

Características clínicas, complicaciones y secuelas de pacientes con diagnóstico de encefalitis en el hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo - junio a noviembre del año 2013

Clinical features, complications and outcome of patients with encephalitis in hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo – june to november of 2013

Guillermo Gonzalez M(1), Efrain Amaya V. (2), Nicolas Vargas P. (3), Grupo Dneuropsy-Colciencias

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Las encefalitis en nuestro medio tienen una prevalencia y una incidencia desconocidas, aun cuando son importantes debido a la morbimortalidad que llegan a causar.

OBJETIVO: Conocer la epidemiología local de las encefalitis, con el fin brindar herramientas a los médicos que se desempeñan en el medio sobre las características clínicas, complicaciones y secuelas de esta enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, y prospectivo en el HUHMP. Los pacientes fueron todos aquellos con diagnóstico de encefalitis entre junio y noviembre del 2013. Se procedió a la revisión de historias clínicas y al seguimiento hasta el egreso. El análisis de los datos se hizo mediante el programa Microsoft Excel 2013, las variables cualitativas por medio de proporciones y las cuantitativas por medio de medias.

RESULTADOS: Durante el periodo de seguimiento se diagnosticaron 7 casos de encefalitis, siendo la edad promedio 35.5. La serología dengue aguda en los paciente fue positiva así: Ns1: 3 e IgM: 4; los pacientes considerados cursaban con encefalitis dengue, no hubo alteración en el TAC, el LCR mostró pleocitosis linfocitaria leve, con glucorraquia normal y ligera hiperproteinorraquia. En 5 pacientes no se detectaron patógenos con PCR. El manejo de todos los pacientes fue sintomático, presentaron una evolución clínica favorable, no hubo reingresos, ni mortalidad.

CONCLUSIONES: El principal agente etiológico de encefalitis en el HUHMP fue el virus dengue, siendo esto un dato de mucha importancia para tener en cuenta en áreas endémicas de dengue. Por esto recomendamos solicitar los estudios serológicos para virus dengue (Ns1, IgM e IgG), y así confirmar o excluir la afección del SNC por el mismo.

PALABRAS CLAVE. Encefalitis, Dengue, Serología, Diagnóstico, Líquido Cefalorraquídeo (DECS).

SUMMARY

INTRODUCTION: Encephalitis in our area have virtually unknown prevalence and incidence, although they are important due to the morbidity and mortality that may eventually cause.

OBJECTIVE: To determine the local epidemiology of encephalitis, to provide evidence to physicians who work in similar areas on the clinical features, complications and sequelae of this disease.

MATERIALS AND METHODS: An observational, descriptive and prospective study was performed at the Hospital Hernando Universitario Moncaleano Perdomo. Patients were those with established diagnosis of encephalitis

- (1) Neurólogo Clínico, Jefe Unidad de Neurología, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, Docente de planta, Departamento de Ciencias Clínicas. Universidad Surcolombiana, Neiva (Huila), Colombia. Investigador adscrito Grupo DNEUROPSY
- (2) Neurólogo Clínico, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, Docente de planta, Departamento de Ciencias Clínicas. Universidad Surcolombiana, Neiva (Huila), Colombia. Investigador adscrito Grupo DNEUROPSY
- (3) Estudiante Internado Rotatorio Especial Neurología, Universidad Surcolombiana, Neiva (Huila), Colombia. Investigador adscrito Grupo DNEUROPSY.

by a neurologist, from June to November 2013. We proceeded to the review medical records of the patient and follow-up until discharge from the institution. Data analysis was done using Microsoft Excel 2013.

RESULTS: During the follow-up period, 7 cases of encephalitis were diagnosed, the average age being 35.5. Acute dengue serology in the patients was: Ns1: 3 and IgM: 4; the patients considered were enrolled with encephalitis dengue, there was no change in the CT image, LCR show mild lymphocytic pleocytosis with normal glucose and slightly elevated protein. Also on 5 patients PCR were negative for other pathogens. The management of all patients was symptomatic, showed a good clinical outcome, there was no re-entry or mortality.

CONCLUSIONS: The main etiologic agent of encephalitis in HUHMP was the dengue virus, this being a very important factor to take into account in endemic areas. This is why we recommend applying serological studies for dengue virus (Ns1, IgM and IgG), and thus confirm or rule out the involvement of the CNS by itself.

KEY WORDS. Encephalitis, Dengue, Serology, Diagnosis, Cerebrospinal Fluid (MeSH).

INTRODUCCIÓN

Las encefalitis en nuestro medio tienen una prevalencia y una incidencia prácticamente desconocidas, aun cuando son importantes debido a la morbimortalidad que pueden llegar a causar (1). La encefalitis se define como la inflamación del parénquima cerebral (2), y se puede configurar en diversas presentaciones, llevando al clínico a confundirla con otras enfermedades infecciosas y no infecciosas del Sistema Nervioso Central (SNC). Sin embargo, la clínica, al igual que las ayudas paraclínicas, siguen siendo relevantes en el diagnóstico de esta patología.

Esta condición puede ser causada por una gran cantidad de agentes infecciosos y no-infecciosos, como sucede con las encefalitis paraneoplásicas (3). Usualmente, los virus son los agentes más frecuentemente asociados, incluyendo patógenos como el herpes simple tipo 1 y 2, enterovirus, citomegalovirus, virus Epstein Barr, entre otros (4).

Por tal motivo, el interés por conocer la epidemiología local de las encefalitis en nuestro medio, nos llevó al planteamiento de este estudio, buscando brindar herramientas apropiadas para los médicos que se desempeñen en áreas similares sobre las características clínicas, las complicaciones y las secuelas que pueden llegar a presentar los pacientes con diagnóstico de encefalitis.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente es un estudio observacional, descriptivo, y prospectivo. Fue realizado en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (H.U.H.M.P.), centro de referencia de tercer nivel encargado de la recepción de pacientes provenientes de la red asistencial médica del sur del país. Los pacientes incluidos en el estudio fueron todos aquellos con diagnóstico establecido de encefalitis por el servicio de neurología, iniciando en junio del 2013 y finalizando en noviembre del mismo año. Metodología: Una vez identi-

cado el paciente se procedió a la revisión de historias clínicas; de estas se extrajo la información que se encontraba hasta ese momento y se consignó en el instrumento previamente diseñado para la toma de datos. Posteriormente se hizo el seguimiento hasta el egreso de la institución. El análisis de los datos se realizó con el programa Microsoft Excel 2013, estableciendo las variables cualitativas por medio de proporciones y las cuantitativas por medio de medias. En cuanto a los aspectos éticos, por las características de la recolección de la información y por la ausencia de intervenciones planeadas en los pacientes, este tipo de investigación se cataloga por el Ministerio de Protección Social de Colombia como de riesgo mínimo; se obtuvo el aval respectivo para su realización por parte del Comité de Ética de la Facultad de Salud de la Universidad Surcolombiana.

RESULTADOS

Durante el periodo de seguimiento (Junio a Noviembre del 2013), en el H.U.H.M.P., se diagnosticaron 7 casos de encefalitis. No hubo lugar a exclusiones del estudio (Tabla 1).

La distribución por sexo fue de la siguiente manera: 4 pacientes femenino y 3 masculino. La edad promedio 35.5 (Max 81- Min 17), promedio de 5 días de hospitalización hasta el egreso.

El 70% de los pacientes cursaba con síntomas generales leves consistentes en astenia, adinamia, malestar general; solamente 3 presentaron fiebre. Como manifestación neurológica, todos los pacientes presentaron al ingreso cefalea intensa, uno presentó somnolencia y alteración del lenguaje, otro paciente manifestaba episodios de visión borrosa bilateral, y finalmente un paciente debuto con déficit motor y sensitivo. Es de anotar que en uno de los casos el cuadro clínico de presentación fue cefalea y síncope. Al examen físico de ingreso solo 2 pacientes presentaron signos meníngeos, uno de ellos con somnolencia, y otro acudió por signos meníngeos, déficit motor y sensitivo.

Tabla 1. Características clínicas y hallazgos paraclínicos de 7 pacientes diagnosticados con encefalitis por virus dengue en el H.U.H.M.P. entre Junio y Noviembre del año 2013.

Paciente No.	Edad (Años)	Sexo	Síntomas		Signos	NS1	IGM	IGG	Evolución
			Generales	Específicos					
1	17	M	Si	Cefalea Intensa	No	+	-	-	Favorable
2	16	M	Si	Cefalea Intensa Vision Borrosa	No	+	-	+	Favorable
3	29	M	Si	Cefalea Intensa	No	-	+	+	Favorable
4	23	F	No	Cefalea Intensa	No	-	+	-	Favorable
5	17	F	Si	Cefalea Intensa	No	-	+	-	Favorable
6	66	F	No	Cefalea Intensa Dolor Ocular	Meningeos	-	+	+	Favorable
7	81	F	NO	Cefalea Intensa Sincope	Somnolencia Signos Meningeos	+	-	+	Favorable

En los exámenes de laboratorio, la cantidad promedio de leucocitos fue de 7714, porcentaje de neutrófilos de 77, y un porcentaje de linfocitos de 12, hemoglobina promedio de 13.4, y plaquetas 275571. Ningún paciente presentó hemoconcentración, leucopenia o trombocitopenia. En los marcadores de fase aguda, 4 presentaron Proteína C reactiva positiva y, de estos, 2 procalcitonina positiva. En todos, las pruebas de Virus de Inmunodeficiencia Humana y Sífilis no treponémicas (VDRL) fueron negativas. La serología dengue fase aguda de la enfermedad fue así Ns1: 3 e IgM: 4, en algunos incluso no siendo su primera infección (4 pacientes IgG positiva).

En todos los pacientes se realizó como neuroimagen inicial un TAC Cerebral Simple que fue normal. El promedio de los análisis de líquidos cefalorraquídeos evidencia que en estos pacientes la presión de apertura estuvo dentro de límites normales, con aspecto cristalino, pleocitosis linfocítica leve, eritrocitos 100% frescos, glucorraquia normal, hiperproteíorraquia leve. La tinta china, KOH, BK, VDRL, latex, y el cultivo fueron negativos en todos los pacientes (Tabla 2).

En 5 pacientes se realizó reacción en cadena de la polimerasa para el análisis de líquido cefalorraquídeo y para determinar la presencia de Herpes virus tipo 1-2, Citomegalovirus, Epstein Barr Virus, los cuales fueron negativos en todos los casos. Se tomó EGG a todos los pacientes, que resultó sin alteraciones en todos los casos.

El manejo de todos los pacientes fue sintomático, a excepción de un paciente para quien se utilizó aciclovir

Tabla 2. Promedio de los citoquímicos de líquido cefalorraquídeo de las muestras estudiadas de los 7 pacientes.

Promedio citoquímico de líquido cefalorraquídeo	
Parámetro	Promedio
Presión Apertura	18 Cms Agua
Aspecto	Cristalino
Leucocitos	16 Celulas
Neutrófilos	0
Linfocitos	100%
Hematies	125 100% Frescos
Glucosa	62 Mg/Dl
Proteinas	49

durante 1 un día, y se suspendió una vez se descartó la encefalitis herpética. Todos los pacientes presentaron una evolución clínica favorable, no se presentaron complicaciones, secuelas o mortalidad durante el seguimiento realizado. No hubo reingreso de pacientes.

DISCUSIÓN

Es ampliamente reconocido actualmente que los arbovirus han tomado un lugar muy importante como causales

de encefalitis en la epidemiología actual (5); en estos seis meses de seguimiento encontramos que en el HUHMP, se presentaron 7 casos de encefalitis, 5 de ellos con negatividad en LCR a los patógenos virales más comunes, pero todos positivos para pruebas serológicas de infección reciente con virus dengue. Por este motivo se consideró que cursaban con encefalitis dengue.

El dengue es el arbovirosis más común del mundo, pertenece al grupo de los flavivirus, y es transmitido al humano por el mosquito *Aedes aegypti*. Presenta alta prevalencia en las regiones ecuatoriales, dentro de las cuales se encuentra Colombia. Aun cuando los esfuerzos por combatir la epidemia de dengue han aumentado, se ha considerado una enfermedad reemergente, con presentación a nivel mundial de 100 millones de casos anuales, y generando alrededor de 30.000 muertes anuales en todo el globo (6). En el 2013 la situación en América del Dengue se agudizó la presencia para la semana epidemiológica 44, 2.207.107 casos a nivel mundial, de estos 32.750 dengue severo y con un total estimado de 1175 muertes para una tasa de fatalidad de 0.05 (7). En Colombia las cifras hasta la semana epidemiológica 45 reportaban 112,291 casos totales de dengue, 109,497 (97.5 %) de dengue y 2,812 (2.5 %) de dengue grave, considerándose un periodo de epidemia, con el agravante de que la letalidad por dengue grave para Colombia se encuentra en 4.7 % (8). Para el Huila, en la semana epidemiológica 46 del año 2013 se reportaron 3,971 casos de dengue, 2% evolucionaron a dengue grave, con una Tasa de Dengue Total de 497.5 casos x 100.000 habitantes. En la ciudad de Neiva para este mismo periodo se contabilizaron un total de 1,967 casos (9).

En el 2010 se cambiaron las definiciones de la enfermedad con el objetivo de permitir un abordaje más integral del paciente: dengue sin o con signos de alarma, y dengue grave; sin embargo, es importante aclarar que todavía no se conoce la totalidad de manifestaciones y complicaciones que presenta sobre el Sistema Nervioso Central (10), entre las cuales se han descrito algunas que incluyen incluso casos de mielitis transversa (11), y menos aún las que presenta sobre el Sistema Nervioso Periférico, que han llegado a manifestarse como Síndrome de Guillain Barre (se han presentado 2 casos en la institución que se encuentran en espera de reporte), e incluso un caso de parálisis diafragmática por compromiso del nervio frénico (12).

Las manifestaciones del dengue sobre el Sistema Nervioso Central fueron descritas por primera vez en 1976 por Sanguansermisri (13); hoy en día se estima que entre el 1 y el 5% del total de los pacientes con diagnóstico de dengue presentan este tipo de alteraciones. En Colombia, particularmente en el departamento del Huila, que es considerado zona endémica, se realizó previamente un estudio en este mismo centro en el que se encontró que hasta el

66% de los pacientes que ingresaban por diagnóstico de dengue presentaban manifestaciones neurológicas, siendo las principales cefalea, y síndrome confusional, en menor medida convulsiones y vértigo (14).

El diagnóstico de infección por virus dengue se puede realizar a través de PCR para dengue, con pruebas rápidas de Ns1 e IgM para determinar infección aguda. La IgG determina que en algún momento el paciente estuvo expuesto al virus; en este estudio, todos los paciente presentaban pruebas serológicas positivas para infección aguda con virus dengue, lo que implicaba que cursaban con encefalitis dengue. Ajustados a los criterios propuestos por Carod-Artal y colaboradores, 5 pacientes cumplirían 2 de los 3 criterios para encefalitis dengue (15); sin embargo, es pertinente anotar que estos criterios obvian el diagnóstico serológico de dengue, el cual cobra importancia en pacientes en quienes las pruebas en LCR pueden llegar a ser negativas, sin que esto signifique que no cursan con esta complicación (falsos negativos).

Cabe resaltar la presencia en 6 pacientes de reactantes de fase aguda positivos (proteína C reactiva y procalcitonina), planteando el interrogante de si el virus dengue es capaz de generar un falso positivo, especialmente de la procalcitonina, debido a que su punto de corte para aumentar la certeza de diferenciar procesos bacterianos de virales ya se encuentra establecido (16). Por otra parte, se planteó el interrogante sobre si el resultado positivo en este contexto debería obligatoriamente cambiar la conducta con los pacientes en los cuales se haya cruzado el umbral.

El estudio de LCR mostró una pleocitosis linfocitaria leve, con glucorraquia normal y ligera hiperproteínoorraquia, concordante con estudios previos de LCR y virus dengue. En uno de estos se incluyeron 7 pacientes con encefalitis, 4 con síndrome de Guillain Barre, y 2 con mielitis, todos con agente causal el dengue (17), lo que nos permite concluir que aunque el virus provoca una disfunción de la barrera hematoencefálica (BHE), esta es muy leve, lo que se representa en las características del líquido. No se conoce la correlación exacta entre el daño de la BHE y la severidad clínica observada en algunos pacientes, debido a que se presentan LCR con iguales características en pacientes con formas más leves de la enfermedad (18).

Ninguno de los pacientes presentó alteración en la Tomografía Cerebral Simple, lo cual es consistente con otros estudios en los que solo 2 pacientes han presentado edema cerebral en la tomografía inicial. La Resonancia Magnética Nuclear Simple del Cerebro no incrementa la certeza diagnóstica debido a las alteraciones inespecíficas que produce en el parénquima cerebral, pudiendo llegar a ser indistinguibles de los que provocan otros agentes causales (19,20).

El EEG de todos los pacientes con encefalitis dengue de este estudio fue normal; sin embargo, se han reportado alteraciones inespecíficas en pacientes con síntomas neurológicos provocados por virus dengue, en su mayoría consistentes con enlentecimiento difuso del trazado (21).

El manejo de los pacientes con encefalitis dengue no es específico (22), al igual que el manejo de la infección por virus dengue, siendo este en gran medida determinado por la observación clínica y el manejo sintomático de las variables –dolor, fiebre, estado de hidratación, entre otros– que permiten mantener al paciente estable durante todo el curso natural de la enfermedad (23).

Las complicaciones y secuelas en pacientes con dengue se presentan con mayor frecuencia en la forma grave de la enfermedad. En este estudio los pacientes presentaron dengue grave dado su compromiso encefalítico (24); sin embargo, no presentaron complicaciones ni secuelas. Esto plantea el interrogante sobre si el daño al sistema nervioso central se produce por el virus dengue, o por alteración de las variables clínicas que se presentan en pacientes con formas severas de la enfermedad (25).

CONCLUSIONES

El principal agente etiológico de encefalitis en el HUHMP fue el virus dengue, siendo esto un dato de mucha importancia para tener en cuenta en áreas endémicas de dengue y en los casos en los cuales de presenten epidemias de esta enfermedad. Por tal motivo, es importante resaltar que el conocimiento de la epidemiología local y el conocimiento del contexto en el cual se encuentran los individuos es de gran ayuda a la hora de prevenir, sospechar, diagnosticar y tratar las enfermedades. Por esto recomendamos que los médicos que laboran en áreas endémicas de virus dengue, o estudien pacientes con exposición intermitente a estas áreas, y que presentan síntomas neurológicos compatibles con encefalitis, no olviden solicitar los estudios serológicos para virus dengue (Ns1, IgM e IgG), y así confirmar o excluir la afección del SNC por este virus.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. RICE P. Viral meningitis and encephalitis. *Nervous System Infections*. Elsevier 2008; 574- 578.
2. STAHL A, MAILLES A, DACHEUX L, MORAND P. Epidemiology of viral encephalitis in 2011. *Médecine et maladies infectieuses*. 2011; 4: 453–464.
3. DALMAU J, TÛZÛN E, WU HY, MASJUAN J, ROSSI JE, VOLOSCHIN A, ET AL. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61(1):25–36.
4. GLASER CA, HONARMANDS, ANDERSON IJ, SCHNURR DP, FORGHANI B, COSSENCK, ET AL. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis* 2006;43(12):1565–77.
5. RUST R. Human Arboviral Encephalitis. *Semin Pediatr Neurol* 2012; 19:130-151.
6. RODRIGUEZ J. Manifestaciones neurológicas del dengue. *Acta Neurol Colomb* 2008;24 (Supl 1:1).
7. WHO-PAHO. Number of reported cases of Dengue and Severe Dengue in the Americas Week 44 2013.
8. Instituto Nacional de Salud. SIVIGILA. Boletín Epidemiológico Semana 45 2013.
9. Boletín epidemiológico Dengue: Semana Epidemiológica 46 (10 al 16 de noviembre) de 2013. Departamento del Huila.
10. MELGAR CE, GONZÁLEZ G. Complicaciones neurológicas de la infección por virus del dengue. *Acta Neurol Colomb* 2007;23:259-265.
11. CHANTHAMAT N, SATHIRAPANYA P. *J Spinal Cord Med*. October 2010;33(4):425–427
12. CHIEN J, ONG A, LOW S Y. An unusual complication of dengue infection. *Singapore Med J* 2008; 49(12): e340-e342.
13. SANGUANSEMSRI T, PONEPRASERT B, PHORNPHUTKUL B, ET AL. Acute encephalopathy associated with dengue infection. *Bangkok: Seameo Tropmed* 1976:10-11.
14. CAROD-ARTAL FJ, WICHMANN O, FARRAR J, GASCÓN J. Neurological complications of dengue virus infection. *Lancet Neurol* 2013; 12: 906–19.
15. GONZALEZ G, BENAVIDES A, FERNÁNDEZ J. Manifestaciones Neurológicas del Dengue. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatria* 2003; 41 :18 - 19.
16. WACKER C, PRKNO A, BRUNKHORST, SCHLATTMANN P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet of Inf Dis*. s, 2013;13: 426 - 435.
17. MISRA U, KALITA J, SYAM U, DHOLE TN. Neurological manifestations of dengue virus infection. *Journal of the Neurological Sciences* 2006;244: 117 – 122.
18. SOARES C, FARIA L, PERALTA M, FREITAS M, PUCIONI-SOHLER M. Dengue infection: neurological manifestations and cerebrospinal fluid (CSF) analysis. *Journal of the Neurological Sciences* 2006;249: 19–24.
19. CHORADIA M, RASTOGI H. Viral encephalitis: imaging features. *Journal of International Medical Sciences Academy*, 2008, 21 (1) 111-117.
20. WASAY M ET AL. Encephalitis and myelitis associated with dengue viral infection Clinical and neuroimaging features. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2008;110: 635–640.
21. KALITA J, MISRA UK. EEG in dengue virus infection with neurological manifestations: A clinical and CT/MRI correlation. *Clinical Neurophysiology* 2006;117: 2252–2256.

22. BARROS DOMINGUES R, TEIXEIRA AL. Management of Acute Viral Encephalitis in Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2009;13(6):433-439.
23. Ministerio de la Protección Social República de Colombia. Guía para la atención clínica integral del paciente con dengue. 2010.
24. MISRA UK, KALITA J, KUMAR P, CHAUHAN P. Central Nervous System is a marker of severity of dengue infection. Poster S716. 2013 Annual Meeting of the American Neurological Association in partnership with the Société Française de Neurologie. 2013:13–15, 2013.
25. VARATHARAJ A. Encephalitis in the clinical spectrum of dengue infection. *Neurology India*, 2010; 58: 4.