



# Infectio

## Asociación Colombiana de Infectología

[www.elsevier.es/infectio](http://www.elsevier.es/infectio)



### REVISIÓN

## Manifestaciones neurológicas durante la infección por el virus del dengue



Jaime Castellanos, Jorge Bello y Myriam Velandia-Romero\*

Grupo de Virología, División de Investigaciones, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

Recibido el 14 de diciembre de 2013; aceptado el 13 de febrero de 2014

Disponible en Internet el 13 de abril de 2014

#### PALABRAS CLAVE

Virus del Dengue;  
Dengue Grave;  
Encefalitis;  
Neuropatogenia;  
Neuroinfección

#### KEYWORDS

Dengue Virus;  
Severe Dengue;  
Encephalitis;  
Neuropathogenesis;  
Neuroinfection

**Resumen** El dengue es la enfermedad viral transmitida por mosquitos más importante en el mundo. Alrededor del 10% de los pacientes con dengue, pueden presentar alteraciones neurológicas durante o después de la infección, asociadas a la replicación viral en el tejido, a la respuesta inmunológica local, a la disfunción endotelial y a signos hemorrágicos en el tejido. En muchos de estos casos se ha detectado virus o anticuerpos en el tejido, sugiriendo la invasión del virus al encéfalo, sin embargo, no siempre es posible hacer esta relación, dando origen a una gran pregunta: ¿son los daños del tejido nervioso producto de una encefalopatía asociada a disfunción extraneural o son debidos a la infección misma del tejido? Como sigue siendo controversial la interpretación de los signos neurológicos durante el dengue, a continuación presentamos algunas generalidades del virus, sus formas clínicas y algunas evidencias clínicas y experimentales que intentan explicar y asociar la neuroinfección y la neuropatogenia por DENV. © 2013 ACIN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

#### Neurological manifestations during dengue virus infection

**Abstract** Dengue is the most important viral infection transmitted by arthropods in the world. Some studies report that about 10% of dengue or severe dengue patients present neurological symptoms and these signs could be related with nervous system viral replication, immune response and endothelial or metabolic dysfunction in neural or extraneural tissues. These nervous system signs are more frequent in endemic zones and in some patients, viruses or specific antibodies can be detected in the brain, suggesting a direct neural invasion. However, in other cases we cannot establish a direct relationship, begging the question: are the neurological signs and nervous tissue damage secondary to extraneural organ dysfunction or are these changes related to viral replication in the brain? Given the controversy, this review is intended to present

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mlvelandiaro@gmail.com](mailto:mlvelandiaro@gmail.com) (M. Velandia-Romero).

some general information on the dengue virus, the clinical characteristics of the disease and current evidence on the neurological manifestations. In addition, we will present experimental evidence to explain the dengue virus neuroinfection and neuropathogenesis.

© 2013 ACIN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La palabra española ‘‘dengue’’, sinónimo de afección, melindre ó remilgo; proviene del vocablo Swahili *ka dinga pepo*, que significa espasmo muscular producido por los malos espíritus<sup>1</sup>. En 1839 se acogió la palabra **dengue** para referir la enfermedad que hoy conocemos y en 1906 se evidenció que ésta era producida por un **arbovirus** (arthropod borne virus) y transmitida por la picadura del mosquito *Aedes*<sup>2,3</sup>.

La OMS ha estimado que ocurren entre 50 a 100 millones de casos de dengue en el mundo cada año, siendo la principal arbovirosis humana en la actualidad. Mundialmente, las zonas más afectadas por el virus de dengue (DENV, acrónimo oficial) son el suroriente asiático, el occidente del Pacífico y las Américas, por lo cual más de 3000 millones de personas en el mundo se encuentran en riesgo de contraer la infección<sup>4</sup>.

Colombia, es uno de los países de Latinoamérica con más altas tasas anuales de dengue, debido a que en la mayor parte del territorio nacional circulan tanto el vector como los cuatro serotipos del virus (DENV 1 al 4), siendo los más frecuentes el DENV 1 y 2. El cambio climático, el aumento en la resistencia a los insecticidas o larvicidas de mayor uso (Temefos)<sup>5</sup> y la falta de acueducto y alcantarillado en varias de las poblaciones endémicas, ha favorecido el aumento de casos por dengue en el país, haciendo de esta enfermedad un serio problema de salud pública. En cifras, en el 2005 se notificaron 43.257 casos y 48 defunciones en el país<sup>6</sup>, mientras que en el 2010 se reportaron 157.202 casos, de los cuales 9.776 fueron de dengue grave con 217 fallecidos, lo que muestra el alarmante incremento de la enfermedad en solo 5 años<sup>7</sup>. Para julio de 2013, se habían notificado 47.866 casos de dengue, de los cuales 1.127 correspondieron a dengue grave con un 5,8% de letalidad, siendo la población más vulnerable los recién nacidos y los menores de 15 años, esto demuestra la crítica situación de endemidad en el país<sup>8</sup>.

Se estima que alrededor del 10% de los pacientes con dengue, pueden presentar alteraciones neurológicas durante o después de la infección, lo que sugiere que el virus puede inducir disfunción neurológica, ya sea directamente al invadir e infectar el tejido nervioso o indirectamente al afectar otros órganos que repercuten en la función nerviosa. Esto último reafirma la necesidad de incluir a las manifestaciones neurológicas, como un criterio de severidad asociado a la infección, tal como lo sugiere la WHO desde el 2009<sup>4</sup>. Por lo tanto, a continuación se presenta en esta revisión de tema, las generalidades de la infección por DENV, las formas clínicas y las alteraciones neurológicas reportadas en diferentes partes del mundo, además se presentan algunos de los

modelos experimentales que intentan explicar la neuropatología asociada a la infección.

## Generalidades

El DENV, hace parte del género Flavivirus, al cual pertenecen el virus del Nilo Occidental (WNV), el virus de la Fiebre Amarilla (YFV), el virus de la Encefalitis Japonesa (JEV), el virus de la Encefalitis de Murray Valley (MVEV), el virus de la Encefalitis transmitida por garrapatas (TBEV), el Virus de la Encefalitis rusa de primavera y verano, el Virus de Poswassan y el virus de la Encefalitis de San Luis (SLEV), todos ellos implicados en infecciones y alteraciones neurológicas<sup>9</sup>. El DENV, es un virus icosaédrico de 50 nm de diámetro, con envoltura lipídica y una única hebra de RNA genómico de cadena sencilla y sentido positivo de aproximadamente 11.000 bases con un extremo 5' tipo I y un extremo 3' carente de poli-adeninas<sup>10</sup>. La replicación viral es citoplasmática, aunque algunos eventos (poco esclarecidos) suceden en el núcleo<sup>11</sup>. Por su parte, la traducción del RNA viral sucede en el retículo endoplásmico rugoso y produce una poliproteína que, por clivaje co-traduccional, da origen a 3 proteínas estructurales, cápside (core, C), la proteína precursora asociada a la membrana (prM) y la proteína de la envoltura (E) y a 7 proteínas no estructurales (NS, *non structural*) denominadas NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5<sup>12</sup>.

La propagación del virus, es posible gracias a un ciclo de transmisión humano-mosquito-humano. El principal vector del virus es la hembra del género *Aedes aegypti* que luego de consumir sangre infectada, permite la replicación del virus en su intestino y glándulas salivares por 8-12 días, para transmitirlo de nuevo al alimentarse. Luego de la inoculación en un nuevo hospedero, se presenta un periodo de incubación que va de 2 a 7 días antes del inicio de los síntomas<sup>12</sup>.

## Formas clínicas

La infección por cualquier serotipo DENV, induce un amplio espectro de manifestaciones que van desde la ausencia de síntomas hasta la muerte. Aunque un gran porcentaje de los casos son asintomáticos, en los casos sintomáticos, la severidad del cuadro clínico podría depender de factores como el serotipo viral, la virulencia de la cepa, del estado nutricional, los factores genéticos del hospedero y la historia de infecciones previas con otros serotipos de DENV. Después de la picadura del mosquito en un individuo susceptible, transcurre un periodo de incubación de 2 a 7 días durante el cual el virus se localiza y se replica en los ganglios linfáticos, el bazo y el hígado, luego pasa hasta la sangre

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3403708>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3403708>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)