

Complicaciones neurológicas asociadas a infección por virus dengue: una actualización



DOI: <http://dx.doi.org/10.23857/dc.v5i1.1083>

Ciencias de la salud  
Artículo científico

*Complicaciones neurológicas asociadas a infección por virus dengue: una actualización*

*Neurological complications associated with dengue virus infection: an update*

*Complicações neurológicas associadas à infecção pelo vírus da dengue: uma atualização*

Teresa Isabel Véliz-Castro <sup>I</sup>

[teresa.veliz@unesum.edu.ec](mailto:teresa.veliz@unesum.edu.ec)

<https://orcid.org/0000-0002-3434-0439>

Katherine Contreras-Chirinos <sup>II</sup>

[katherinepcontreras@hotmail.com](mailto:katherinepcontreras@hotmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-5161-0541>

Ányelo Alberto Duran-Mojica <sup>III</sup>

[anyeloduran@gmail.com](mailto:anyeloduran@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0003-4422-2783>

María José Pinos-Cedeño <sup>IV</sup>

[fb.chasillacta@uta.edu.ec](mailto:fb.chasillacta@uta.edu.ec)

<https://orcid.org/0000-0002-5089-0107>

Fabiola Beatriz Chasillacta-Amores <sup>V</sup>

[fb.chasillacta@uta.edu.ec](mailto:fb.chasillacta@uta.edu.ec)

<https://orcid.org/0000-0002-0948-6305>

Freddy Javier Villamar-González <sup>VI</sup>

[frejavigo@hotmail.es](mailto:frejavigo@hotmail.es)

<https://orcid.org/0000-0001-6475-6155>

Nereida Valero-Cedeño <sup>VII</sup>

[nereida.valero@unesum.edu.ec](mailto:nereida.valero@unesum.edu.ec)

<https://orcid.org/0000-0003-3496-8848>

\***Recibido:** 09 de septiembre de 2019 \***Aceptado:** 11 de octubre de 2019 \* **Publicado:** 12 de noviembre de 2019

- <sup>I</sup> Docente de la Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.
- <sup>II</sup> Docente de la Universidad del Zulia, Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Clínicas Dr. Américo Negrette, Comunidad Estudiantil de Investigaciones Clínicas (CEIC), Maracaibo, Venezuela.
- <sup>III</sup> Doctorado en Ciencias e Innovación en Medicina, Universidad del Desarrollo, Chile.
- <sup>IV</sup> Médico, Especialista en Medicina Interna, Hospital Docente Ambato, Ambato, Ecuador.
- <sup>V</sup> Magíster en Salud Pública, Docente de la Carrera de Enfermería en la Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador.
- <sup>VI</sup> Tecnólogo Médico Especialidad Laboratorio Clínico, Laboratorio Clínico del Centro de Salud Jipijapa, Ministerio de Salud Pública, Jipijapa, Ecuador.
- <sup>VII</sup> Doctora Dentro del Programa de Doctorado en Inmunología (Inflamación Enfermedades del Sistema Inmune y Nuevas Terapias), Magister Scientiarum en Biología Mención Inmunología Básica, Licenciado en Bioanálisis, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Facultad de Ciencias de la Salud, Jipijapa, Ecuador.

## Complicaciones neurológicas asociadas a infección por virus dengue: una actualización

---

### Resumen

La encefalitis asociada al virus dengue es una de las complicaciones de dicha infección que afecta entre el 1-5% de los casos, dado que este virus tiene la capacidad de producir efectos directos e indirectos sobre el sistema nervioso central (SNC). Esta invasión al SNC produce manifestaciones neurológicas que dependerán del tejido afectado, que es con mayor frecuencia el encéfalo. Las cepas que mayormente se han aislado en caso de encefalitis producida por el virus dengue (DENV) han sido DENV 2 y DENV 3, éste último con mayor incidencia. Se realiza una revisión bibliográfica con la finalidad de analizar las actualizaciones acerca de este padecimiento, puesto que en las zonas endémicas para dengue pudiera percibirse un incremento en la morbimortalidad a causa de las complicaciones originadas durante la infección por este agente viral. Se examina la etiología viral y su relación con la manifestación neurológica durante la enfermedad.

**Palabras clave:** Dengue; complicaciones; sistema nervioso; encefalitis.

### Abstract

The dengue virus associated encephalitis is one of the complications of this infection that affects between 1-5% of cases, since this virus has the ability to produce direct and indirect effects on the central nervous system (CNS). This invasion of the CNS produces neurological manifestations that will depend on the affected tissue, which is most often the brain. The strains that have mostly been isolated in case of encephalitis caused by dengue virus (DENV) have been DENV 2 and DENV 3, the latter with the highest incidence. A bibliographic review is carried out in order to analyze the updates about this condition, since in the endemic areas for dengue an increase in morbidity and mortality could be perceived due to the complications originated during infection by this viral agent. The viral etiology and its relationship with the neurological manifestation during the disease are examined.

**Keywords:** Dengue; complications; nervous system; encephalitis.

### Resumo

A encefalite associada ao vírus da dengue é uma das complicações dessa infecção que afeta entre 1 e 5% dos casos, uma vez que esse vírus tem a capacidade de produzir efeitos diretos e indiretos no sistema nervoso central (SNC). Essa invasão do SNC produz manifestações neurológicas que

## Complicaciones neurológicas asociadas a infección por virus dengue: una actualización

---

dependem do tecido afetado, que é mais frequentemente o cérebro. As cepas que foram isoladas principalmente em caso de encefalite causada pelo vírus da dengue (DENV) foram o DENV 2 e o DENV 3, este último com maior incidência. Uma revisão bibliográfica é realizada para analisar as atualizações sobre essa condição, uma vez que nas áreas endêmicas da dengue pode ser percebido um aumento na morbimortalidade devido às complicações originadas durante a infecção por esse agente viral. A etiologia viral e sua relação com a manifestação neurológica durante a doença são examinadas.

**Palavras-chave:** Dengue; complicações; sistema nervoso; encefalite

### Introducción

En los últimos años se ha producido un incremento en la morbilidad de la población a causa de una de las complicaciones del dengue grave, como es la encefalitis, esto es de gran importancia puesto que muchos países de Latinoamérica son áreas endémicas para dicha patología, y anualmente se reporta un incremento en las casuísticas de pacientes que cursan con la infección por virus dengue. Las razones para la hiperendemia son la falta de control adecuado de los factores de riesgo que producen dicha enfermedad, tales como la insuficiente provisión de agua potable, que obliga a su almacenamiento en recipientes caseros habitualmente descubiertos, la inadecuada recolección de residuos y la gran producción de recipientes descartables que sirven como criaderos de mosquitos al igual que los neumáticos desechados. A esto se suman el aumento de viajes y migraciones y fallas en el control de los vectores (1-5).

Esta revisión bibliográfica tiene como finalidad actualizar conocimientos sobre la frecuencia de aparición de complicación y revisar los mecanismos fisiopatológicos mediante el cual el virus dengue puede generar esta afectación directa o indirectamente y si su frecuencia está asociada al aumento de endemicidad de esta enfermedad.

### Desarrollo

La encefalitis es un proceso inflamatorio del sistema nervioso central (SNC), asociado a una evidencia clínica de disfunción neurológica, debido a múltiples agentes etiológicos, fundamentalmente virus y de éstos, los arbovirus han sido frecuentemente implicados. Suele afectar

## Complicaciones neurológicas asociadas a infección por virus dengue: una actualización

---

al cerebro y a estructuras próximas al mismo como meninges (meningoencefalitis), pudiendo en otros casos afectar exclusivamente al cerebro (encefalitis) o a la médula espinal (mielitis o encefalomielitis) (1).

El cuadro clínico consiste en una alteración de la función cerebral, manifestándose como alteraciones del comportamiento u otros síntomas neurológicos como déficits motores (ataxia y otras alteraciones del movimiento), alteración de pares craneales, parestesias, convulsiones, así como alteración del nivel de conciencia, siendo éste el síntoma capital, con somnolencia o letargia que, en casos graves, progresa a coma y muerte (2).

### **Infección por virus dengue**

Por otra parte, el dengue es una enfermedad causada por un virus que se transmite a través de la picadura de un mosquito perteneciente al género *Aedes*, generalmente el *Aedes aegypti*, vector principal de la enfermedad. Este mosquito tiene hábitos intradomiciliarios, por lo que la transmisión es predominantemente doméstica (3).

El virus dengue (DENV) pertenece a la familia Flaviviridae y existen cuatro variantes, los serotipos DENV- 1, DENV- 2, DENV- 3 y DENV-4, capaces de causar infección en el humano y una quinta variante recientemente descubierta en primates, conocida como DENV-5. La inmunidad es serotipo-específica por lo que la infección con un serotipo determinado confiere inmunidad permanente contra el mismo (inmunidad homóloga) y sólo por unos meses contra el resto de los serotipos (inmunidad heteróloga) (1).

Se transmite por la picadura de un mosquito infectado con el virus que, para estarlo, debe haber picado previamente a una persona infectada en período de viremia, cuyo período de incubación de 5 a 7 días, (se han observado casos con un periodo de incubación de 3 hasta 14 días).

La infección por dengue es una enfermedad sistémica y dinámica. Presenta un amplio espectro clínico que incluye manifestaciones clínicas de dengue no grave, con o sin signos de alarma, entre las manifestaciones de dengue sin signos de alarma, se evidencia enfermedad febril aguda con dos o más de las siguientes manifestaciones: cefalea, mialgias, artralgias, dolor retro-ocular, exantema, manifestaciones hemorragias, y entre las de dengue no grave con signos de alarma, se encuentran:

## Complicaciones neurológicas asociadas a infección por virus dengue: una actualización

---

dolor abdominal intenso, vomito persistente, hemorragia activa de mucosas, letargia, inquietud, hepatomegalia >2 cms, elevación del hematocrito con trombocitopenia, y manifestaciones de dengue grave, como extravasación grave de plasma, expresada por la presencia de shock hipovolémico, y/o por dificultad respiratoria debida al exceso de líquidos acumulados en el pulmón, hemorragias graves, la afectación de órganos: hepatitis grave por dengue, encefalitis o afectación grave de otros órganos (3-5).

La fase febril aguda dura de 2 a 7 días y a menudo está acompañada de rubor facial, eritema de la piel, dolor corporal generalizado, mialgias, artralgias y cefalea. Algunos pacientes pueden tener dolor de garganta, faringe inyectada, inyección conjuntival, anorexia, náuseas y vómitos. Un aspecto muy importante es la prueba del torniquete positiva, ya que aumenta las probabilidades de infección activa por DENV debido a alteraciones plaquetarias, así como se pueden observar manifestaciones hemorrágicas leves, como petequias y sangrado de mucosas (por ejemplo, nasal y gingival). El hígado a menudo está aumentado de tamaño y blando después de algunos días de fiebre. La anormalidad más temprana en el cuadro hemático es una reducción progresiva del número total de glóbulos blancos (3).

La fase crítica, se caracteriza porque alrededor del momento de la disminución de la fiebre, cuando la temperatura cae a 37,5°C o 38°C o menos y permanece por debajo de este valor, usualmente en los días 3 a 7 de la enfermedad, se puede presentar un aumento en la permeabilidad capilar junto con mayores valores del hematocrito. El período de extravasación de plasma dura generalmente entre 24 y 48 horas. La leucopenia progresiva seguida de una rápida disminución del número de plaquetas precede usualmente la extravasación de plasma. En este momento, los pacientes que no presentan aumento de la permeabilidad capilar mejoran, mientras que los que tienen un aumento de la permeabilidad capilar pueden empeorar como resultado de la pérdida del volumen plasmático. El derrame pleural y la ascitis se pueden detectar clínicamente dependiendo del grado de extravasación de plasma y del volumen de reemplazo de líquidos (2,3).

El shock hipovolémico por dengue se presenta cuando hay una pérdida crítica del volumen plasmático debida a la extravasación. A menudo está precedido por signos de alerta, y la temperatura corporal puede estar por debajo de lo normal. Con un shock hipovolémico prolongado,

## Complicaciones neurológicas asociadas a infección por virus dengue: una actualización

---

la hipoperfusión que se presenta resulta en deterioro orgánico progresivo, acidosis metabólica y coagulación intravascular diseminada. Esto, a su vez, lleva a una hemorragia seria que hace que el hematocrito disminuya. En lugar de la leucopenia que se observa generalmente durante esta fase del dengue, el número total de glóbulos blancos puede aumentar en los pacientes con sangrado grave. Además, también se puede desarrollar un deterioro orgánico importante, con hepatitis, encefalitis o miocarditis y, también sangrado grave, sin extravasación plasmática evidente o choque (4).

En la fase de recuperación, si el paciente sobrevive a la fase crítica de 24 a 48 horas, en las siguientes 48 a 72 horas tiene lugar una reabsorción gradual de los líquidos del compartimiento extravascular. Mejora el bienestar general, regresa el apetito, disminuyen los síntomas gastrointestinales, se estabiliza el estado hemodinámico y se presenta diuresis. El hematocrito se estabiliza o puede ser menor debido al efecto de dilución de los líquidos reabsorbidos. El conteo de leucocitos generalmente comienza a subir inmediatamente después de la disminución de la fiebre, aunque la recuperación del número de plaquetas generalmente es posterior al del número de leucocitos. El dengue grave se define por una o más de las siguientes condiciones: extravasación de plasma que puede conducir a choque (choque por dengue), acumulación de líquidos, con insuficiencia respiratoria o sin ella, o ambas y sangrado grave o deterioro de órganos grave, o ambos (4).

Se considera que el paciente está en shock si la presión de pulso (es decir, la diferencia entre la presión sistólica y diastólica) es igual o menor de 20 mm Hg en niños o si la persona presenta signos de mala perfusión capilar (extremidades frías, llenado capilar lento o pulso acelerado). Puede haber manifestaciones inusuales, incluyendo la insuficiencia hepática aguda y la encefalopatía, aún en ausencia de extravasación de plasma o de choque. La cardiomiopatía y la encefalitis también se han reportado en algunos casos de dengue (4,5).

### Complicaciones neurológicas

Una vez conocidos los aspectos generales se plantea que la encefalitis corresponde a una de las complicaciones producidas durante el dengue grave. Cabe destacar que los casos de dengue severo, son más frecuentes en personas que ya padecieron dengue por un serotipo (infección primaria) y

## Complicaciones neurológicas asociadas a infección por virus dengue: una actualización

---

se infectan nuevamente (infección secundaria) con un serotipo diferente al que le ocasionó el primer cuadro clínico. Este fenómeno puede ocurrir hasta muchos años después de ocurrida la infección primaria, pero no implica necesariamente que toda infección secundaria conduzca a dengue grave. Las cepas que mayormente se han aislado en caso de encefalitis producida por el virus dengue han sido DENV- 2 y DENV- 3, con mayor incidencia el DENV- 3 (6).

Cabe enfatizar que la infección por el virus dengue se puede presentar con tres entidades neurológicas particulares: síntomas neurológicos agudos no específicos, encefalitis aguda o síntomas neurológicos focales y complicaciones neurológicas postinfecciosas (7).

La encefalitis causada por el virus dengue se presentan entre el 1 al 5% de los casos, aparecen en cualquier momento de la evolución de la enfermedad y puede manifestarse como paraparesia espástica, síndrome de Guillain-Barré, parálisis facial, mono o polineuropatía, o convulsiones. La encefalitis se produce especialmente en niños, y las complicaciones postinfecciosas son más comunes en adultos y pueden incluir mielitis transversa, parálisis de nervios craneales o periféricos (7,8).

### **Fisiopatología y Pronóstico**

A pesar de que se sabe poco acerca de los mecanismos que favorecen la infección del sistema nervioso central (SNC) por parte del virus dengue, se propone que la edad de los individuos, los antecedentes genéticos, las infecciones previas por serotipos o genotipos de DENV diferentes, y el estado inmunológico, podrían explicar la habilidad del virus para invadir el SNC.

La vía más común de penetración del virus dengue al sistema nervioso central es a través de la vía sanguínea, donde el virus infecta a macrófagos y a través de ellos penetra la barrera hematoencefálica, lo cual favorece la disfunción endotelial y la subsecuente aparición de edema, hemorragias o anoxia (7).

La encefalopatía puede explicarse por efectos indirectos de infecciones dengue en el SNC, y se atribuye a varios factores como hipoperfusión cerebral por hipotensión (fuga vascular), complicaciones electrolíticas y metabólicas como la hiponatremia y la hipoglucemia, la hipoxia cerebral, el edema cerebral o la encefalopatía hepática en pacientes con compromiso hepático grave

## Complicaciones neurológicas asociadas a infección por virus dengue: una actualización

---

o falla hepática fulminante,; la hemorragia cerebral (subaracnoidea); la hemorragia microcapilar y la liberación de sustancias inflamatorias (8).

El pronóstico usualmente es favorable, las propiedades neurovirulentas parecen ser benignas, autolimitadas y la mayoría de los pacientes se recupera al final de la primera semana de enfermedad, con un promedio entre 3 a 5 días, sin causar secuelas (8).

### **Manifestaciones clínicas**

La enfermedad neurológica se desarrolla típicamente luego de un período de incubación de 5 a 15 días (aunque puede ser tan corto como 2 a 3 días) y con un pródromo febril inespecífico (1).

Las manifestaciones del SNC en infecciones por dengue pueden ocurrir en cualquier estadio tanto en la fase febril, defervescencia y convalecencia, siendo más frecuentes en la fase febril la encefalitis y en la fase de defervescencia las encefalopatías, así como cursar con cualquier grado de gravedad y por acción de cualquier serotipo, éstas dependen de la parte del sistema nervioso que se infecta: las meninges (para causar meningitis), el parénquima cerebral (encefalitis) o la médula espinal (mielitis) (3,8,9).

El cuadro clínico neurológico es inespecífico e incluyen manifestaciones neurológicas como: fiebre, alteración de conciencia por más de 24 horas como: confusión, delirio, letargia, estupor y coma, náuseas, vómito, cefalea, convulsiones generalizadas o localizadas, signos meníngeos, signo de Babinski, debilidad, rigidez de nuca leve, hiperreflexia, papiledema y parálisis facial. Así como otros signos y síntomas menos comunes, como: temblor de miembros y cara, disartria, hemiparesia, parálisis de nervios craneales, afasia, ataxia y ceguera (7,8).

Entre los síndromes neurológicos tardíos se incluyen encefalitis posinfecciosa, síndrome de Guillain-Barré, síndrome cerebeloso, mielitis transversa, mononeuropatía, polineuropatía, síndrome de hiperactividad y cuadros depresivos. Cabe destacar que estas manifestaciones clínicas se presentan con mayor frecuencia en adultos (13).

Las características distintivas de la encefalitis aguda son la fiebre con el comienzo abrupto de cefaleas y obnubilación mental, mientras que, de la meningitis, presentan rigidez de nuca

## Complicaciones neurológicas asociadas a infección por virus dengue: una actualización

---

prominente y cefalea, siendo la obnubilación mental generalmente menos significativa. Las secuelas más frecuentes son desarrollo de focos epilépticos, déficit motor (espasticidad y ataxia), déficits cognitivos y en la memoria, y cambios mentales y también alteraciones en el comportamiento (7).

### Diagnóstico

Para el diagnóstico de encefalitis causado por el virus dengue primeramente se deben considerar: los datos de la historia clínica, los hallazgos físicos que sugieran la causa de la encefalitis y la epidemiología. Cabe destacar que no hay rasgos patognomónicos de encefalitis que permitan determinar la etiología a partir de los signos y síntomas (5).

Los métodos ideales en líquido cefalorraquídeo para la confirmación y diagnóstico etiológico específico en casos de encefalitis por dengue son el aislamiento viral en cultivo celular o por la reacción en cadena de polimerasa, o la serología por el método ELISA para la detección de IgM e IgG específicas (9).

En el análisis del líquido cefalorraquídeo por punción lumbar se evidencia: pleocitosis leve a moderada (25 a 250 células/ml), tempranamente pueden predominar los polimorfonucleares, y al segundo o tercer día de los síntomas la mayoría de las células son mononucleares. El nivel de proteínas puede estar ligeramente elevado y la concentración de glucosa es usualmente normal (12).

Los hallazgos electroencefalográficos en pacientes con encefalitis o encefalopatía no son específicos, los más frecuentes corresponden a enlentecimiento difuso de las ondas cerebrales, es decir lentificación del ritmo de fondo, por lo que el análisis visual del electroencefalograma deber ser ordenado y orientado al estudio de las ondas lentas y debe incluir: frecuencia, morfología, localización (focal o generalizada), reactividad, periodicidad y patrones particulares. Algunos autores sugieren que si el compromiso es cortical (sustancia gris), predomina la actividad delta polimorfa y si el compromiso es subcortical, los patrones arrítmicos son más comunes (7,12,14).

En la etapa inicial de la infección, los cambios tomográficos son escasos o están ausentes, los cambios precoces pueden incluir una disminución leve de la atenuación de uno o ambos lóbulos

## Complicaciones neurológicas asociadas a infección por virus dengue: una actualización

---

temporales y de la ínsula, borramiento de los surcos del lóbulo temporal, y estrechamiento de la cisura de Silvio. En los estadios avanzados, las regiones afectadas muestran una mayor disminución de la atenuación, y se evidencia edema cerebral. En este momento, las lesiones pueden ser más extensas y en ocasiones presentar conversión hemorrágica (12,14).

La resonancia magnética computarizada, muestra en forma característica cambios tempranos de edema focal en los aspectos mediales de los lóbulos temporales, en la superficie orbital de los lóbulos frontales, en el cortex insular y en el gyrus cingulato (8).

Más avanzado el curso clínico, la tomografía y la resonancia usualmente muestran edema cerebral generalizado o focal. Por otro lado, pueden demostrar áreas de necrosis cerebral y hemorragia. La resonancia magnética con contraste demuestra lesiones en forma más temprana y es superior a la tomografía para localizar estas lesiones en los lóbulos frontal y temporal (8, 13).

### **Diagnóstico de casos postmortem**

Los pacientes que fallecen por dengue muestran una amplia gama de hallazgos macro y microscópicos producto del aumento de la permeabilidad capilar secundaria a la interacción del huésped con el virus y la depleción de volumen resultante. Macroscópicamente en el cerebro se puede encontrar herniación de amígdalas cerebelosas, y hemorragia cerebelosa intraparenquimatosa (14).

Microscópicamente hay cambios en el cerebro compatibles con meningoencefalitis, caracterizados por edema cerebral generalizado el cual se puede observar como aumento del espacio de Virchow-Robins y presencia de infiltrado mononuclear de predominio linfocítico. También se han reportado hemorragias intracraneales asociadas a dengue hemorrágico (15).

### **Tratamiento**

El tratamiento de las encefalitis causado por el virus dengue es de apoyo, mediante el mantenimiento del balance hidroelectrolítico, la administración de anticonvulsivantes si existen convulsiones y la realización de ventilación mecánica ante el fallo respiratorio. En presencia de edema cerebral, se utilizarán las medidas convencionales de tratamiento, que incluyen posición en

## Complicaciones neurológicas asociadas a infección por virus dengue: una actualización

---

decúbito dorsal a 30°, hiperventilación, administración de manitol y eventualmente de corticoides (8).

### **Perspectivas futuras**

La encefalitis causada por virus dengue es una de las complicaciones de dicha infección que representa entre el 1-5% de los casos, esta es causada de forma directa cuando el virus atraviesa la barrera hematoencefálica, llega de esta manera al SNC, y de modo indirecto causado por diferentes factores tales como: hipoperfusión cerebral por hipotensión (fuga vascular), complicaciones electrolíticas y metabólicas como la hiponatremia y la hipoglucemia, la hipoxia cerebral, el edema cerebral o la encefalopatía hepática en pacientes con compromiso hepático grave o falla hepática fulminante. El cuadro clínico neurológico causado por el virus dengue es inespecífico y dependen de la parte del sistema nervioso que se infecta.

Los flavivirus son virus de ARN, los más importantes son los virus neurotrópicos del Nilo Occidental (VNO), la encefalitis japonesa (JEV), la encefalitis transmitida por garrapatas (TBEV), el dengue viscerotrópico (DENV) y los virus de la fiebre amarilla (YFV). El DENV es la enfermedad arboviral más importante a nivel mundial, con una capacidad emergente de neuroinvasividad (16). Y ha sido un importante problema de salud pública en muchas partes del mundo, incluido el sudeste asiático y las Américas (17). La infección con cualquiera de los cuatro serotipos de DENV puede ser asintomática o causar un espectro de síntomas clínicos, desde fiebre leve hasta una enfermedad más grave y potencialmente mortal, como el dengue grave (18). Aunque el DENV no es un virus neurotrópico clásico, la evidencia del neurotropismo y el dengue neurológico del DENV ha aumentado en las últimas cinco décadas (19). De hecho, para abordar esta manifestación clínica en expansión de la infección por DENV, las últimas directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre el dengue publicado en 2011 han incluido la participación del SNC en la definición de enfermedad grave (20).

A pesar del reciente aumento en el número de casos de dengue neurológico, la patogénesis del neurotropismo sigue siendo controvertida y el virus neurotrópico no está bien caracterizado, aunque algunos estudios sugieren una destrucción directa de las neuronas inducida por el virus (21-23). Aunque se han informado manifestaciones neurológicas asociadas con la infección por el

## Complicaciones neurológicas asociadas a infección por virus dengue: una actualización

---

DENV, la información sobre las características del virus infectante es muy limitada. Solo hay pocos estudios publicados que detallen los hallazgos sobre las características genéticas de las cepas neurotrópicas de DENV, incluida una secuencia completa del genoma DENV-4, una secuencia DENV-3 de cápside-prM parcial, una envoltura DENV-3, dos envolturas parciales DENV-2 -NS1 secuencias aisladas directamente del LCR de pacientes con encefalitis y un análisis completo del genoma de DENV-3 aislado del LCR (24- 30).

Es imprescindible hacer seguimiento a la aparición de cuadros neurológicos y otras complicaciones durante la infección por virus dengue, que permita caracterizar, actualizar la definición epidemiológica y clínica de la enfermedad y la revisión de la clasificación clínica de la misma, solo así se aportará al entendimiento de la fisiopatología de este importante problema de salud pública

### Referencias

1. Puccioni-Sohler M, Roveroni N, Rosadas C, Ferry F, Peralta JM, Tanuri A. Dengue infection in the nervous system: lesson learned for Zika and Chikungunya. *Arq Neuropsiquiatr* 2017;75(2): 123-126.
2. Solbrig MV, Perng GC. Current neurological observations and complications of dengue virus infection. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015; 15(6): 29.
3. Solomon T. Flavivirus Encephalitis. *New England Journal of Medicine* 2004; 351(4):370-378.
4. Lin C, Huang Y, Shu P, Wu H, Lin Y, Yeh T. Characteristic of dengue disease in Taiwan: 2002-2007. *Am J Trop Med Hyg*, 82 (2010): 731-739.
5. Malavige G, Fernando S, Fernando D, Seneviratn S. Dengue viral infections. *Postgrad Med J*, 2004; 80: 588-601
6. Low J, Ong A, Tan L, Chaterji S, Chow A, Lim W. The Early Clinical Features of Dengue in Adults: Challenges for Early Clinical Diagnosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011; 5: e1191.
7. Chaudhuri A, Kennedy P.: Diagnosis and treatment of viral encephalitis. *Postgrad Med J* 78:575- 2002

Complicaciones neurológicas asociadas a infección por virus dengue: una actualización

---

8. Domingues R, Kuster G, Onuki-Castro F, et al. Involvement of the central nervous system in patients with dengue virus infection. *J Neur Sci* 2008; (267):36- 40.
9. Angel R. Entrada del virus del dengue: Moléculas que pueden modular la patogenia viral. *Cinvestav* 2006;39-43
10. Palma-da Cunha-Matta A, Soares-Moreno SA, Cardosode Almeida A, Aquilera-de Freitas V, Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas de la infección por el virus del dengue. *Rev Neurol* 2004
11. Santos NQ, Azoubel AC, Lopes AA, Costa G, Bacellar A. Guillain-Barre syndrome in the course of dengue: case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004; 62:144-146.
12. Domingues R, Kuster G, Onuki Castro F, Souza V, Levi J, Pannuti C. Involvement of the central nervous system in patients with dengue virus infection. *J Neurol Sci.* 2008; 267:36-40
13. Kularatne S, Pathirage M, Gunas E. A case series of dengue fever with altered consciousness and electroencephalogram changes in Sri Lanka. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009; 103:642-643
14. Kumar R, Prakash O, Sharma B. Intracranial hemorrhage in dengue fever: management and outcome. A series of 5 cases and review of literature. *Surg Neurol* 2009; 72:429-433.
15. Kumar V, Ababas A, Fausto N. Robbins y Cotran Patología Estructural y Funcional. En Mc Adam A, Sharpe A. *Enfermedades infecciosas.* 7ed, España: Elsevier; 2005. p. 369
16. Thomas Myles Ashhurst, Caryn van Vreden, Luis Munoz-Erazo, Paula Niewold, Kanami Watabe, Rachael L. Terry, Celine Deffrasnes, Daniel R. Getts, and Nicholas Jonathan Cole King. Antiviral macrophage responses in flavivirus encephalitis. *Indian J Med Res.* 2013 Nov; 138(5): 632-647.
17. Mukhopadhyay S, Kuhn RJ, Rossmann MG. A structural perspective of the flavivirus life cycle. *Nat Rev Microbiol.* 2005; 3:13-22
18. Haryanto S, Hayati RF, Yohan B, Sijabat L, Sihite IF, Fahri S, Meutiawati F, Halim JA, Halim SN, Soebandrio A, Sasmono RT. The molecular and clinical features of dengue during outbreak in Jambi, Indonesia in 2015. *Pathog Glob Health.* 2016; 110(3):119-129.

Complicaciones neurológicas asociadas a infección por virus dengue: una actualización

---

19. Sips GJ, Wilschut J, Smit JM. Neuroinvasive flavivirus infections. *Rev Med Virol.* 2012; 22:69-87.
20. Dhenni R, Karyanti MR, Putri ND, Yohan B, Yudhaputri FA, Ma'roef CN, Fadhilah A, Perkasa A, Restuadi R, Trimarsanto H, Mangunatmadja I, Ledermann JP, Rosenberg R, Powers AM, Myint KSA, Sasmono RT. Isolation and complete genome analysis of neurotropic dengue virus serotype 3 from the cerebrospinal fluid of an encephalitis patient. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018; 12(1):e0006198. doi: 10.1371/journal.pntd.0006198.
21. Martina BE, Koraka P, Osterhaus AD. Dengue virus pathogenesis: an integrated view. *Clin Microbiol Rev.* 2009; 22(4):564-81.
22. Carod-Artal FJ, Wichmann O, Farrar J, Gascón J. Neurological complications of dengue virus infection. *Lancet Neurol.* 2013; 12: 906-919. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70150-9
23. Asia WRO for S-E. Comprehensive Guidelines for Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. 2011.
24. Lum LCS, Lam SKS, Choy YS, George R, Harun F. Dengue encephalitis: A true entity? *Am J Trop Med Hyg.* 1996; 54: 256-259.
25. Chaturvedi UC, Dhawan R, Khanna M, Mathur A. Breakdown of the blood-brain barrier during dengue virus infection of mice. *J Gen Virol.* 1991;72: 859-866. doi: 10.1099/0022-1317-72-4-859
26. Miagostovich MP, Ramos RG, Nicol AF, Nogueira RM, Cuzzi-Maya T, Oliveira A V, et al. Retrospective study on dengue fatal cases. *Clin Neuropathol.* 1997;16: 204-8.
27. Hapuarachchi HC, Oh HML, Thein TL, Pok KY, Lai YL, Tan LK, et al. Clinico-genetic characterisation of an encephalitic Dengue virus 4 associated with multi-organ involvement. *J Clin Virol.* 2013; 57: 91-94. doi: 10.1016/j.jcv.2012.12.021
28. Solomon T, Dung NM, Vaughn DW, Kneen R, Thao LT, Raengsakulrach B, et al. Neurological manifestations of dengue infection. *Lancet.* 2000;355: 1053-1059. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02036-5
29. Phu Ly MH, Takamatsu Y, Nabeshima T, Pham Hoai LL, Pham Thi H, Dang Thi D, et al. Isolation of dengue serotype 3 virus from the cerebrospinal fluid of an encephalitis patient

Complicaciones neurológicas asociadas a infección por virus dengue: una actualización

---

in Hai Phong, Vietnam in 2013. *J Clin Virol.* 2015; 70: 93-96. doi: 10.1016/j.jcv.2015.07.295

30. Oliveira DB de, Machado G, Almeida GM de F, Ferreira PCP, Bonjardim CA, Trindade G de S, et al. Infection of the central nervous system with dengue virus 3 genotype I causing neurological manifestations in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2016; 49: 125-129. doi: 10.1590/0037-8682-0208-2015.

## References

1. Puccioni-Sohler M, Roveroni N, Rosadas C, Ferry F, Peralta JM, Tanuri A. Dengue infection in the nervous system: lesson learned for Zika and Chikungunya. *Arq Neuropsiquiatr* 2017;75(2): 123-126.
2. Solbrig MV, Perng GC. Current neurological observations and complications of dengue virus infection. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015; 15(6): 29.
3. Solomon T. Flavivirus Encephalitis. *New England Journal of Medicine* 2004; 351(4):370-378.
4. Lin C, Huang Y, Shu P, Wu H, Lin Y, Yeh T. Characteristic of dengue disease in Taiwan: 2002-2007. *Am J Trop Med Hyg*, 82 (2010): 731–739.
5. Malavige G, Fernando S, Fernando D, Seneviratn S. Dengue viral infections. *Postgrad Med J*, 2004; 80: 588–601
6. Low J, Ong A, Tan L, Chaterji S, Chow A, Lim W. The Early Clinical Features of Dengue in Adults: Challenges for Early Clinical Diagnosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011; 5: e1191.
7. Chaudhuri A, Kennedy P.: Diagnosis and treatment of viral encephalitis. *Postgrad Med J* 78:575- 2002
8. Domingues R, Kuster G, Onuki-Castro F, et al. Involvement of the central nervous system in patients with dengue virus infection. *J Neur Sci* 2008; (267):36– 40.
9. Angel R. Entrada del virus del dengue: Moléculas que pueden modular la patogenia viral. *Cinvestav* 2006;39-43

Complicaciones neurológicas asociadas a infección por virus dengue: una actualización

---

10. Palma-da Cunha-Matta A, Soares-Moreno SA, Cardosode Almeida A, Aquilera-de Freitas V, Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas de la infección por el virus del dengue. *Rev Neurol* 2004
11. Santos NQ, Azoubel AC, Lopes AA, Costa G, Bacellar A. Guillain-Barre syndrome in the course of dengue: case report. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004; 62:144-146.
12. Domingues R, Kuster G, Onuki Castro F, Souza V, Levi J, Pannuti C. Involvement of the central nervous system in patients with dengue virus infection. *J Neurol Sci*. 2008; 267:36-40
13. Kularatne S, Pathirage M, Gunas E. A case series of dengue fever with altered consciousness and electroencephalogram changes in Sri Lanka. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009; 103:642-643
14. Kumar R, Prakash O, Sharma B. Intracranial hemorrhage in dengue fever: management and outcome. A series of 5 cases and review of literature. *Surg Neurol* 2009; 72:429-433.
15. Kumar V, Ababas A, Fausto N. Robbins y Cotran Patología Estructural y Funcional. En Mc Adam A, Sharpe A. *Enfermedades infecciosas*. 7ed, España: Elsevier; 2005. p. 369
16. Thomas Myles Ashhurst, Caryn van Vreden, Luis Munoz-Erazo, Paula Niewold, Kanami Watabe, Rachael L. Terry, Celine Deffrasnes, Daniel R. Getts, and Nicholas Jonathan Cole King. Antiviral macrophage responses in flavivirus encephalitis. *Indian J Med Res*. 2013 Nov; 138(5): 632–647.
17. Mukhopadhyay S, Kuhn RJ, Rossmann MG. A structural perspective of the flavivirus life cycle. *Nat Rev Microbiol*. 2005; 3:13–22
18. Haryanto S, Hayati RF, Yohan B, Sijabat L, Sihite IF, Fahri S, Meutiawati F, Halim JA, Halim SN, Soebandrio A, Sasmono RT. The molecular and clinical features of dengue during outbreak in Jambi, Indonesia in 2015. *Pathog Glob Health*. 2016; 110(3):119-129.
19. Sips GJ, Wilschut J, Smit JM. Neuroinvasive flavivirus infections. *Rev Med Virol*. 2012; 22:69–87.

Complicaciones neurológicas asociadas a infección por virus dengue: una actualización

---

20. Dhenni R, Karyanti MR, Putri ND, Yohan B, Yudhaputri FA, Ma'roef CN, Fadhilah A, Perkasa A, Restuadi R, Trimarsanto H, Mangunatmadja I, Ledermann JP, Rosenberg R, Powers AM, Myint KSA, Sasmono RT. Isolation and complete genome analysis of neurotropic dengue virus serotype 3 from the cerebrospinal fluid of an encephalitis patient. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018; 12(1):e0006198. doi: 10.1371/journal.pntd.0006198.
21. Martina BE, Koraka P, Osterhaus AD. Dengue virus pathogenesis: an integrated view. *Clin Microbiol Rev.* 2009; 22(4):564-81.
22. Carod-Artal FJ, Wichmann O, Farrar J, Gascón J. Neurological complications of dengue virus infection. *Lancet Neurol.* 2013; 12: 906–919. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70150-9
23. Asia WRO for S-E. Comprehensive Guidelines for Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. 2011.
24. Lum LCS, Lam SKS, Choy YS, George R, Harun F. Dengue encephalitis: A true entity? *Am J Trop Med Hyg.* 1996; 54: 256–259.
25. Chaturvedi UC, Dhawan R, Khanna M, Mathur A. Breakdown of the blood-brain barrier during dengue virus infection of mice. *J Gen Virol.* 1991;72: 859–866. doi: 10.1099/0022-1317-72-4-859
26. Miagostovich MP, Ramos RG, Nicol AF, Nogueira RM, Cuzzi-Maya T, Oliveira A V, et al. Retrospective study on dengue fatal cases. *Clin Neuropathol.* 1997;16: 204–8.
27. Hapuarachchi HC, Oh HML, Thein TL, Pok KY, Lai YL, Tan LK, et al. Clinico-genetic characterisation of an encephalitic Dengue virus 4 associated with multi-organ involvement. *J Clin Virol.* 2013; 57: 91–94. doi: 10.1016/j.jcv.2012.12.021
28. Solomon T, Dung NM, Vaughn DW, Kneen R, Thao LT, Raengsakulrach B, et al. Neurological manifestations of dengue infection. *Lancet.* 2000;355: 1053–1059. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02036-5
29. Phu Ly MH, Takamatsu Y, Nabeshima T, Pham Hoai LL, Pham Thi H, Dang Thi D, et al. Isolation of dengue serotype 3 virus from the cerebrospinal fluid of an

Complicaciones neurológicas asociadas a infección por virus dengue: una actualización

---

encephalitis patient in Hai Phong, Vietnam in 2013. *J Clin Virol.* 2015; 70: 93-96. doi: 10.1016/j.jcv.2015.07.295

30. Oliveira DB de, Machado G, Almeida GM de F, Ferreira PCP, Bonjardim CA, Trindade G de S, et al. Infection of the central nervous system with dengue virus 3 genotype I causing neurological manifestations in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2016; 49: 125-129. doi: 10.1590/0037-8682-0208-2015.

©2019 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).