

Encefalitis como complicación neurológica por dengue

Encephalitis as neurological complication due dengue

Mario Lora-Andosilla¹, Amilkar Almanza-Hurtado¹, Tomás Rodríguez-Yáñez¹,
María Cristina Martínez-Ávila² y Carmelo Dueñas-Castell³

¹Medicina Crítica y Cuidados Intensivos, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

²Epidemiología Clínica. Nuevo Hospital Bocagrande, Cartagena, Colombia.

³Medicina Crítica y Cuidados Intensivos, Universidad de Cartagena, UCI Gestión Salud, Cartagena, Colombia.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

El presente trabajo no cuenta con fuente de financiamiento.

Recibido: 11 de mayo de 2021. (Segunda versión: 29 de noviembre de 2021) / Aceptado: 2 febrero de 2022

Resumen

Se presenta el caso de un varón de 32 años, previamente sano, que consultó por fiebre de cinco días, cefalea, dolor retro-ocular, rash, petequias, mialgias, artralgias y dolor abdominal. Presentaba leucopenia, trombocitopenia intensa, transaminitis y tiempo de coagulación prolongado. Se diagnosticó un dengue grave con coagulopatía que requirió manejo en Unidad de Cuidados Intensivos. Evolucionó con alteración del estado de conciencia, agitación psicomotora y agresividad. Se descartaron alteraciones estructurales, isquémico-hemorrágicas, infecciones bacterianas y micóticas. Se confirmó finalmente una encefalitis por dengue por una RPC para virus dengue positiva en LCR. Se brindaron medidas de soporte con una evolución favorable. La encefalitis es la complicación neurológica más grave tras la infección por virus del dengue.

Palabras clave: encefalitis por dengue; encefalopatía; virus dengue.

Abstract

We present the case of a 32-year-old male, previously healthy, with a 5-day history of fever, frontal-occipital headache, retro-ocular pain, rash, petechiae, myalgia, arthralgia, and abdominal pain. Blood tests with leukopenia, severe thrombocytopenia, transaminitis, long clotting times. Severe dengue with associated coagulopathy was diagnosed, indicating transfer to ICU. Presents torpid evolution, altered state of consciousness, psychomotor agitation, and aggressiveness. Structural, ischemic-hemorrhagic alterations, bacterial and fungal infections were ruled out. Finally diagnosing dengue encephalitis, confirmed by DENV PCR in CSF. Support measures are provided with favorable evolution. Encephalitis is the most serious neurological complication after dengue virus infection.

Keywords: dengue encephalitis; encephalopathy; dengue virus.

Introducción

El dengue es una enfermedad febril causada por el arbovirus denominado virus del dengue (DENV), perteneciente a la familia *Flaviviridae*, del género *Flavivirus*. Su transmisión se produce por la picadura de la hembra del mosquito *Aedes aegypti* (principal vector) y *Aedes albopictus*; los cuales son mosquitos diurnos, domésticos, que prefieren alimentarse de humanos¹. Es una enfermedad con gran impacto epidemiológico que amenaza la salud pública a nivel mundial. Afecta especialmente a los países de climas tropicales

y subtropicales, donde la urbanización no planificada, las migraciones de la población y la falta de eficacia de los mecanismos de control de vectores han contribuido a su propagación; la cual se da por el ciclo de transmisión humano-mosquito-humano^{1,2}.

El virus posee cinco serotipos inmunológicos (DENV-1 a DENV-5), los cuales tienen diferencias en la composición de sus genomas y antígenos de superficie¹. La infección confiere inmunidad permanente (homotípica) para el mismo serotipo; sin embargo, la inmunidad contra los otros serotipos (heterotípica) se da en forma transitoria, menos a un año². A medida que la infección por los otros serotipos, segunda

Correspondencia a:

María Cristina Martínez-Ávila,
cristina.martinezavila@gmail.com

infección, comienzan a presentarse en el mismo paciente se aumenta el riesgo de complicaciones graves por el dengue incluyendo las neurológicas debido en parte a la presencia del fenómeno de amplificación dependiente de anticuerpos³⁻⁵. A pesar de que los casos por dengue han aumentado durante las últimas décadas en Colombia; las complicaciones neurológicas atribuidas al virus del dengue son muy infrecuentes⁶. En algunos países se han reportado tasas de incidencias correspondientes a menos del 1% de los casos^{4,7-9}. Generalmente, se presentan en forma esporádica y en la mayoría de los casos su curso no es mortal.

Se expone el caso clínico de un paciente que ingresó a la unidad de cuidados intensivos (UCI) por un cuadro de dengue grave, con posterior compromiso del estado de conciencia, en quien se documentó una encefalitis por dengue. Resaltamos la importancia de la sospecha clínica temprana, exámenes de laboratorio, diagnóstico oportuno y tratamiento médico actual.

Caso clínico

Varón de 32 años, previamente sano, con esquema de vacunación completo incluyendo fiebre amarilla, ingresó remitido de un centro de atención primaria a la UCI, con el diagnóstico serológico de dengue. Hacia 5 días presentaba fiebre de 38,5°C acompañado de cefalea fronto-occipital, dolor retro-ocular persistente, rash cutáneo generalizado, mialgias, artralgias, y dolor abdominal difuso. Los signos vitales eran normales, estaba alerta, orientado en las tres esferas, mucosas secas, sin aspecto tóxico, estigmas de sangrado o signos de alteración neurológica. Llamaba la atención la presencia de petequias generalizadas. Los exámenes de laboratorio del ingreso mostraron una pancitopenia (leucocitos 2.800/mm³, plaquetas 18.000/mm³), coagulopatía de consumo (alanina aminotransferasa sérica 109 U/L, aspartato aminotransferasa sérica 597 U/L, tiempo de tromboplastina 46,3 seg y tiempo protrombina 20,6 segundos). Al quinto día de enfermedad, se realizó una serología para confirmar el diagnóstico, por técnica de ELISA por inmunocromatografía IgM e IgG que resultó positiva para dengue. Adicionalmente, se tomaron IgM para virus chikungunya (CHKV) e IgM y TR-RPC para virus de Zika (ZIKV), con resultados negativos. Se realizó una ecografía abdominal que mostró una mínima cantidad de líquido perihepático, periesplénico, interasas y en el fondo de saco pelviano. El hígado tenía un aumento difuso de su ecogenicidad y disminución de la definición vascular portal por esteatosis, sin lesiones focales. El paciente no requirió transfusión de hemoderivados, pues no presentó sangrado durante su estancia hospitalaria. Se realizó manejo de soporte dado por hidratación, gastroprotección y acetaminofeno por horario.

A las 48 horas de su ingreso presentó agitación psicomotora, agresividad y comportamiento bizarro, ingiriendo su propia orina, que coincidió con un episodio de hipotensión arterial, con 70/40 mmHg. Posteriormente presentó deterioro neurológico y somnolencia, con Glasgow de 13/15, sin signos meníngeos ni de focalización neurológica. Ante la inminencia de choque hemodinámico, se optimizó la hidratación intravenosa con cristaloides, obteniendo una mejoría hemodinámica, pero persistió con la alteración conductual. La tomografía de cráneo fue normal. Se controlaron exámenes de laboratorio que mostraron una leucocitosis de 26.800/mm³, hematocrito 54%, plaquetas 114.000/mm³, alanina aminotransferasa sérica 209 U/L, aspartato aminotransferasa sérica 604 U/L. Se realizó una punción lumbar cuyo análisis citoquímico reveló una pleocitosis leve, de predominio mononuclear e hiperproteínoorraquia (leucocitos 10/mm³, linfocitos 80% y proteínas 276 U/L). Se inició cobertura antibacteriana empírica considerando una meningitis bacteriana aguda (ceftriaxona 2 g i.v cada 12 h). Adicionalmente, se realizó una RPC para *Mycobacterium tuberculosis*, panel FilmArray para meningitis/encefalitis y un cultivo corriente, todos con resultados negativos, por lo que se suspendieron los antimicrobianos. Se realizó una RPC en LCR para dengue la cual fue positiva. El examen fue confirmado en el laboratorio de referencia, con una muestra pareada en el Instituto Nacional de Salud, Colombia, confirmando el diagnóstico de una encefalitis por virus del dengue. Continuó con vigilancia neurológica y manejo de soporte con cristaloides en UCI, con una evolución satisfactoria a partir de los cuatro días de internación y una recuperación completa al sexto día. Los exámenes de laboratorio de control fueron normales, dándose de alta con educación sobre los signos de alarma, recomendaciones generales y control en consulta externa.

Discusión

Durante los últimos años, las manifestaciones neurológicas típicas y atípicas de la infección por DENV han ido en ascenso, con una incidencia observada entre 0,5 y 6,2%⁹, aunque se cree que existe un subdiagnóstico debido a los casos que transcurren en forma asintomática. En algunos países del Medio Oriente, la incidencia se ha reportado en menos del 1% de los casos¹⁰. En Colombia, no contamos con estadísticas claras para esta entidad; no obstante, se conoce que circulan los primeros cuatro serotipos DENV con un aumento en la circulación del serotipo 1, y disminución del serotipo 3 todos relacionados con la afección neurológica^{2,6}. Al DENV-5 todavía no se le ha atribuido afección neurológica; ya que los escasos casos reportados han generado sólo sintomatología febril leve⁵.

Las manifestaciones clínicas con afección del sistema nervioso central (SNC) por el DENV son variables, cursando desde formas asintomáticas hasta la muerte del paciente. En la mayoría de los casos se presentan desde los primeros 2 a 30 días de haber iniciado el cuadro^{4,8,9}. Las alteraciones descritas durante la fase aguda son: cefalea, irritabilidad, insomnio, letargia, estupor y coma. Durante la fase post-infecciosa se puede presentar encefalomielitis, neuromielitis óptica, polineuropatía. Otras manifestaciones incluyen meningitis, miositis, enfermedad cerebrovascular isquémica y/o hemorrágica, parálisis hipokalémica, papiledema, neuropatía frénica, parálisis oculomotora, maculopatía y síndrome de fatiga crónica⁹. En nuestro caso, las manifestaciones neurológicas se dieron a partir de las 48 h del ingreso. Se presentaron inicialmente como “irritabilidad con posterior conversión a somnolencia”. Cabe recordar que la aparición de somnolencia, irritabilidad, hipotermia o dolor abdominal han sido asociadas a la aparición de inminencia de choque por dengue. Es por eso que, la hidratación durante esta fase de la enfermedad es clave para evitar su progresión.

Otros autores^{3,4,9} han preferido categorizar las alteraciones neurológicas del dengue, las que se expresan en la Tabla 1.

La encefalitis es la manifestación neurológica más frecuentemente asociada a la infección por DENV. Esta puede acompañarse de convulsiones, alteración del estado de conciencia y cefalea. El 50% de los casos presentan los síntomas clásicos como mialgias, diarrea, dolor abdominal, rash cutáneo y sangrado⁹; como ocurrió en este caso.

La patogénesis del DENV con afección al SNC es controversial y poco esclarecida. Se plantean varias teorías con relación a los efectos neurotrópicos del virus, efectos sistémicos de la infección y el papel mediado por la in-

munidad humoral y celular¹¹. Se sabe, a través de estudios en animales de laboratorio¹², que durante la infección aguda se produce un aumento de citocinas, especialmente TNF- α , interferón γ e interleuquina-2. El efecto neto es la generación de un proceso inflamatorio sistémico que favorece la disfunción y daño endotelial con la consiguiente aparición de extravasación del contenido intravascular y diátesis hemorrágica, que genera disfunción multiorgánica incluyendo el SNC¹³. Otras alteraciones producidas por el DENV y que potencialmente podrían contribuir a las alteraciones del SNC son: trombocitopenia causada por destrucción periférica, mayor secuestro esplénico y depleción de la línea megacariocítica en la médula ósea por acción directa del virus; y trastornos en la cascada de coagulación, coagulopatía de consumo debido a depleción de fibrinógeno y fibrinólisis^{11,13}.

La detección de la infección por DENV por serología es particularmente complejo en zonas endémicas para otros flavivirus, debido a la reacción cruzada precipitada por los epítomos compartidos, especialmente en la proteína E de los diferentes flavivirus, por lo tanto, podría generar reacción cruzada de los anticuerpos¹⁴. Estas reacciones son particularmente relevantes en zonas con circulación de ZIKV y CHKV como en nuestro medio. Durante el abordaje de nuestro paciente se realizaron pruebas para descartar coinfección o presencia de estos virus¹⁴.

El diagnóstico de encefalitis por DENV se realiza teniendo en cuenta los siguientes criterios⁹: fiebre aguda; signos clínicos asociados a compromiso del SNC (irritabilidad, Glasgow < 14, letargia, estupor, coma, convulsiones, entre otras); presencia de IgM para dengue, antígeno NS1, o DENV-ARN positivo para dengue en suero o LCR y excluir otras causas de encefalitis y encefalopatía aguda. Dentro de las infecciones por arbovirus asociadas

Tabla 1. Categorización de alteraciones neurológicas del dengue

Categorías	Manifestaciones clínicas	Laboratorio	Estudio de LCR
Encefalitis por dengue	Escala de Glasgow < 14 Signos de focalización, convulsiones	Ausencia de otras infecciones virales o bacterianas	Pleocitosis o positividad para (IgM dengue, NS1 o DENV-ARN)
Encefalopatía por dengue	Similar a la anterior y asociado a alteraciones metabólicas, choque prolongado, CID, hemorragia intracraneal	Hiponatremia, acidosis, disfunción hepática o renal	Normal
Síndrome neurológico mediado por inmunidad	Presencia de: encefalomielitis aguda diseminada, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré, mononeuropatía Se presentarán entre la 2º y 4º semana posterior a una infección por dengue confirmada	Específica para cada entidad	Disociación albúmino-citológica en caso de síndrome de Guillain-Barré
Disfunción muscular asociada al dengue	Dolor muscular generalizado, astenia, adinamia	Elevación de los niveles de CK	NA

CID: coagulación intravascular diseminada, CK: creatinquinasa, NA: no aplica. Fuente: adaptación de ref. 9.

con encefalitis generalmente se relacionan con infección por DENV como en el caso presentado. Otros flavivirus relacionados con esta condición clínica es el ZIKV y los alfavirus (virus chikungunya). En nuestro medio, es difícil realizar un diagnóstico clínico diferencial con otras infecciones virales endémicas o causas metabólicas de encefalitis, por lo que se hace necesario demostrar la presencia del virus en pruebas moleculares en LCR, como en el caso expuesto. En nuestro paciente llamó la atención la alteración del estado neurológico acompañado de leucocitosis marcada, motivo por el cual se realizó una cobertura antibacteriana empírica para una neuroinfección. Los reportes de series clínicas han mostrado que el dengue puede presentar leucocitosis en un tercio de los casos, generalmente en cuadros graves^{1,7-9}. Por eso, tan pronto obtuvimos los resultados de los cultivos negativos decidimos suspender la terapia antimicrobiana.

El tratamiento médico es de soporte ya que el dengue es una infección autolimitada^{1,6}. La preocupación principal en los casos de encefalitis consiste en la protección de la vía aérea como primera medida^{2,9}. Seguidamente, estabilizar la parte hemodinámica con el uso de cristaloideos, lactato de ringer y, en algunos casos especiales, utilizar infusiones de coloides; preferiblemente si hay persistencia del déficit del volumen intravascular a pesar

del uso de lactato^{2,9}. En circunstancias muy especiales (choque, miocarditis por dengue) se debe considerar el uso de vasopresores e inotrópicos para tratar de estabilizar la parte hemodinámica^{1,2}. No olvidar la corrección de la coagulopatía apoyándose en la transfusión de plaquetas y/o factores de la coagulación. Para el manejo de la fiebre se prefiere el uso de acetaminofeno. El uso de antiinflamatorios no esteroideos y corticosteroides esta proscrito¹⁵. Adicionalmente, no se ha demostrado que los bolos de metilprednisolona mejoren la sobrevida del choque y/o encefalitis por dengue¹⁶. Las estatinas¹⁷, cloroquina¹⁸, balapiravir¹⁹ y celgosivir¹ no han demostrado beneficio en estas infecciones. En este caso no había indicación de intubación orotraqueal y hubo una adecuada respuesta hemodinámica al manejo con líquidos intravenosos.

Finalmente, resaltamos que en países con alta endemicidad para dengue sería prudente, después de descartar otras arbovirus o co-infecciones, investigar infecciones causadas por este virus en todo paciente que presente fiebre acompañada de cualquier alteración neurológica. Igualmente se enfatiza en la importancia del monitoreo clínico continuo y medidas de soporte, lo que permitirá tratar las posibles complicaciones que se puedan presentar a corto plazo, impactando en el desenlace clínico del paciente.

Referencias bibliográficas

- 1.- Wilder-Smith A, Ooi E E, Horstick O, Wills B. Dengue. *Lancet* 2019; 393: 350-63. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32560-1.
- 2.- Sabir M J, Al-Saud N B S, Hassan S M. Dengue and human health: A global scenario of its occurrence, diagnosis and therapeutics. *Saudi J Biol Sci* 2021; 28: 5074-5080. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.05.023.
- 3.- Simmons C, McPherson K, Van Vinh Chau N, Hoai Tam DT, Young P, Mackenzie J, et al. Recent advances in dengue pathogenesis and clinical management. *Vaccine* 2015; 33: 7061-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.09.103.
- 4.- Christo P P. Encephalitis by dengue virus and other arboviruses. *Arq Neuropsiquiatr* 2015; 73: 641-3. doi: 10.1590/0004-282X20150108.
- 5.- Mustafa M S, Rasotgi V, Jain S, Gupta V. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. *Med J Armed Forces India* 2015; 71: 67-70. doi: 10.1016/j.mjafi.2014.09.011.
- 6.- Instituto Nacional de Salud. Vigilancia y análisis del riesgo en salud pública: Protocolo de vigilancia en salud pública-Dengue; 2017 Diciembre; República de Colombia. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Dengue/7.%20Dengue%20PROTOCOLO.pdf>.
- 7.- Kularatne S A M, Pathirage M M K, Gunasena S. A case series of dengue fever with altered consciousness and electroencephalogram changes in Sri Lanka. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008; 102: 1053-54. doi: 10.1016/j.trstmh.2008.06.001.
- 8.- Cam B V, Fonsmark L, Hue N B, Phuong N T, Poulsen A, Heegaard E D. Prospective case-control study of encephalopathy in children with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 848-51. doi: 10.4269/ajtmh.2001.65.848.
- 9.- Carod-Artal F J. Complicaciones neurológicas asociadas a la infección por el virus del dengue [Neurological complications associated with dengue virus infection]. *Rev Neurol* 2019; 69: 113-22. doi: 10.33588/rn.6903.2019140.
- 10.- Baloch M, Baig A M, Ochani R K. Is dengue the new rising global health problem? The outbreak of 2019 in Pakistan. *Minerva Med* 2020 . doi: 10.23736/S0026-4806.20.06636-7.
- 11.- Castellanos J, Bello J, Velandia-Romero M. Manifestaciones neurológicas durante la infección por el virus del dengue. *Infectio* 2014; 18: 167-76. doi: 10.1016/j.infect.2014.02.006.
- 12.- Misra U K, Kalita J, Mani V E, Chauhan P S, Kumar P. Central nervous system and muscle involvement in dengue patients: A study from a tertiary care center. *J Clin Virol* 2015; 72: 146-51. doi: 10.1016/j.jcv.2015.08.021.
- 13.- Puccioni-Sohler M, Rosadas C. Advances and new insights in the neuropathogenesis of dengue infection. *Arq Neuropsiquiatr* 2015; 73: 698-703. doi: 10.1590/0004-282X20150074.
- 14.- Muller D A, Depelsenaire A C, Young P R. Clinical and laboratory diagnosis of dengue virus infection. *J Infect Dis* 2017; 215 (suppl_2): S89-S95. doi: 10.1093/infdis/jiw649.
- 15.- Nguyen T H T, Nguyen T H Q, Vu T T, Farrar J, Hoang T L, Dong T H T, et al. Corticosteroids for dengue-why don't they work? *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7:e2592. doi: 10.1371/journal.pntd.0002592.
- 16.- Panpanich R, Sornchai P, Kanjanaratanakorn K. Corticosteroids for treating dengue shock syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (3): CD003488. doi: 10.1002/14651858.CD003488.pub2.
- 17.- Martínez-Gutiérrez M, Castellanos J E, Gallego-Gómez J C. Statins reduce dengue virus production via decreased virion assembly. *Intervirology* 2011; 54: 202-16. doi: 10.1159/000321892.
- 18.- Rodrigo C, Fernando S D, Rajapakse S. Clinical evidence for repurposing chloroquine and hydroxychloroquine as antiviral agents: a systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 979-87. doi: 10.1016/j.cmi.2020.05.016.
- 19.- Troost B, Smit J M. Recent advances in antiviral drug development towards dengue virus. *Curr Opin Virol* 2020; 43: 9-21. doi: 10.1016/j.coviro.2020.07.009.