MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS Y NEUROCOGNITIVAS ASOCIADAS A INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL DENGUE ENTRE 2010-2020: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA.

NEUROPSYCHIATRIC AND NEUROCOGNITIVE MANIFESTATIONS ASSOCIATED WITH DENGUE VIRUS INFECTION BETWEEN 2010-2020: A REVIEW OF THE LITERATURE.

Barcinilla J. Vianeys[1.], Peralta G. Famma[1], Rodriguez F. Brianda[1], Martinez B. Martha, [3]Yañez T. Zuleima, [4] Guillen B. Hernan.

1. Facultad de ciencias de la salud. Programa de Medicina. Universidad Simón Bolívar, Barranquilla.

2. Profesora-Investigadora. Universidad Simón Bolívar, Unidad de Neurociencias Cognitivas.

3. Docente de planta. Directora Grupo de Investigación de Medicina Genómica-GIMEGEN- Universidad Simón Bolívar

4 Director Ejecutivo , Universidad Simón Bolívar, Centro de Investigaciones en Ciencias de la Vida

RESUMEN: El dengue es una enfermedad viral que, a nivel mundial, está considerada como la de mayor importancia médica (1) por su carácter endémico-epidémico, transmitida por mosquitos del género Aedes, principalmente por Aedes aegypti, que constituye hoy la arbovirosis más importante a nivel mundial en términos de morbilidad, mortalidad y afectación económica (2). Es causado por cuatro serotipos del virus del dengue (DEN-1, DEN-2, DEN-3 o DEN-4) estrechamente relacionados con los serotipos del género Flavivirus, de la familia Flaviviridae (1). Los serotipos no desencadenan inmunidad cruzada; es decir, que una persona puede infectarse y enfermar hasta cuatro veces (3). El Dengue en Colombia es una enfermedad de notificación rutinaria obligatoria, porque es objeto de Vigilancia y control epidemiológico a través del sistema nacional de vigilancia en salud pública–Sivigila. Las manifestaciones neuro-psiquiátricas y neurocognitivas son poco mencionadas en la literatura, en este artículo se expone una revisión sistemática en tres bases de datos Pubmed, Scopus y Cochrane, con artículos de los últimos 10 años, que incluyen manifestaciones neuropsiquiátricas o neurocognitivas en pacientes que cursaron con infección por el virus del dengue.

PALABRAS CLAVES: DENGUE, MANIFESTACIONES, NEURO-PSIQUIÁTRICAS, NEUROCOGNITIVAS

ABSTRACT: Dengue is a viral disease that worldwide, is considered to be of the greatest medical importance due to its endemic-epidemic nature, transmitted by mosquitoes of the Aedes genus, mainly by Aedes aegypti, which today constitutes the most important arbovirosis to world level in terms of morbidity, mortality and economic impact. It is caused by four dengue virus serotypes (DEN-1, DEN-2, DEN-3 or DEN-4) closely related to the serotypes of the genus Flavivirus, of the Flaviviridae family. Serotypes do not trigger cross immunity; therefore, a person can become infected and become ill up to four times. Dengue in Colombia is a mandatory routine notification disease, because it is subject to surveillance and epidemiological control through the national public health surveillance system – Sivigila Neuro-psychiatric and neurocognitive manifestations are little mentioned in the literature, this article presents a systematic review in three databases: Pubmed, Scopus and Cochrane, with articles from the last 10 years, which include neuropsychiatric or neurocognitive manifestations in patients. that were infected with the dengue virus.

KEY WORDS: DENGUE, MANIFESTATIONS, NEUROPSYCHIATRIC, NEUROCOGNITIVE.

INTRODUCCIÓN.

El dengue es una infección vírica transmitida por la picadura de las hembras infectadas de mosquitos del género Aedes. Hay cuatro serotipos de virus del dengue (DEN 1, DEN 2, DEN 3 y DEN 4). El dengue se presenta en los climas tropicales y subtropicales de todo el planeta, sobre todo en las zonas urbanas y suburbanas en donde la reproducción del vector se ve facilitada. Los síntomas aparecen 3–14 días (promedio de 4–7 días) después de la picadura infectiva. (1)

Los síntomas son una fiebre elevada (40Cº) acompañada de dos de los síntomas siguientes: dolor de cabeza muy intenso, dolor detrás de los globos oculares, dolores musculares y articulares, náuseas, vómitos, agrandamiento de ganglios linfáticos o sarpullido (4).

Produce un síndrome pseudogripal grave y en ocasiones puede derivar en un cuadro potencialmente mortal conocido como dengue grave. La incidencia de la enfermedad se ha multiplicado por 30 en los últimos 50 años. Actualmente se estima que se producen entre 50 y 100 millones de infecciones cada año en los más de 100 países en los que el dengue es endémico, lo que supone un riesgo de infección para prácticamente la mitad de la población mundial. (5)

En las últimas décadas ha aumentado enormemente la incidencia de dengue en el mundo. Una gran mayoría de los casos son asintomáticos, por lo que el número real de casos está insuficientemente notificado y muchos están mal clasificados. Según una estimación reciente, se producen 390 millones de infecciones por dengue cada año (intervalo creíble del 95%: 284 a 528 millones), de los cuales 96 millones (67 a 136 millones) se manifiestan clínicamente (cualquiera que sea la gravedad de la enfermedad). En otro estudio sobre la prevalencia del dengue se estima que 3900 millones de personas, de 128 países, están en riesgo de infección por los virus del dengue. (5)

Los Estados Miembros de tres regiones de la OMS notifica sistemáticamente el número anual de casos. El número de casos notificados pasó de 2,2 millones en 2010 a más de 3,4 millones en 2016. Aunque la carga total de la enfermedad a nivel mundial es incierta, el comienzo de las actividades para registrar todos los casos de dengue explica en parte el pronunciado aumento del número de casos notificados en los últimos años. (5)

Otra característica de la enfermedad son sus modalidades epidemiológicas, en particular la hiperendemicidad de los múltiples serotipos del virus del dengue en muchos países y la alarmante repercusión en la salud humana y en las economías nacionales y mundial. El virus del dengue es transportado de un lugar a otro por viajeros infectados. (5)

Si bien esta enfermedad es común en los países latinoamericanos, existe poca bibliografía que incluyan manifestaciones neuropsiquiátricas, y a nivel internacional es notoria la falta de información sobre estas, los reportes de caso que se encuentran son originarios de la india, sin embargo, aún es necesario que los profesionales de la salud entiendan las posibles complicaciones a nivel del SN (Sistema Nervioso), que pueden causar alteraciones psiquiátricas y que así

mismo se realicen investigaciones sobre estas manifestaciones.

METODOLOGÍA

Este estudio se realizó siguiendo la metodología de una revisión sistemática, realizada en tres bases de datos (Pubmed, Scopus y Chochrane), se seleccionaron artículos desde el año 2010-2020 que contuviesen los siguientes términos Mesh: DENGUE AND "NEUROPSYCHIATRIC", DENGUE AND “NEUROCOGNITIVE”, DENGUE AND NEUROLOGY, DENGUE AND PSYCHIATRY, DENGUE AND “COGNITIVE”, DENGUE AND PSYCHOLOGY.

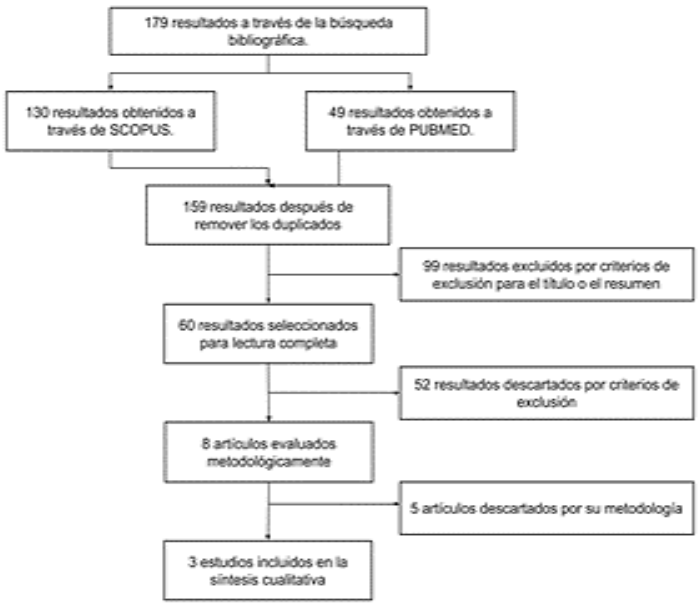
Como criterios de inclusión se establecieron:

Estudios de tipo casos y controles, reportes de casos y estudios transversales que incluyesen manifestaciones, neuropsiquiátricas o neurocognitivas del dengue, que fuesen publicados entre el año 2010-2020, Se tomaron como criterios de exclusión:

- Estudios que mencionan manifestaciones diferentes a las neurocognitivas o neuropsiquiátricas.
- Estudios que presenten otra enfermedad infecciosa a parte del dengue.
- Idioma diferente a inglés o español

Arrojando como resultado 180 artículos de forma inicial a los cuales al aplicarle los criterios de exclusión arrojaron 58 artículos para lectura de texto completo tras la revisión del título y el resumen, se descartaron aquellos artículos que estuviesen duplicados incluyesen enfermedades diferentes a el dengue o no cumplieran con el tipo de estudio obteniéndose de esta forma 3 artículos que cumplían con los criterios de inclusión. (revisar FIGURA I)

FIGURA I. Diagrama PRISMA detallando las especificaciones de la revisión sistemática.



RESULTADOS

Si bien hay gran cantidad de información acerca de las manifestaciones clásicas del dengue, no existen muchos estudios que incluyan las manifestaciones neuropsiquiátricas y neurocognitivas del dengue, como resultado de nuestra revisión sistemática obtuvimos dos estudios que cumplían con las criterios de inclusión; dentro de los estudios analizados encontramos un estudio de casos y controles en población pediátrica, realizado en Manila-Filipinas mediante la aplicación de la Escala Revisada de Ansiedad y Depresión Infantil (RCADS-25), una herramienta de detección para los síntomas de depresión y ansiedad, allí se evidenció que existe una alta prevalencia de síntomas depresivos y de ansiedad entre los casos de pacientes pediátricos que cursaron con dengue, en comparación con los controles, esto se cree que es debido a factores sociales y clínicos que podrían estar asociados con la infección por el virus del dengue, dentro de las manifestaciones psiquiátricas un que exhibieron los pacientes involucrados en el estudio resaltó un 26.7% que presentó cambios de humor expresados por episodios de alta irritabilidad, presencia de alucinaciones visuales, agitación y agresividad, compatibles con las manifestaciones encontradas en pacientes pertenecientes a población adulta con dengue, que se ha informado en estudios previos. (6)

Un (13.3%) presentó clínica con síntomas límite o depresivos en relación a un (3.5%) presentado en los controles, los síntomas de ansiedad también mostraron diferencia significativa entre casos-controles presentándose en un (34,2%) en los casos vs un (16,2%) correspondiente a los controles. Los autores del estudio llevaron a cabo un análisis de chi-cuadrado que corroboró que los pacientes pediátricos con dengue tenían una prevalencia significativamente mayor ($p \leq 0.001$) de síntomas depresivos y de ansiedad que los controles. (6)

Se propuso por lo tanto que la aparición de estas manifestaciones podría verse asociada a factores predictores como una estancia hospitalaria mayor de dos días y antecedentes familiares dengue, pueden causar el aumento del estado de ánimo depresivo y los síntomas de ansiedad entre los pacientes pediátricos pertenecientes al grupo de casos en comparación con los controles. Los síntomas de alta depresión y ansiedad durante los ≤2 días de hospitalización se habrían visto agravados por el miedo de los pacientes pediátricos a los entornos médicos y a recibir atención médica como síntomas comunes de ansiedad. (6)

La relación médico- familiar-tutor en este estudio en población pediátrica fue de gran ayuda ya que los padres o tutores fueron de importancia para detectar las manifestaciones psiquiátricas que se observaron durante el inicio de la enfermedad y en el periodo de la hospitalización a través de una entrevista estructurada basada en los criterios de diagnóstico de los trastornos depresivos y de ansiedad del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5ª edición (DSM-V) (6)

Debido al hecho que no se conocen estudios que investiguen las manifestaciones neuropsiquiátricas a largo plazo, se desconoce si las manifestaciones encontradas en los casos que presentaron los autores son

permanentes o si pueden interferir posteriormente con la calidad de vida de los afectados. (6)

Por lo que se hace necesario para el cuerpo médico en general el, evaluar a los pacientes con dengue para detectar estos síntomas psiquiátricos y, si es necesario, los profesionales de la salud deben derivarlos y alentarlos a buscar ayuda para evitar complicaciones psiquiátricas crónicas posteriores. (6)

Un segundo estudio reveló que existe una correlación entre la gravedad sintomática de los pacientes con dengue y la aparición de episodios de ansiedad y depresión, especialmente en aquellos pacientes que presentaban dolor retro orbitario, migraña, fiebre, mialgias y artralgias catalogadas como severas, siendo la migraña el síntoma que obtuvo mayor puntaje de correlación tanto para la ansiedad como para la depresión. (7)

También se encontró que aquellos pacientes que presentaron manifestaciones neuropsiquiátricas de depresión y ansiedad, presentaban un valor medio en el recuento plaquetario de 30.000, y que aquellos pacientes que presentaron valores por debajo de la mediana presentaron puntajes de ansiedad y depresión más altos frente a aquellos que se encontraban por encima de la mediana, esto puede deberse a que las plaquetas poseen sitios de recaptación de serotonina neurotransmisor que juega un papel importante en los trastornos depresivos, por lo cual los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina son un pilar dentro del tratamiento con medicamentos antidepresivos. Por lo que el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos puede ser la clave en estos pacientes para disminuir el periodo de recuperación y estancia hospitalaria, actuando por lo tanto de forma directa sobre la morbilidad, los costos de atención y la discapacidad significativa posterior a la enfermedad. (7)

El tercer estudio evaluado fue realizado en Sri Lanka con personas infectadas con dengue de 2015 a 2016 según registros de la oficina de Ragama MOH, e incluyó a 53 participantes de todas las edades de 18 a 70 años, buscaba identificar las manifestaciones psicológicas en pacientes que cursaron con dengue durante los años mencionados, estas fueron evaluadas por herramientas estructuradas, y el diagnóstico de trastorno depresivo DSM-5 fue clínico detectado por el psiquiatra entre el 15,1% (n = 08) y 7.5% (n = 04) en los grupos de estudio y control, por lo que la diferencia entre los grupos no fue estadísticamente significativa. Se reporto que el grupo de estudio tuvo valores medios significativamente más altos para depresión, ansiedad y estrés en las subescalas de puntaje DASS-21 y CESD-20, en comparación con los controles. (8)

Además, se llevaron a cabo pruebas estadísticas para identificar las correlaciones entre edad, duración del diagnóstico, recuento de plaquetas más bajo y recuento de glóbulos blancos detectados durante la infección con puntajes de síntomas psicológicos. Mostrando como resultado que un recuento más bajo de glóbulos blancos se correlacionó negativamente con puntajes DASS depresivos, de estrés, totales y CESD-20. (8)

Por lo que sería racional suponer que el virus del dengue puede causar manifestaciones psicológicas aguda y tardías en los pacientes afectados y es posible que estas manifestaciones favorezcan la aparición de

episodios de estrés incluso después de que los síntomas físicos se hayan recuperado. (8)

DISCUSIÓN

Los resultados encontrados en esta revisión nos indican que existe un gran vacío en relación a el conocimiento de las manifestaciones tanto neuropsiquiátricas como neurocognitivas del dengue a nivel mundial, siendo notorio la falta de referencias a el componente neurocognitivo en la literatura, haciéndonos entender que se debe de realizar un estudio inicial que brinde bases para futuras investigaciones en este campo

Dentro de los limitantes de los estudios se encontró la falta de un instrumento avalado o calificado para la evaluación de las variables de estudio, por lo que se sugirió una evaluación psiquiátrica adicional por parte de un psiquiatra para confirmar los puntajes y evitar de esta forma falsos positivos, en los instrumentos aplicados, así como también para la correcta catalogación de las manifestaciones psiquiátricas informadas asociadas a la dificultad para el seguimiento de los pacientes también juega un papel de importancia en la abstención de los investigadores para realizar aportes a esta tópico.

Por medio de esta investigación pudimos corroborar la presencia de manifestaciones neuropsiquiátricas e invita a la comunidad médica en general a investigar las manifestaciones neurocognitivas derivadas del dengue en las diferentes poblaciones con el fin de crear nuevos conocimientos en pro del mejoramiento de la salud y del saber humano

AGRADECIMIENTOS.

A nuestras familias por su apoyo incondicional.

A nuestros tutores:
ZULEIMA YÁÑEZ TORREGROZA
FELIPE GUILLEN BURGOS
MARTHA MARTÍNEZ BANFI

Por guiarnos en el proceso de la construcción de conocimientos.

A nuestra alma mater la Universidad Simón Bolívar por fomentar el espíritu investigativo en sus estudiantes

Conflicto de intereses:
El articulo aquí presentado no presenta conflicto de interés

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bacallao G, Quintana O. Dengue. Revisión Bibliográfica. Acta Med Cent [Internet]. 2013 [citado 11 Oct 2019]; 7. Disponible en: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=41635
2. Ministerio de Salud y Protección Social [Internet]. Bogotá: Federación Medica colombiana; 2012. [citado 08 Oct 2019]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/TH/Memorias_dengue.pdf
3. Aggarwal A, Nimber JS. Dengue fever-associated catatonia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci [Internet]. 2015 [cited 2019 Oct 10]; 27(1):e66–7. Avalaible from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25716500

4. Dengue [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2020 [citado: 5 December 2019]. Disponible en: https://www.who.int/topics/dengue/es/
5. Dengue y dengue grave-Hoja informativa [Internet]. Who.int. [citado: 7 December 2019]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue
6. Herbuela, V.R.D.M.; de Guzman, F.S.; Sobrepeña, G.D.; Claudio, A.B.F.; Tomas, A.C.V.; Arriola-delos Reyes, C.M.; Regalado, R.A.; Teodoro, M.M.; Watanabe, K. Depressive and Anxiety Symptoms among Pediatric In-Patients with Dengue Fever: A Case-Control Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 99. Available from: **https://doi.org/10.3390/ijerph17010099**
7. Gunathilaka, N., Chandradasa, M., Champika, L. *et al*. Delayed anxiety and depressive morbidity among dengue patients in a multi-ethnic urban setting: first report from Sri Lanka. *Int J Ment Health Syst* **12,** 20 (2018). Available from: https://doi.org/10.1186/s13033-018-0202-6
8. Hashmi AM, Butt Z, Idrees Z, et al. Anxiety and depression symptoms in patients with dengue fever and their correlation with symptom severity. *Int J Psychiatry Med*. Available from: 2012;44(3):199-210. doi:10.2190/PM.44.3.b

TABLAS

Tabla I RESUMEN DE LOS ARTICULOS UTILIZADOS EN LA REVISION SISTEMATICA

AUTOR	DISEÑO DEL ESTUDIO	NÚMERO DE CASOS	F	M	EDAD MEDIA
Dane V. 2020	Retrospectivo	225	106	119	10,96
Gunathilaka. 2018	Retrospectivo	53	34	19	42,9
Hashmi A. 2012	Transversal	531	143	388	34,5

Tabla 1: Resumen de los artículos empleados en la Revisión Sistemática.