

Complicaciones neurológicas en la infección por el virus del dengue

Neurological complications in dengue virus infection

Mileny Piedra Garcés^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-6971-0575>

Ayme Lescay Vizcaya¹ <https://orcid.org/0000-0001-7945-1813>

Ariadna Santa Cruz Pacheco Espino¹ <https://orcid.org/0000-0003-2665-4662>

Niushka Leyva de la Cruz¹ <https://orcid.org/0000-0003-0621-5603>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad Manuel Fajardo. Hospital Pediátrico Borrás Marfán. La Habana, Cuba.

*Autor para correspondencia: milenap@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Se ha descrito compromiso neurológico en la infección por virus del dengue. El espectro clínico es muy amplio y va desde la disfunción muscular leve a la encefalitis.

Objetivo: Describir las características clínicas, humorales e imagenológicas de una paciente con encefalitis por dengue, así como el tratamiento realizado y su evolución.

Presentación del caso: Paciente femenina, de 11 años de edad, con antecedentes personales de salud aparente (no enfermedad crónica o infecciones agudas frecuentes), que ingresó en el Hospital Pediátrico Borrás - Marfán con manifestaciones clínicas de cefalea y vómitos, a lo que se asociaron posteriormente síntomas y signos de hipertensión endocraneana y fiebre. Apoyado en el análisis clínico, de laboratorio e imagenológico, se realizó el diagnóstico de una encefalitis por virus del dengue. Se realizó tratamiento contra el edema cerebral con mejoría clínica después de 14 días; tuvo una evolución satisfactoria.

Conclusiones: La infección por el virus del dengue evoluciona generalmente de forma benigna, pero puede presentar varias complicaciones, entre las que se

encuentran las neurológicas. Aunque este virus no es la etiología infecciosa más frecuente de las neuroinfecciones, siempre se debe tener en cuenta, dado el contexto epidemiológico de nuestro país. La meningoencefalitis por este microorganismo tiene características clínicas y humorales similares a otras meningoencefalitis virales, por lo que pueden aparecer complicaciones, de las que depende el tratamiento y la evolución de la enfermedad.

Palabras clave: arbovirus; virus dengue; encefalitis viral.

ABSTRACT

Introduction: Neurological compromise has been described in dengue virus infection, its clinical spectrum is very broad and ranges from mild muscle dysfunction to encephalitis.

Objective: To describe the clinical, humoral and imaging characteristics of a patient with dengue encephalitis, as well as the treatment used and evolution.

Case report: We report the case of an 11 year-old female patient, with apparent healthy personal history (no chronic disease or frequent acute infections). She was admitted to Borrás - Marfán Pediatric Hospital with clinical manifestations of headache and vomiting; after that symptoms and signs of intracranial hypertension and fever associated. Supported by clinical, laboratory and imaging analysis, a diagnosis of dengue virus encephalitis was made. Cerebral edema was treated with clinical improvement after 14 days; she evolved satisfactorily.

Conclusions: Dengue virus infection generally evolves benignly, but several complications can be present, including the neurological ones. Although this virus is not the most frequent infectious aetiology of neuroinfections, it should always be taken into account, given the epidemiological context of our country. Meningoencephalitis has clinical and humoral characteristics similar to other viral meningoencephalitis due to this microorganism, so complications may appear, on which treatment and evolution depend.

Keywords: arboviruses; dengue viruses; viral encephalitis.

Recibido: 14/04/2021

Aprobado: 22/07/2021

Introducción

El dengue es una de las enfermedades reemergentes más importantes del mundo actual ya que origina entre 50 y 100 millones de casos anuales en más de 100 países de África, América, Mediterráneo Oriental, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental. Causa alrededor de 24 mil defunciones al año, gran parte en niños. En 1970 solo nueve países habían sufrido epidemias de dengue hemorrágico, cifra que para 1995 se había cuadruplicado. En 1981, la epidemia cubana de dengue hemorrágico fue la primera más grande de este tipo en América.⁽¹⁾

El virus dengue (DENV, por sus siglas en inglés) es uno de los arbovirus (grupo formado por más de 500 virus) que con más frecuencia afectan al ser humano. Forma parte del género *Flavivirus* y es un virus ARN (ácido ribonucleico) del cual existen cuatro serotipos. La infección primaria por un serotipo confiere inmunidad ante este serotipo, mediante anticuerpos IgM desde el quinto día de la fiebre, pero se pueden contraer sucesivas infecciones por los otros tres serotipos restantes. Los anticuerpos IgG se elevan a partir del noveno día y son detectables de por vida. El principal vector del virus es el mosquito *Aedes aegypti*, seguido por *Aedes albopictus*.⁽¹⁾

Se ha descrito que la incidencia del compromiso neurológico en la infección por DENV es de 10 %. El espectro clínico es muy amplio y va desde la disfunción muscular leve a la encefalitis.⁽¹⁾

En la Unidad de Terapia Intensiva, del Hospital Pediátrico Borrás - Marfán, se han recibido a los pacientes con dengue grave, que han ingresado en la institución desde hace dos años. El objetivo de este trabajo fue describir las características clínicas, humorales e imagenológicas de una paciente con encefalitis por dengue, así como el tratamiento realizado y su evolución.

Presentación del caso

Se presenta paciente femenina, de 11 años de edad y piel blanca. Comenzó con cefalea que cedía con la administración de dipirona por vía oral, asociada a

un vómito amplio con restos de alimentos. Después de 48 h, reaparecieron cinco vómitos amplios acompañados de decaimiento, fatiga, palidez, y al día siguiente, reapareció la cefalea. Luego de otras 48 horas, presentó fiebre y visión borrosa.

Historia personal, familiar y psicosocial: Nació por parto eutócico a las 38 semanas de edad gestacional, con peso adecuado para la edad gestacional y Apgar 9-9; con antecedentes personales de salud aparente (no enfermedad crónica o infecciones agudas frecuentes). No se reportan antecedentes familiares o psicosocio-ambientales de interés.

Hallazgos clínicos

La paciente presentó paulatinamente diplopía y estrabismo del ojo derecho que luego se tornó bilateral, más evidente en el ojo derecho; reflejo pupilar perezoso; parálisis de ambos rectos laterales y paresia del músculo oblicuo inferior de ambos ojos; esotropía de entre 12° - 15° en el ojo derecho; turbidez vítrea en ojo derecho, no así en el izquierdo. Se observó en el fondo de ojo papiledema bilateral, también ligeramente mayor en el ojo derecho, con dilatación venosa, sin hemorragias o exudados.

Evaluación diagnóstica

Criterios diagnósticos: Según los elementos clínicos aportados, se diagnosticó un síndrome de hipertensión endocraneana aguda, y se sospechó como causa una infección del sistema nervioso central.

Se realizaron estudios de laboratorio, los que se presentan en la **Tabla**:

Tabla - Exámenes de laboratorio

Complementarios	Resultados
Hemograma completo	Hematocrito: 0,42 Leucocitos: 9,5 x10 ⁹ /L, Polimorfonucleares: 57 % Linfocitos: 42 % Eosinófilos: 1 %
Eritrosedimentación	12 mm/h
Gasometría e Ionograma	PO ₂ (98 mmHg), PCO ₂ (35,5 mmHg), pH (7,350), SO ₂ (97,9 %), cHCO ₃ (19,2 mmol/L), BE (-5,8 mmol/L), Na (136,8 mmol/L), Cl (109,0 mmol/L), Ca (1,120 mmol/L), K (4,12 mmol/L)

PCR para COVID-19	Negativo
IgM para virus dengue	Reactivo
Estudio citoquímico del LCR	Aspecto: incoloro, transparente. Presión: 11 cm de H ₂ O Celularidad: 0/mm ³ Pandy: Negativo Proteínas: 0,2 g/ L Glucorraquia: 3,2mmol/ L
Estudio microbiológico del LCR	Tinción de Gram del LCR: no se observó morfología bacteriana. Estudio bacteriológico del LCR: no se obtuvo crecimiento bacteriano. Estudio virológico del LCR: IgM positiva para virus dengue
PCR para virus dengue	Serotipo dengue 1

PO₂: presión parcial de oxígeno, PCO₂: presión parcial de dióxido de carbono, pH: potencial de hidrogeniones, SO₂: saturación de oxígeno, HCO₃: bicarbonato, BE: exceso de bases, Na: sodio, Cl: cloro, Ca: calcio, K: potasio, LCR: líquido cefalorraquídeo

Estudios de imágenes: Se le realizó tomografía axial computarizada multicorte de cráneo, que no fue concluyente, por lo que se le realizó, además, una resonancia magnética nuclear de cráneo donde no se detectaron lesiones de interés.

Otros métodos de diagnóstico utilizados: No procede.

Diagnóstico diferencial

Al inicio se pensó en otras causas de hipertensión endocraneana frecuentes a esta edad, como aquellas que se comportan como procesos expansivos intracraneales que pueden provocar aumento del volumen cerebral u obstructivos que pueden provocar aumento del volumen del LCR, principalmente tumores, malformaciones vasculares, hemorragias, infartos isquémicos, trombosis de senos venosos; lo que se descartó por el estudio de imágenes. Luego cobró mayor importancia la sospecha diagnóstica de neuroinfección con la aparición de fiebre y la persistencia de los síntomas. Finalmente, con el apoyo de los resultados de los estudios complementarios (Tabla 1), se llegó al diagnóstico de una encefalitis por virus del dengue, serotipo 1.

Intervenciones terapéuticas

Intervención quirúrgica: No procede

Tratamiento farmacológico: Se inició tratamiento con manitol y furosemida. Al no observarse mejoría del cuadro después de cinco días, se suspendió la furosemida y se comenzó con acetazolamida, solución salina hipertónica a 3 % y dexametasona. Además, se empleó el aciclovir ante la sospecha inicial de etiología viral de la encefalitis, el que se suspendió al confirmarse la infección por virus del dengue.

Otros tratamientos utilizados: No procede

Seguimiento y resultados clínicos

Después de catorce días de terapéutica, se observó mejoría del cuadro clínico neurológico inicial: desaparición de vómitos, fotofobia, cefalea y visión borrosa; con mejoría evidente de la diplopía y con discreta resolución del papiledema ya que este es un signo de resolución tardía. Se egresó del servicio a los 19 días de estadía. Se continuó seguimiento un mes después por consulta externa de Neurología con resolución total de alteraciones neurológicas.

Discusión

Según lo revisado en la literatura, la patogenia de las diversas manifestaciones neurológicas de las infecciones por DENV son varias: acción viral directa, trastornos metabólicos, mecanismo inmunomediado o respuesta inmune exagerada. Las enfermedades neurológicas se dividen en centrales y periféricas. Las enfermedades centrales observadas son meningitis, meningoencefalitis, encefalitis, cerebelitis, opsoclono - mioclono, encefalopatía, accidente vascular cerebral, hematoma subdural, vasculitis cerebral, mielitis, encefalomielitis aguda diseminada y coriorretinitis. La encefalopatía incluye alteración de conciencia, crisis convulsivas, trastornos del ánimo y conducta, depresión y psicosis. El compromiso periférico incluye síndrome de Guillain Barré, mononeuritis múltiple, parálisis hipokalémica, parálisis diafragmática y miositis.^(2,3,4,5)

Es de notar en este caso, que la fiebre, que es uno de los signos cardinales de la infección por DENV y de cualquier neuroinfección, no fue de los signos de presentación inicial, sino que las manifestaciones neurológicas aparecieron antes, por lo que la etiología infecciosa del SNC no fue de los diagnósticos más probables sospechados inicialmente. No obstante, entre los primeros complementarios realizados a su ingreso estuvo la IgM para virus dengue, teniendo en cuenta las manifestaciones iniciales y el contexto epidemiológico. Al realizar el estudio del LCR, no se encontraron células y el estudio bacteriológico fue negativo, con lo que se descartó la etiología infecciosa bacteriana, aunque se mantuvo la hipótesis de una encefalitis de etiología viral.

Se realizaron, además, estudios de imágenes, principalmente para descartar otras causas del síndrome de hipertensión endocraneana, que no arrojaron datos de interés. Según se ha reportado, la encefalitis por DENV puede producir o no alteraciones en la resonancia magnética. El hallazgo más frecuente es el edema cerebral. Puede observarse cambios de señal en sustancia gris, sustancia blanca, tálamos, ganglios basales, cápsula interna y lesiones cortico - subcorticales. Las lesiones bitemporales pueden confundirse con encefalitis herpética y las lesiones profundas de sustancia gris pueden ser idénticas a las producidas por otros flavivirus.⁽³⁾

En estudios internacionales desde hace varios años ya se reportaban manifestaciones neurológicas asociadas a la infección por DENV. Por ejemplo: en Asia, entre 1987 y 1998, *Pancharoen* y *Thisyakorn* estudiaron 1493 pacientes pediátricos con serología positiva para dengue y reportaron manifestaciones neurológicas en 5,4 % de los niños.⁽⁶⁾ En 1996, *Lum* y otros reportaron que seis casos pediátricos presentaron encefalitis y cambios electroencefalográficos que fueron confirmados para DENV por aislamiento viral, IgM y PCR en suero y LCR.⁽⁷⁾

Más recientemente, en una serie de casos de dengue infantil de la India, 28 % de los 71 niños ingresados durante un año presentó algún tipo de complicación neurológica: encefalopatía (40 %), encefalitis (30 %), déficit motor (15 %), mielitis transversa (5 %), encefalomielitis aguda diseminada (5 %) o síndrome de Guillain-Barré (5 %).⁽⁵⁾

En varios estudios realizados en Brasil desde 2008 hasta 2017, también se reportaron manifestaciones neurológicas. Por ejemplo, en un estudio de 498 casos confirmados, 5,6 % presentó una complicación neurológica; 3,8 %, parestesias; 2 %, encefalitis; 1 %, encefalopatía; 0,8 %, crisis epilépticas; 0,4 %, meningoencefalitis; y 0,4 %, paresia. En este estudio, el serotipo 3 fue el más prevalente.^(4,8)

En el año 2013, *Padilla* y otros reportaron, por primera vez, afectaciones neurológicas en tres pacientes adultos cubanos con dengue;⁽⁹⁾ en uno de ellos se identificó el serotipo 2. En 2015, se reportó un caso fallecido de una paciente de 18 años de edad con diagnóstico de una encefalitis por DENV serotipo 4.⁽¹⁰⁾ No se encontraron otros reportes en Cuba de pacientes con manifestaciones neurológicas asociadas al dengue.

Conclusiones

La infección por el virus del dengue evoluciona generalmente de forma benigna, pero debe tener una vigilancia continuada desde el diagnóstico, pues puede tener varias complicaciones, entre las que se encuentran las neurológicas, como es el caso descrito. Aunque el DENV no es la etiología infecciosa más frecuente de las neuroinfecciones, siempre se debe tener en cuenta, dado el contexto epidemiológico de nuestro país. La meningoencefalitis por este microorganismo tiene características clínicas y humorales similares a otras meningoencefalitis virales, por lo que pueden aparecer complicaciones, de las que depende el tratamiento y la evolución de la enfermedad.

Agradecimientos

A todo el Servicio de Terapia Intensiva, del Hospital Borrás - Marfán, por haber proporcionado la información necesaria para la realización del trabajo.

Referencias bibliográficas

1. Guzmán MG, Vázquez S, Álvarez M, Pelegrino JL, Ruiz D, Martínez PA, et al. Vigilancia de laboratorio de dengue y otros arbovirus en Cuba, 1970-2017. *Revista Cubana de Medicina Tropical*. 2019 [citado: 10/12/2020];71(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602019000100008
2. Aguilar W, Huamán M. Presentaciones atípicas de la infección por el virus del dengue: Una Revisión de la Literatura. *Rev Med Trujillo*. 2017 [citado: 10/12/2020];12(1):29-31. Disponible en: <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/article/view/1459>
3. Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas asociadas a la infección por el virus del dengue. *Rev Neurol*. 2019;69:113-22. Doi: <https://doi.org/10.33588/rn.6903.2019140>
4. Tassara MP, Guilarde AO, Rocha BAMD, Féres VCR, Martelli CMT. Neurological manifestations of dengue in Central Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017;50:379-82. Doi: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0444-2016>
5. Sil A, Biswas T, Samanta M, Konar MC, De AK, Chaudhuri J. Neurological manifestations in children with dengue fever: an Indian perspective. *Trop Doct*. 2017;47:145-9. Doi: <https://doi.org/10.1177/0049475516679788>
6. Pancharoen C, Thisyakorn U. Neurological manifestations in Dengue patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2001 [citado: 15/01/2021];32:341-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11556587/>
7. Lum L, Lam S, Choy Y, George R, Harun F. Dengue encephalitis: a true entity? *Am J Trop Med Hyg*. 1996;54:256-9. Doi: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1996.54.256>
8. Rocha BAM, Guilarde AO, Argolo AFLT, Tassara MP, Da Silveira LA, Junqueira IC, et al. Dengue-specific serotype related to clinical severity during the 2012/2013 epidemic in centre of Brazil. *Infect Dis Poverty*. 2017;6:116. Doi: <https://doi.org/10.1186/s40249-017-0328-9>
9. Padilla B, Wainshtok D, Martínez JP, Rivero E, Herrera A, Callol J, et al. Respuesta neuroinmunológica en la encefalitis asociada al virus del dengue. *Vac*

Monitor. 2013 [citado: 10/12/2020];22(3):9-13. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=46339>

10. Fernández JA, Domínguez M, Cobo Y, Hernández CA, Mezquía N. Encefalitis aguda asociada a una infección de dengue. Rev 16 de Abril. 2015 [citado: 10/12/2020];54(257):84-90. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=59206>

Conflictos de intereses

Todos los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Mileny Piedra Garcés, Ayme Lescay Vizcaya.

Curación de datos: Ariadna Santa Cruz Pacheco Espino, Niushka Leyva de la Cruz.

Análisis formal: Mileny Piedra Garcés, Ayme Lescay Vizcaya.

Investigación: Ariadna Santa Cruz Pacheco Espino, Niushka Leyva de la Cruz

Metodología: Mileny Piedra Garcés

Recursos: Ayme Lescay Vizcaya

Software: Ariadna Santa Cruz Pacheco Espino

Supervisión: Mileny Piedra Garcés

Redacción (borrador original): Mileny Piedra Garcés, Ariadna Santa Cruz Pacheco Espino

Redacción (revisión y edición): Mileny Piedra Garcés, Ayme Lescay Vizcaya