

Neurodengue

Neurodengue

Guillermo González M (1), María Fernanda Velasco H (2)

RESUMEN

La infección por virus del dengue es una entidad común alrededor del mundo, países como Colombia presentan altas tasas de incidencia para esta enfermedad. Si bien el compromiso neurológico no es muy común, se han descrito diversas formas de manifestación a nivel del sistema nervioso, tanto central como periférico, y estas han empezado a constituir formas nosológicas claramente reconocidas, algunas de ellas pudiendo comprometer la supervivencia del paciente, siendo causales de cuadros clínicos más severos, como la encefalitis, la encefalomielitís aguda diseminada y la enfermedad cerebrovascular. Por ello, para el clínico es de vital importancia reconocer sus principales características y las pautas generales sobre su diagnóstico y respectivo tratamiento.

PALABRAS CLAVE: dengue; sistema nervioso central; encefalitis (DeCS)

SUMMARY

Dengue virus infection is extremely common worldwide, countries like Colombia have high incidence rates for dengue. Although neurological involvement is not very common, various forms of manifestations have been described at the level of the nervous system, both central and peripheral. These have begun to constitute clearly recognized nosological forms, such as encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis, and cerebrovascular disease. For this reason, for the clinician it is essential to know them, because some of these conditions require specific and prompt therapeutic interventions.

KEYWORDS: dengue; central nervous system; encephalitis (MeSH) .

INTRODUCCIÓN

La infección por virus del dengue es responsable de la enfermedad viral transmitida por mosquitos más importante del mundo actual, causada por cuatro serotipos virales diferentes (DENV 1,2,3,4) pertenecientes al género *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae* (1). Los orígenes de la palabra dengue no están claros, pero una teoría es que se deriva del vocablo swahili *Ka-dinga pepo*, que significa “espasmo muscular producido por los espíritus malignos”. La palabra *swahili*

dinga posiblemente tenga su origen en la palabra española dengue, que significa “remilgo o resistencia” (2). En 1839 se acogió la palabra dengue para referir la enfermedad que hoy conocemos, y en 1906 se puso en evidencia que dicha enfermedad era producida por un arbovirus (*arthropodborne virus*) y transmitida por la picadura del mosquito *Aedes* (*Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*).

Tras epidemias masivas de dengue hemorrágico en Tailandia en las décadas de 1950 y 1960, la Organización

(1) Neurólogo, coordinador del Departamento de Neurofisiología, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Colombia. Especialista en Neurología Clínica de la Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia; especialista en Gerencia en Salud y Seguridad Social, Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia; especialista en Medicina Interna, Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia; profesor asociado al área de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia; jefe del servicio de Neurofisiología, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Colombia.

(2) Médico general, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia; residente de primer año de Medicina Interna, Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia.

Mundial de la Salud (OMS) adoptó criterios para el diagnóstico y el tratamiento del dengue. A escala mundial, se estima que hay alrededor de 390 millones de infecciones anuales por cualquiera de los cuatro serotipos DENV, con más de 500.000 hospitalizaciones y 25.000 muertes. Colombia es uno de los países latinoamericanos 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, siendo los más frecuentemente implicados el DEN V 1 y el DEN V 2 (3).

La presentación clínica puede variar desde cuadros febriles leves hasta la presentación clásica de fiebre hemorrágica del dengue, hoy conocida como dengue grave, y, finalmente, el choque o la muerte.

Solo hasta 1976, Sanguansermstri describió por primera vez el compromiso neurológico tipo encefalopatía aguda que podía desencadenar el dengue (4), y en los últimos años se ha incrementado considerablemente la evidencia sobre el carácter neurotrópico del virus: cerca del 10% de los pacientes con dengue pueden presentar alteraciones neurológicas durante o después de la infección, aunque se cree que existe un subregistro importante. La neuropatogenia se asocia con la invasión directa del sistema nervioso central (SNC), fenómenos autoinmunes y un efecto tóxico-metabólico directo sobre el sistema nervioso (2).

PATOGÉNESIS

Es un virus ARN de cadena única que tiene cuatro serotipos diferenciados, 1 a 4. El genoma ARN está integrado por tres genes que codifican proteínas estructurales (C, núcleo; M, membrana; E, envoltura) y siete genes que codifican proteínas no estructurales (figura 1). El ser humano es el único huésped y reservorio donde el virus del dengue se amplifica durante la fase virémica. El vector se infecta cuando pica a las personas durante dicha fase. El virus se replica en las glándulas salivales del mosquito durante el periodo de incubación, y unos 10 días después se puede transmitir a otros individuos; el periodo de incubación de la infección por DENV varía de 3 a 14 días (promedio 4-7 días) (5). El mosquito infectado sigue siendo un vector de por vida, alrededor de 30-45 días, y puede transmitir el virus a su progenie mediante transmisión transovárica. La infección primaria confiere inmunidad para cada serotipo, mediante anticuerpos IgM desde el quinto día de la fiebre, pero se pueden contraer sucesivas infecciones por cualquiera de los otros serotipos. Los anticuerpos IgG se elevan a partir del noveno día, y la infección secundaria se da en individuos previamente infectados por un serotipo diferente (6).

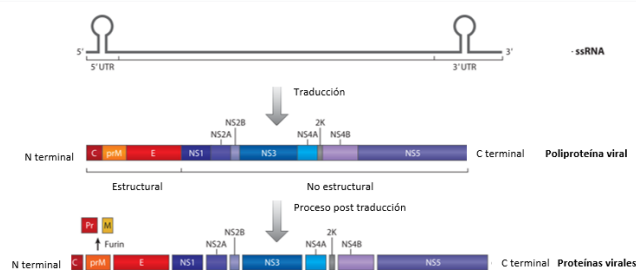


Figura 1. Genoma de los flavivirus
Fuente: adaptado de (5).

NEUROPATOGÉNESIS

Inicialmente se consideraba que el virus no era neurotrópico, pero con los recientes hallazgos, en los últimos años se ha cambiado este concepto. El virus del dengue se describió en el líquido cefalorraquídeo (LCR) hace más de dos décadas. Chaturvedi y colaboradores demostraron que la barrera hematoencefálica se daña durante la infección por este virus en experimentos con animales, lo que indicaba invasión viral. Los datos obtenidos en Vietnam por Solomon y colaboradores, publicados en el 2000 (7), también apoyan la invasión directa del virus del dengue como un hecho fisiopatológicamente importante, a lo que se añaden reacciones autoinmunes y alteraciones metabólicas. La síntesis intratecal de inmunoglobulinas presentes en enfermedades inflamatorias del SNC se origina por infiltraciones perivasculares de los linfocitos B localmente maduros (8). Las complicaciones del SNC se diagnostican mediante la evaluación de inmunoglobulina M (IgM) anti-DENV, que detecta ARN viral o proteína no estructural 1 (NS1) en el LCR, aislando el virus del LCR, y después de excluir otros agentes causantes de enfermedades virales. La relación de la fracción intratecal de una o más clases de inmunoglobulinas o el predominio de alguna de ellas ha creado un patrón típico de síntesis intratecal en algunas enfermedades neurológicas producidas por bacterias, virus, parásitos y en enfermedades autoinmunes (9).

La principal respuesta patológica a la infección en el SNC es la necrosis neuronal, que ha sido evaluada por los cambios morfológicos a nivel celular. En 1996 Desprès y colaboradores demostraron que la infección con dos cepas de DENV-1 indujo apoptosis de células de neuroblastoma murino (Neuro2a) asociada con la acumulación de proteínas virales en el retículo endoplásmico rugoso (RER). Posteriormente, se confirmó in vivo la fragmentación de DNA y la muerte de las neuronas infectadas en ratones albinos inoculados con el DENV-1 por vía intracerebral, lo cual

sugiere que la muerte celular es el principal daño del tejido asociado con la neuroinfección por DENV-1, la cual podría obedecer a algunas mutaciones puntuales en la proteína E y NS3. Posteriormente, Cateau y colaboradores demostraron que nueve aminoácidos del extremo carboxiterminal de la proteína M tienen propiedades proapoptóticas en las células Neuro2a. Este péptido (denominado ApoptoM) fue identificado en los cuatro serotipos del virus e indujo cambios en el potencial de membrana mitocondrial, y activó la caspasa 3, sin la participación de la caspasa 9, lo que indicaba el potencial apoptogénico de las proteínas virales, reporte que hasta el momento es el único que sugiere este efecto (10).

Adicionalmente a la muerte celular, la respuesta inmune local y sistémica podría inducir la disfunción neuronal durante la infección por DENV. La respuesta inmune exagerada que se presenta durante la infección por DENV es un signo clásico de la enfermedad, pese a ello, los factores virales y del hospedero que la inducen no son del todo conocidos. En el suero de pacientes infectados con DENV se han detectado algunos mediadores solubles como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y algunas interleucinas como IL-1,2, 4, 6, 7, 8, 10, 13, 18, quimiocinas como MCP-1 e interferones tipo I y II (5,11).

Las complicaciones neurológicas del dengue inicialmente no estaban bien descritas y se sabía muy poco sobre ellas, en su gran mayoría se han identificado mediante reportes de casos y series cortas. En el 2012 se clasificaron en tres categorías basadas en la patogenia, de la siguiente manera: 1) alteración metabólica, por ejemplo, encefalopatía; 2) invasión viral, incluyendo encefalitis, meningitis y mielitis; 3) reacciones autoinmunes, que incluyen la encefalomielitis aguda diseminada, la neuromielitis óptica, neuritis óptica, mielitis transversa, encefalopatía y síndrome de Guillain-Barré (2).

Posteriormente al año 2015 empezaron a describirse otras complicaciones, denominadas síndromes asociados al sistema nervioso periférico (SNP) y síndromes inmunomediados convalcientes o postdengue. La afectación del SNC refleja una enfermedad más grave con un pronóstico empobrecido y un incremento en las tasas de mortalidad (12).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por el virus del dengue produce un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que varían desde los casos asintomáticos hasta los cuadros hemorrágicos graves asociados con falla circulatoria. La clasificación actual de la OMS divide a los pacientes con dengue entre aquellos que cursan con dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma y dengue grave (13).

Aunque la mayoría de las personas con infección por DENV son asintomáticas o desarrollan solo síntomas muy

leves, alrededor del 25% experimenta una enfermedad febril autolimitada, acompañada de trombocitopenia leve a moderada y anomalías bioquímicas. Las complicaciones clínicamente relevantes pueden desarrollarse en una pequeña proporción de estos pacientes, incluyendo el síndrome de fuga vascular sistémica, trastornos de la coagulación que pueden estar asociados con hemorragia grave, y afectación de órganos, típicamente hepática o neurológica (1).

La encefalitis y la encefalopatía son las presentaciones neurológicas más comunes de la infección por dengue, pero como se ha mencionado a lo largo de este manuscrito, se ha descrito un gran espectro clínico (tabla 1) (2). Hoy se reconoce que, en las áreas endémicas para dengue, este virus es el causal más importante de los cuadros de encefalitis (14,15). El dengue en los ancianos se presenta de manera atípica, con menos síntomas y signos clínicos, y por tanto los criterios actuales de la OMS son difícilmente aplicables en este grupo poblacional (14).

ENCEFALITIS POR DENGUE

La encefalitis es la inflamación de las estructuras del cerebro: neuronas, vasos sanguíneos y células gliales, que causa disfunción neurológica. El descubrimiento del virus del dengue en el parénquima cerebral y en el LCR, junto con la presencia de anticuerpos IgM, aunado al develamiento de la capacidad del virus de replicarse naturalmente en el sistema nervioso, demuestra el neurotropismo viral. A pesar de ser una condición rara, ya que solo el 1,5% de los casos de dengue desarrollan encefalitis, se ha convertido con el paso del tiempo en una entidad clínica distinta (2).

Los principales síntomas incluyen fiebre, dolor de cabeza, convulsiones, alteración del estado de conciencia y compromiso sensitivo. Después de excluir causas subyacentes del cuadro como insuficiencia hepática, choque, alteraciones metabólicas y hemorragia cerebral, la clínica puede contener otros síntomas asociados como parálisis facial, meningismo, tetraparesia o respuesta plantar extensora (14,15). Es importante resaltar que estos pacientes pueden desarrollar síntomas neurológicos aislados, en ausencia de trombocitopenia y demás características clínicas típicas de la infección por este virus.

ENCEFALOPATÍA POR DENGUE

Ocurre en el 0,5 a 6,2% de los casos, con una tasa de mortalidad del 22%. La encefalopatía no es causada directamente por la infección del DENV, existen ciertos factores que contribuyen a su desarrollo, entre ellos se han descrito la insuficiencia hepática, los trastornos hidroelectrolíticos, el edema cerebral, la hipoperfusión y la encefalitis como tal. Clínicamente se manifiesta con

Tabla 1. Complicaciones neurológicas del dengue Fuente: adaptado de (2).

Encefalopatía	
Encefalitis aguda/meningitis/encefalomielitis	
Síndromes (posiblemente) inmunomediados	Encefalomielitis aguda diseminada Cerebelitis Parkinsonismo Mononeuritis: neuritis óptica, parálisis del II y VI par, parálisis del nervio frénico Síndrome de Guillain Barré Síndrome de Miller Fisher Neuritis braquial Plexopatía lumbosacra
Mielitis transversa aguda/postinfecciosa	
Ictus isquémico/hemorrágico	
Complicaciones neuromusculares	Disfunción muscular transitoria Miositis/rabdomiólisis Parálisis hipopotasémica
Complicaciones neurooftalmológicas	Maculopatía Hemorragia retiniana Vitritis

síntomas múltiples, que abarcan desde alteraciones sensoriales y cambios comportamentales hasta convulsiones, rigidez nuchal, signos de compromiso piramidal, edema de papila y mioclonías (16).

MIELITIS TRANSVERSA

La mielitis transversa (MT) es una inflamación de la médula espinal, con preferencia por el material de la sustancia gris, que causa pérdida de sus funciones.

En cuanto al tiempo de duración, se conoce que puede durar de horas a semanas. Sus síntomas van desde cuadros leves a severos, e incluye dolor lumbar, debilidad, anomalías sensitivas en los dedos de las manos y los pies, parálisis completa, retención urinaria y pérdida del control esfinteriano. Puede ocurrir tanto en la fase infecciosa como en la fase postinfecciosa.

El mecanismo de la MT inducida por el dengue es poco conocido, pese a ello, se ha sugerido que la MT se induce durante las primeras etapas de la infección (16).

SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ

El primer caso de Guillain Barré fue descrito en 1859 por Landry, y fue hasta 1990 cuando se reportó su asociación con el virus del dengue, momento a partir del cual ha aumentado la identificación de esta asociación en zonas endémicas, con casos descritos incluso en la población pediátrica (17).

Se define como una polirradiculoneuropatía monofásica aguda, mediada por el sistema inmune, cuya manifestación clínica más común es la paresia/parálisis ascendente, con arreflexia generalizada que puede llegar a comprometer incluso los músculos respiratorios, con una progresión grave hasta alcanzar la falla ventilatoria.

La etiología del síndrome de Guillain Barré no ha sido totalmente esclarecida, sin embargo, se sabe que la fisiopatología empieza con la identificación de epitopes (originados en múltiples patógenos) con la subsecuente respuesta inmunitaria; esta identificación incluye el reconocimiento del antígeno y la respuesta mediada por anticuerpos; sin embargo, debido a la similitud estructural de los epítopes con las proteínas y glicolípidos de la mielina, se generan respuestas cruzadas, donde los anticuerpos se unen sobre la vaina miélica, bloqueando el sistema de conducción de impulsos eléctricos sobre el SNP, lo cual explica las manifestaciones clínicas que se presentan (16,17).

La relación entre la autoinmunidad generada por infecciones virales ha sido demostrada para patógenos como Cocksackie virus, Epstein-Barr, citomegalovirus y otros. La polineuropatía periférica es una complicación rara en la infección por dengue; en la literatura se han descrito varios casos en pacientes después de la infección. El examen de LCR muestra disociación albumino-citológica con elevación de proteínas y 10 o menos leucocitos en la mayoría de los casos; en la electromiografía, el estándar encontrado es la desmielinización asociada con el componente axonal (18).

SÍNDROME DE MILLER FISHER

El síndrome de Miller Fisher (SMF) está definido por el inicio agudo de la tríada de oftalmoplejía, arreflexia, y ataxia. Aunque no es típico, se ha informado parálisis bulbar hasta en un 60 % de los pacientes con SMF; los anticuerpos anti-GQ1b son altamente sensibles y confirmatorios de un diagnóstico clínico de este síndrome. Se han reportado unos cuantos casos en la literatura que demuestran asociación entre el virus del dengue y el desarrollo de esta entidad, lo cual es indicativo de un proceso que se da, de manera predominante, durante la infección primaria, más que una consecuencia postinfecciosa (19).

CEREBELITIS POR DENGUE

El síndrome cerebeloso asociado con dengue fue reportado por primera vez por Weeratunga y colaboradores, a partir de una serie de casos, y posteriormente, del 2014 al 2018, en reportes de casos aislados. La aparición de los síntomas oscila entre dos días y dos semanas, con ataxia y nistagmus bilateral en un gran porcentaje de los casos; todos tienden a recuperarse espontáneamente y sin secuelas neurológicas permanentes, de una semana a dos meses después.

La cerebelitis puede ser infecciosa primaria, postinfecciosa, o postvacunación. En el caso de las cerebelitis por el virus del dengue, se han reportado en su gran mayoría como infecciosas primarias (20).

ENCEFALOMIELITIS AGUDA DISEMINADA

El virus del dengue puede desencadenar una respuesta autoinmune postinfecciosa contra la mielina y hacia otros antígenos a nivel del SNC, probablemente mediante mimetismo molecular, generando focos desmielinizantes con áreas de hemorragia posteriormente a la infección por el virus. Los síntomas neurológicos del dengue relacionados con la encefalomiелitis aguda diseminada (EAD) incluyen alteraciones de la conciencia, alteraciones del lenguaje, paresia, déficits sensoriales y alteración del sensorio; generalmente se desarrollan una o dos semanas después de la primoinfección por dengue.

Los resultados de la resonancia magnética incluyen lesiones hipointensas en T1 e hiperintensas en T2, con realce a la aplicación del medio de contraste con gadolinio, principalmente a nivel de la región periventricular, cuerpo caloso, centro semioval, corona radiata y tálamo (11,16).

NEUROMIELITIS ÓPTICA Y NEURITIS ÓPTICA

Se han descrito casos de neuromielitis óptica (NMO) y neuritis óptica (NO) asociados con infección previa por virus del dengue. La NO asociada al dengue se caracteriza

por la pérdida aguda de la visión con hallazgo de edema de la papila mediante evaluación fundoscópica.

La NMO asociada con el dengue causa pérdida aguda de la visión, debilidad de los miembros inferiores, hiperreflexia y signo de Babinski (21).

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Los pacientes con sospecha de dengue y síntomas neurológicos pueden presentar dolor de cabeza, alteración del estado de conciencia, con o sin déficit neurológico focal, incluyendo, como se mencionó, cuadros compatibles con encefalopatía, encefalitis, encefalomiелitis aguda diseminada (EAD), accidente cerebrovascular y para o tetraparesia (incluyendo parálisis hipocalémica, miopatía y SGB) (6,10).

Los pacientes con cefalea por dengue deben recibir terapia hídrica y analgesia. La neuroimagen y la punción lumbar no están indicadas de forma rutinaria en pacientes con cefalea por dengue, a menos que se enfrente a pacientes con signos de irritación meníngea, o siempre y cuando el diagnóstico no sea del todo claro (9,10).

Casi el 50 % de los pacientes con cefalea por dengue no mejora con la analgesia convencional, dicho dolor comparte características comunes con las cefaleas migrañosas; por tanto, es de vital importancia la evaluación de síntomas concomitantes al cuadro, como fiebre y dolor muscular, para distinguir entre estas dos condiciones.

Aquellos pacientes que cursan con alteración del sensorio, con o sin déficit focal, deberán ser hospitalizados e estudiados mediante técnicas de neuroimagen, preferiblemente resonancia magnética nuclear (RMN) cerebroespinal, y estudios de LCR cuando se requiera (22).

La evaluación general del LCR suele ser normal, pero puede revelar pleocitosis. Los anticuerpos IgG e IgM positivos se pueden encontrar en suero o en el líquido; el test de avidéz de IgG puede ser útil para distinguir entre dengue primario y secundario (figura 2). Tanto la NS1 como el virus pueden detectarse desde el inicio de la enfermedad, la inmunoglobulina M (IgM) aparece alrededor del día 3 de la enfermedad y la inmunoglobulina G (IgG) aparece hacia el final del periodo agudo. Las infecciones secundarias se caracterizan por la presencia de IgG al principio de la fase aguda de la enfermedad y una duración más corta de la detección de NS1. Se ha detectado ARN del dengue en muestras de LCR por técnicas de PCR en cerca del 50 % al 83,3 % de los pacientes con encefalitis por dengue. La carga viral en LCR es baja, por lo que esto puede explicar su baja sensibilidad (10).

Distinguir entre encefalitis, encefalopatía por dengue, EAD y accidente cerebrovascular puede ser difícil en estos casos, ya que clínicamente hay una cantidad significativa

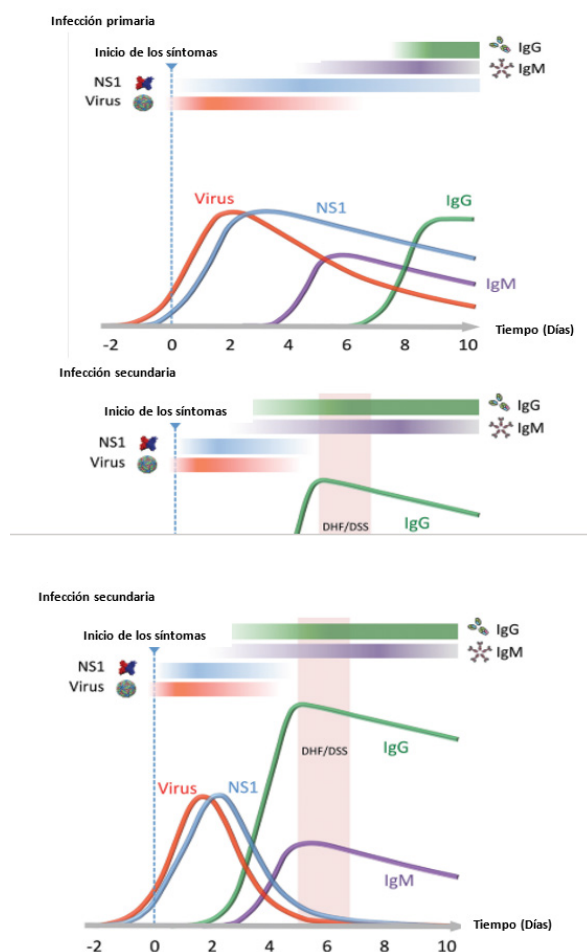


Figura 2. Infección primaria y secundaria
Fuente: adaptado de (9).

de síntomas que se superponen en dichas condiciones. La encefalitis debe confirmarse con la IgM contra el dengue positiva en LCR o LCR positivo para el ARN viral, lo que permitirá distinguir entre encefalitis por dengue y EAD asociada con el dengue (9,22).

No existe un tratamiento específico conocido para la encefalitis por dengue. El abordaje clínico debe realizarse de manera acuciosa, con un seguimiento cuidadoso, haciendo énfasis en el reemplazo de líquidos intravasculares y corrección de las pérdidas de electrolitos a través de la administración de cristaloides. Entre las medidas generales debe verificarse la protección de la vía aérea, mantener una adecuada oxigenación y un correcto estado nutricional (6).

Las convulsiones son frecuentes en la encefalitis por dengue. Por lo general, son generalizadas. El midazolam y la fenitoína intravenosos son los medicamentos de elección, no hay evidencia acerca de la utilidad de los esteroides en los pacientes con encefalitis, en casos de neuromielitis óptica (NMO) o EAD está indicado el uso de altas dosis de metilprednisolona intravenosa, inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis. Es importante recordar que, pese al tratamiento, la respuesta de los pacientes con encefalitis aguda diseminada suele ser incompleta (9).

En caso de eventos cerebrovasculares, los fármacos antiplaquetarios, anticoagulantes y las terapias trombolíticas no deben ser considerados en pacientes con dengue, debido al alto riesgo de hemorragia que les impone la enfermedad.

Entre los pacientes que cursan con parálisis o tetraparesia, los diagnósticos diferenciales incluyen parálisis hipocalémica, miopatía o SGB. Por tanto, debe solicitarse de entrada un ionograma para descartar presencia de hipopotasemia, en los pacientes con parálisis hipocalémica por dengue se recomienda tratamiento con 40 mEq de cloruro de potasio en 500 ml de dextrosa al 5%. No existe tratamiento específico conocido para la miopatía, en estos casos se considera que la miositis es causada por invasión directa del virus. Se han descrito eventos miopáticos con adecuada respuesta al esteroide, por lo que se ha sugerido que algunos pacientes con dengue y miopatía podrían responder a la terapia con corticoide (9).

Para el manejo del SGB asociado a dengue se indica el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis y se ha asociado usualmente con una recuperación clínica completa o parcial (17,22).

El Neurodengue sigue siendo un reto importante para el clínico, dada la amplia variedad de manifestaciones clínicas, principalmente en la población senil, que cursa con cuadros atípicos y tiene mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave, además del conocimiento creciente que se ha obtenido sobre el comportamiento del virus a nivel del SNC, lo invita al estudio continuo y constante de esta patología para lograr su identificación temprana y un adecuado tratamiento.

Conflicto de interés

No se informó ningún conflicto de intereses potencial relevante para este artículo.

REFERENCIAS

1. Guzman MG, Gubler DJ, Izquierdo A, Martínez E, Halstead SB. Dengue infection. *Rev Dis Primers*. 2016;2:16055. doi: 10.1038/nrdp.2016.55.
2. Castellanos J, Bello J. Manifestaciones neurológicas durante la infección por el virus del dengue. *Infectio*. 2014;18(4):167-76. doi: 10.1016/j.infect.2014.02.006.
3. Christian E, Melgar CE, González G. Neurological manifestation of dengue virus fever. *Acta Neurol Colomb*. 2007; 23:259-65.
4. Estofolete CF, Tasso de Olivera M, Bernardes T, Golcalves Aguilar BE, Rocha M, Nunes DV, et al. Unusual clinical manifestations of dengue disease – Real or imagined? *Acta Tropica*. 2019;105-34. doi: 10.1016/j.actatropica.2019.105134.
5. Ngono AE, Shresta S. Immune response to dengue and zika. *Annu Rev Immunol*. 2018;36:279-308. doi: 10.1146/annurev-immunol-042617-053142.
6. Khetarpal N, Khanna I. Dengue fever: causes, complications, and vaccine strategies. *J Immunol Res*. 2016;2016:6803098. doi: 10.1155/2016/6803098.
7. Solomon T, Dung NM, Vaughn DW, Kneen R, Thao LT, Raengsakulrach B, et al. Neurological manifestations of dengue infection. *Lancet*. 2000;355(9209):1053-9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02036-5.
8. Puccioni-Sohler, Rosadas C, Cabral-Castro MJ. Neurological complications in dengue infection: a review for clinical practice. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2013;71(9B):667-71. doi: 10.1590/0004-282X20130147.
9. Muller DA, Depelsenaire AC, Young PR. Clinical and laboratory diagnosis of dengue virus infection. *J Infect Dis*. 2017;215(Suppl 2): S89-S95. doi: 10.1093/infdis/jiw649.
10. Li GH, Ning ZJ, Liu YM, Li XH. Neurological manifestations of dengue infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:449. doi: 10.3389/fcimb.2017.00449.
11. Padilla-Docal B, Iglesias-González IM, Martínez-Larrarte JP, González-Losada C, Dorta-Contreras AJ. Proceso neuroinflamatorio en pacientes con el virus del dengue. *Rev Neurol* 2017;64:188-90. doi: 10.33588/rn.6404.2016422.
12. World Health Organization (WHO). Dengue haemorrhagic fever and dengue shock syndrome in the context of the integrated management of childhood illness. WHO; 2005.
13. Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, Wills B. Dengue. *Lancet*. 2019;393(10169):350-63. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32560-1.
14. Lin RJ, Lee TH, Leo YS. Dengue in the elderly: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(8):729-35. doi: 10.1080/14787210.2017.1358610.
15. González GM, Amaya E, Vargas P. Características clínicas, complicaciones y secuelas de pacientes con diagnóstico de encefalitis en el hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo. *Acta Neurol Colomb*. 2014;30(3):163-8.
16. Mello CDS, Cabral-Castro MJ, Silva de Faria LC, Peralta JM, Puccioni-Sohler M. Dengue and chikungunya infection in neurologic disorders from endemic areas in Brazil. *Neurol Clin Pract*. 2020;10(6):497-502. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000776.
17. González G, Galvan A, Zabaleta MP, Vargas N. Síndrome de Guillain Barré causado por el virus del dengue: a propósito de dos casos. *Acta Neurol Colomb*. 2015;31(1):54-9.
18. Parra V, Lizarazo J, Jiménez JA, Vera AFZ, González GM, Vargas J, et al. Guillain-Barré syndrome associated with zika virus infection in Colombia. *N Engl J Med*. 2015;375:1513-23. doi: 10.1056/NEJMoa1605564.
19. de Silva NL, Weeratunga P, Umaphathi T, Malavige N, Chang T. Miller Fisher syndrome developing as a parainfectious manifestation of dengue fever: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2019;13(1):120. doi: 10.1186/s13256-019-2066-z.
20. Khoo CS. Dengue cerebellitis: a case report and literature review. *Am J Case Rep*. 2018;19:864-7. doi: 10.12659/AJCR.909884.
21. Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas asociadas a la infección por el virus del dengue. *Rev Neurol*. 2019;69:113-22. doi: 10.33588/rn.6903.2019140.
22. Domingues RB, Kuster GW. Diagnosis and management neurologic manifestations associated with acute dengue virus infection. *J Neuroinfect Dis*. 2014;5(138):1-5. doi: 10.4172/2314-7326.1000138.