Jain A, Malhotra HS, Kumar N, et al. Cortical laminar necrosis in dengue encephalitis- a case report. *BMC Neurology* 2017; 17: 79-82.

DENGUE CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS: UNA SERIE DE CASOS

Guzmán MG, Kourí G. Dengue diagnosis, advances and challenges. *International Journal of Infectious Diseases*. 2004;8:69-80.

Jackson ST, Mullings A, Bennett F, Khan C, Gordon-Strachan G, Rhoden T. Dengue infection in patients presenting with neurological manifestations in a dengue endemic population. *West Indian Medical Journal* 2008; 57:373-376.

Kraemer MUG, Sinka ME, Duda KA, Mylne AQN, Shearer FM, Barker CM, et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *eLife* 2015;4:e08347

Kristin M., Tschudy M. *Manual Harriet Lane de pediatría*. ES: Elsevier Health Science; 2013.

Li GH, Ning ZJ, Liu YM, Li XH. Neurological Manifestations of Dengue Infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2017; 449.

Liou L, Lan S, Lai C. Dengue fever with ischemic stroke: a case report. *Neurologist* 2008;14:40-42.

M.L. Velandia, J.E. Castellanos. Flavivirus neurotropism, neuroinvasion, neurovirulence and neuro susceptibility: clues to understanding flavivirus-and dengue-induced encephalitis. *Viral Genomes – Molecular Structure, Diversity, Gene Expression Mechanisms and Host-Virus Interactions*, vol. 11, INTECH Open Access Publisher (2012), pp. 219-240

Mathew T, Badachi S, Sarma GRK, Nadig R. “Dot sign” in dengue encephalitis. *Annals of Indian Academy of Neurology* 2015;18:77-79.

Méndez A, González G. Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños. *Biomédica*. 2006, 26: 61-70.

Murthy JMK. Neurological complications of dengue infection. *Neurology India* 2010; 58:581-584.

OMS/OPS. *Dengue: guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas*. 2.ed. Washington,DC. 2015.

OPS/OMS. *Guía para la atención clínica integral del paciente con dengue*. Instituto Nacional de Salud. 2010; 15-20

Pongkiat K, Kulkanya C, Pilaipan P, Sutee Y, Somchai A, Viroj P. Dengue Infection Presenting With Central Nervous System Manifestation. *Journal of Child Neurology* 2000; 15:544-547.

Puccioni-Sohler M, Rosadas C, Cabral-Castro MJ. Neurological complications in dengue infection: a review for clinical practice. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2013; 71:667-671.

DENGUE CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS: UNA SERIE DE CASOS

Puccioni-Sohler M, Soares C, Papaiz-Alvarenga R, Castro M.J, Faria L.C, Peralta J.M. Neurological dengue manifestations associated with intrathecal specific immune response. *Neurology* 2009, 10: 1413-17.

Sahu R, Verma R, Jain A, Garg RK, Singh MK, Malhotra HS, et al. Neurologic complications in dengue virus infection: a prospective cohort study. *Neurology* 2014; 83:1601-1609.

San Martín JL. Situación Epidemiológica del Dengue. Programa Regional de Dengue. 2014; 7, 8.

Simmons CP, Farrar JJ, van Vinh Chau N, Wills B. Dengue. *New England Journal of Medicine* 2012; 366:1423-1432.

Sistema de información - SISPRO; cubos.sispro.co, Cohorte 31/12/2014, Descargado 25/05/2015

Soares CN, Cabral MJ, Peralta JM, de Freitas, Marcos RG, Zalis M, Puccioni-Sohler M. Review of the etiologies of viral meningitis and encephalitis in a dengue endemic region. *Journal of the Neurological Sciences* 2011;303:75-79.

Soares CN, Cabral-Castro MJ, Peralta JM, Freitas MRG, Puccioni-Sohler M. Meningitis determined by oligosymptomatic dengue virus type 3 infection: Report of a case. *International Journal of Infectious Diseases* 2010;14: 150-152.

Solbrig MV, Perng G. Current neurological observations and complications of dengue virus infection. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2015;15:29-36.

Solomon T, Nguyen MD, Vaughn DW, Kneen R, et al. Neurological manifestations of dengue infection. *The Lancet* 2000; 355:1053-1059.

Steinberg BE, Goldenberg NM, Lee WL. Do viral infections mimic bacterial sepsis? The role of microvascular permeability: A review of mechanisms and methods. *Antiviral Research* 2012;93:2-15.

Sumarmo, Wulur H, Jahja E, Gubler DJ, Sutomenggold TS., Sulianti Saroso J. Encephalopathy associated with dengue Infection. *Lancet* 1978; 8061: 449-450.

Varatharaj A. Encephalitis in the clinical spectrum of dengue infection. *Neurology India* 2010; 58: 585-91.

Velandia ML, Acosta O, Castellanos JE. In vivo infection by a neuroinvasive neurovirulent dengue virus. *Journal of Neurovirology* 2012;18:374-387.

Velandia ML, Castellanos JE. Virus del dengue: estructura y ciclo viral. *INFECTIO* 2011; 15:33-43

DENGUE CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS: UNA SERIE DE CASOS

Villar LA, Rojas DP, Besada-Lombana S, Sarti E. Epidemiological Trends of Dengue Disease in Colombia (2000-2011): A Systematic Review. *PLoS Neglected Tropical Disease* 2015 -3-19;9

Weeratunga PN, Caldera MC, Gooneratne IK, Gamage R, Perera P. Neurological manifestations of dengue: A cross sectional study. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2014;12:189-193.

WHO. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control – New edition. World Health Organization and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Geneva: WHO Press, 2009

Wordpresscom. RPh on Dengue. Available from:

<https://rphondengue.wordpress.com/2014/09/17/dengue-case-classification-by-severity/> [Accessed 13 April 2017].