

Complicaciones oculares asociadas a la fiebre por dengue

Ophthalmic complications associated to dengue fever

Raiza Ivis Beltrán Saínz^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-2037-7051>

Raiza Hernández Baguer¹ <https://orcid.org/0000-0003-4541-9457>

Kenia Mena Grandales¹ <https://orcid.org/0000-0002-0251-2929>

Loida Savón George¹ <https://orcid.org/0000-0002-4971-3795>

Idalia Triana Casado¹ <https://orcid.org/0000-0001-9510-1629>

¹Hospital Salvador Allende. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: raiza.beltran@infomed.sld.cu

RESUMEN

La infección por el virus del dengue va en aumento en las regiones tropicales de Asia, África y América. Se estima que se producen de 50 a 100 millones de casos de esta enfermedad al año. En los últimos tiempos han aumentado los reportes de manifestaciones oculares en estos pacientes, las cuales ocurren en un rango de 5 a 7 días posteriores al inicio de los síntomas, aunque también pueden ocurrir más tarde, y generalmente existe buen pronóstico visual. Se realiza una revisión bibliográfica con el objetivo de ampliar el conocimiento sobre un tema poco tratado en nuestro medio. Se consultaron fundamentalmente artículos científicos de revistas, publicados en las bases de datos PubMed y Cochrane, así como textos básicos que abordan este tema en los últimos 5 años, a través de Google académico como motor de búsqueda. Se constató que se han reportado manifestaciones oculares en pacientes con dengue que van desde hallazgos en el segmento anterior sin afectación visual, hasta cuadros más intensos que interesan las estructuras del polo posterior del ojo. La fisiopatología de estos hallazgos aún se encuentra en estudio y no existe consenso para su tratamiento. A pesar de que el pronóstico visual de estas alteraciones es bueno, se reportan casos donde no es así y se precisa mayor comprensión sobre la fisiopatología de estas para un abordaje terapéutico más adecuado en cada caso.

Palabras clave: Dengue; arbovirosis; mosquito *Aedes*; retinitis por dengue; hemorragias retinianas; maculopatía por dengue; manifestaciones oculares.

ABSTRACT

Infection by dengue virus is on the increase in tropical regions of Asia, Africa and America. It has been estimated that 50 to 100 million cases of this disease occur every year. Recent years have witnessed a rise in the number of reports of ocular manifestations in dengue patients. These manifestations appear 5 to 7 days after symptom onset, though they could also occur later, and the visual prognosis is generally good. A bibliographic review was conducted with the purpose of broadening knowledge about a topic not commonly dealt with in our environment. The search was mainly aimed at scientific papers from journals, published in the databases PubMed and Cochrane, as well as basic texts addressing the study topic in the last 5 years, using the search engine Google Scholar. Ocular manifestations were found to have been reported in dengue patients. These range from findings in the anterior segment without any visual alteration to more intense episodes affecting the structures of the posterior pole of the eye. The physiopathology of these findings is still being studied, and there is no consensus about its treatment. Despite the good visual prognosis of these alterations, cases have been reported of a different outcome. Therefore, a better understanding is required of their physiopathology to achieve a more appropriate therapy for each case.

Key words: Dengue; arbovirus infection; *Aedes mosquito*; dengue-related retinitis; retinal bleeding; dengue-related maculopathy; ocular manifestations.

Recibido: 10/09/2019

Aceptado: 28/01/2020

Introducción

El dengue es la infección por arbovirus más frecuente en el mundo, transmitida por la picadura del mosquito *A. aegypti*. Los pacientes manifiestan una triada sintomática: manifestaciones hemorrágicas, evidencia de filtración plasmática y recuento plaquetario < 100 000/ μ L.⁽¹⁾ Cada año ocasiona más de medio millón de casos de dengue hemorrágico, y la tasa de mortalidad es de 10 a 20 %. En los últimos 10 años, ha aumentado la incidencia de dengue, sobre todo en países del Caribe, Latinoamérica y sudeste asiático. Después de

una incubación de dos a siete días, la persona suele experimentar fiebre de comienzo súbito, cefalea, dolor retroorbitario y dolores de espalda, además de mialgias intensas que explican la denominación popular de “fiebre quebrantahuesos”.⁽²⁾ A pesar de que se plantea que la afectación ocular es rara, cada vez se reportan más casos mundialmente, por lo que creemos importante conocer sus síntomas y signos, la posible fisiopatología, el tiempo de aparición más frecuente, qué estructuras oculares se ven más afectadas, las conductas sugeridas ante la ocurrencia de estas y pronóstico visual, según la evidencia mundial. En Cuba, a pesar de encontrarse inmersa en la lucha por prevenir esta enfermedad, ocurren brotes de dengue. Son escasos nuestros reportes de manifestaciones oculares, pero consideramos que ante la importancia de esta enfermedad es preciso conocerlas y es por esto que realizamos la presente revisión.

Dengue y afectación ocular

Se realizó una revisión bibliográfica acerca de las manifestaciones oculares más frecuentes asociadas al dengue, para lo cual se consultaron fundamentalmente artículos científicos en Español e Inglés, de revistas publicadas en PubMed y Cochrane, así como textos básicos que abordan este tema en los últimos 5 años, a través de Google académico como motor de búsqueda.

El dengue es en la actualidad la arbovirosis más importante a nivel mundial. Esta enfermedad es causada por los cuatro serotipos del virus del dengue y transmitida a los seres humanos por los vectores *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, especies con una amplia distribución en nuestro medio.⁽³⁾ Esta enfermedad llamada emergente ha afectado a cerca de 100 millones de humanos anualmente; ha provocado un total de 20 a 25 000 muertes y ha sido detectada en más de 100 países. Anualmente ocurren epidemias en América, Asia, África y Australia. Se han observado, tanto en las regiones del sudeste asiático como en América, cuadros atípicos de dengue con compromiso de órganos específicos, hecho que plantea la necesidad de considerar el dengue como una enfermedad aguda grave con manifestaciones multisistémicas.⁽⁴⁾

Numerosas complicaciones han sido descritas; entre ellas las que afectan al globo ocular, las cuales han sido reportadas más frecuentemente en los últimos años. En ocasiones ha afectado solo el segmento anterior del ojo, pero existen otras más severas que interesan el polo posterior, con afectación de la retina, la mácula y el nervio óptico. Tal es así que existen

autores que se refieren a las alteraciones oculares concomitantes con dengue como enfermedad ocular por dengue.⁽⁵⁾

El intervalo más frecuente en el que los pacientes presentan síntomas oculares es a los 7 días del inicio de la enfermedad, pero se plantea un rango de 1-28 días. La afectación ocular en la fiebre por dengue tiene una incidencia del 7,9 al 40,3 %.^(6,7,8) Generalmente es bilateral y los síntomas más frecuentes son: dolor ocular, descrito como retro ocular en algunos casos y difuso en otros; disminución de la agudeza visual; escotoma central; metamorfopsias; micropsia; dificultad para la visión de colores y flotadores.^(7,9)

A nivel de segmento anterior, son escasas las alteraciones oculares reportadas; estas han sido: hemorragias petequiales, equimosis y uveítis anterior, pero son superadas por las alteraciones del segmento posterior, que son variadas.⁽¹⁰⁾

Alteraciones en el segmento posterior

Numerosas son las manifestaciones que han sido descritas a nivel de segmento posterior, con componente hemorrágico e inflamatorio; entre estas están la maculopatía asociada al dengue, la cual generalmente es bilateral; las hemorragias intrarretinales, que usualmente concomitan con periflebitis, seguidas por moteado a nivel del epitelio pigmentario de la retina; la foveolitis; la hiperemia y el edema del disco óptico, así como la celularidad vítrea y el hemovítreo.⁽¹¹⁾ Han sido detectados hallazgos retinales, como el revestimiento arteriolar; las manchas algodinosas; las telangiectasias perifoveolares; los microaneurismas; y más recientemente la neurorretinopatía macular aguda, entre otros.⁽¹²⁾

Kalthum y Wong, en su reporte de caso, describieron un caso donde apareció edema macular bilateral en una paciente una semana después de haber padecido dengue, el cual se acompañaba de depósitos subretinales amarillos y puntos hemorrágicos. La recuperación de la agudeza visual fue buena y espontánea, con persistencia de escotomas periféricos como secuelas aún un año después.⁽¹³⁾ Al igual que *Kamath* y otros, quienes reportaron dos casos con maculopatías y presentaron en el segundo caso una foveolitis caracterizada por una mancha amarillo-naranja localizada en el borde entre la neurorretina y el epitelio pigmentario. En ambos casos optaron por la observación, y la evolución resultó favorable.⁽¹⁴⁾

Se ha empleado la tomografía de coherencia óptica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento en estos casos, y los patrones tomográficos descritos en la maculopatía por dengue son: engrosamiento difuso, edema macular cistoide y foveolitis.⁽¹⁵⁾

El mecanismo fisiopatológico por el cual se producen las complicaciones oculares es desconocido, pero pudiera ser atribuido a reacciones inmunológicas y a respuesta inflamatoria en el tejido retinal y el sistema vascular retinal. Esta reacción ocular, mediada por el sistema inmunológico a la infección, se corresponde con la producción de autoanticuerpos y depósitos de inmunocomplejos.⁽¹⁶⁾

Mientras los mecanismos moleculares y celulares involucrados en la fisiopatología del dengue sistémico están siendo estudiados extensivamente, los que contribuyen a la llamada retinopatía por dengue y a la maculopatía permanecen escasamente investigados, lo que se evidencia en los reportes encontrados. En este sentido, *Carr* y otros, en su estudio molecular, utilizando células retinales humanas *in vitro* y moléculas del virus, detectaron cambios patológicos a través de los vasos retinales y acumulación anormal de líquido extracelular en región macular, que implicaron a las células endoteliales y del epitelio pigmentario de la retina, y fueron potencialmente susceptibles al virus.⁽¹⁷⁾ Su estudio constituye una base para desarrollar nuevas investigaciones, así como implementar terapéuticas específicas, ya que se va haciendo necesario, teniendo en cuenta que no siempre la evolución es favorable; y es lógico pensar que en alteraciones como la foveolitis, donde se encuentra involucrado el centro de la mácula, una actuación a tiempo y eficaz disminuiría las secuelas.

Las hemorragias retinales asociadas al dengue son generalmente intrarretinales, que toman forma de punto, manchas o forma de llamas, de acuerdo con la capa retiniana afectada. La hemorragia macular es la segunda más frecuente presentación de los signos oculares asociados a dengue, y generalmente es bilateral.⁽¹⁸⁾

En nuestra práctica médica reportamos un caso donde se presentó un cuadro oftalmológico de hemorragias maculares bilaterales, con buena evolución, en un paciente que presentó plaquetopenia durante el curso de su enfermedad.⁽¹⁹⁾

Otras manifestaciones hemorrágicas frecuentes son las hemorragias periféricas y perimaculares y las hemorragias vítreas.^(7,20) Estas manifestaciones hemorrágicas se han atribuido a los trastornos de coagulación por déficit plaquetario, además de la disfunción endotelial con ruptura de la barrera hematorretiniana interna y el aumento de la permeabilidad vascular que se produce a partir de la liberación de citocinas proinflamatorias. Hasta ahora se cree que el virus no afecta directamente las células endoteliales retinianas y del epitelio pigmentario, dado por el tiempo en que aparecen los síntomas y por las variedades de presentación de estos, así como el hecho de no ser tan frecuentes.

Como evidencia de alteraciones a nivel vascular se han reportado casos con vasculitis. Recientemente *Nath Jha* y otros evidenciaron en su reporte a una paciente con vasculitis y edema macular asociada a dengue.⁽²¹⁾ A partir de los 7 días es cuando la inmunidad del organismo se recupera y el reconocimiento de los antígenos virales resulta en la liberación de citoquinas con propiedades vasoactivas, que causan fuga capilar y posibilitan la vasculitis y el edema.

Eventos trombóticos, como las oclusiones, también han sido descritos, ya que se produce un estado procuagulante secundario a la reacción inmune. Tal es el caso reportado por *Velaitham*, quien presentó una oclusión de la vena central de la retina que concomitó con el dengue.⁽²²⁾

Alteraciones que involucran al nervio óptico

En diferentes estudios en enfermos afectados por dengue se han descrito casos con tumefacción de la papila, hiperemia, hemorragias del disco y neurorretinitis, como forma de presentación común de la neuropatía óptica relacionada con el dengue, aunque son relativamente menos comunes que otros signos oculares por esta causa.⁽⁷⁾

Ramakrishnan y otros reportaron un paciente con neuropatía óptica isquémica anterior unilateral. Aunque reconocieron que se trataba de un caso raro, plantearon que además de los eventos inflamatorios, el componente isquémico pudo haber sido resultado de la hipovolemia resultante al cuadro general.⁽²³⁾

Terapéuticas empleadas

Acerca de la terapéutica empleada en los diferentes casos, vemos algunos reportes donde se utiliza solamente la observación con resolución espontánea de los casos,^(13 14,15) mientras que en otros se decide la terapéutica esteroidea^(19,23) y en un caso se utilizó la vitrectomía como tratamiento para el hemovítreo.⁽²⁰⁾

Dinesh y otros utilizaron tratamiento esteroideo en su paciente con retinocoroiditis por dengue, y concluyeron que a pesar de que la enfermedad se plantea que es autolimitada, se deben utilizar en caso de uveítis y neuritis óptica.⁽¹⁶⁾

Stewart, por su parte, necesitó combinaciones de esteroides para tratar un paciente joven con una uveítis bilateral, vitritis y pars planitis, y glaucoma secundario en la fase aguda del dengue, quien recibió además tratamiento quirúrgico del glaucoma, con resultados satisfactorios.⁽²⁴⁾

La Academia Americana de Oftalmología (AAO) señala que aunque han sido empleados el esteroide oral, el tópico, el periocular y las inmunoglobulinas, los resultados son variables, pero que estos procesos suelen ser autolimitados y afirma que la modalidad óptima de tratamiento es desconocida aún.⁽¹¹⁾ Se requieren nuevos estudios para profundizar al respecto y llegar a un consenso, ya que en todos los casos la evolución no es satisfactoria y ocurre pérdida visual.

A pesar de que el pronóstico visual de las alteraciones mencionadas generalmente es bueno, se reportan casos donde no es así y se precisa mayor comprensión sobre la fisiopatología de estas, dadas las circunstancias de que el dengue está cada vez más presente en el cuadro básico de salud de los pueblos de América Latina, y para un abordaje terapéutico más adecuado y personalizado en cada caso.

Referencias bibliográficas

1. Guo C, Zhou Z, Wen Z, Liu Y et al. Epidemiology of dengue outbreaks in 1990-2015: a systematic review and meta-analysis. Front Cell Infect Microbiol. 2017 [acceso: 20/06/2019];7(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5506197>
2. Martínez Torres E. Dengue. Estudios Avanzados. 2008 [acceso: 20/06/2019];22(64):33-52.
3. Schaefer TJ, Wolford RW. Dengue Fever. Stat Pearls. 2017 [acceso: 20/05/2019];6(3):[aprox 10 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430732/#>
4. Arismendi-Morillo G, Mauriello-Rivas C, Maldonado-Reverol M, Fernández-Abreu M. Correlación clínico-patológica en casos fatales de dengue en Maracaibo, Venezuela. Rev Cubana Med Trop. 2011 [acceso: 20/05/2019];63(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_serial&pid=0375-0760&lng=es&nrm=iso
5. Moreker SR. Dengue eye disease. BMJ. 2015;351:106-14.
6. Aggarwal K, Agarwal A, Katoch D, Sharma M, Gupta V. Optical coherence tomography angiography features of acute macular neuroretinopathy in dengue fever. Indian J Ophthalmol. 2017 [acceso: 20/06/2019];65(11):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/issues/302055/>
7. Costa de Andrade G, Ventura C, de Arruda PA, Maia M, Vianello S, Büchele Rodríguez E. Arboviruses and the eye. Int J Ret Vit. 2017 [acceso: 20/06/2019];3(4):4.

8. Khairallah M, Yahia SB, Khohtali S. Emergent ocular infections. Berlin: Ocular Infections; 2014. p. 169-80.
9. Cherng-Hui V, Sanjay S, Tong Koh Y. Ophthalmic complications of dengue fever: a systematic review. *Ophthalmol Ther*. 2012;1(1):2.
10. Karesh JW, Mazzoli RA, Heintz SK. Ocular manifestations of mosquito-transmitted diseases. *Mil Med*. 2018;1(183 Suppl. 1):450-8.
11. Cantor LB, Rapuano CJ, Cioffi GA. Intraocular inflammation and uveitis. *AAO* 2014-2015;9(7):219-20.
12. Munk MR, Jampol LM, Cunha Souza E, de Andrade GC, Esmaili DD, Sarraf D, et al. New associations of classic acute macular neuroretinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2016 [acceso: 20/06/2019];100(2):389-94.
13. Umi Kalthum MN, Wong HS. Dengue fever presenting as bilateral dengue maculopathy. *Med Health*. 2012 [acceso: 20/06/2019];7(1):57-61. Disponible en: <http://journalarticle.ukm.my/6062/>
14. Kamath SJ, Nayak MK, Gour R, Singh N. Dengue stings the eye. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(9):03.
15. Teoh SC, Chee CK, Laude A, Goh KY, Barkham T, Ang BS. Optical coherence tomography patterns as predictors of visual outcome in dengue-related maculopathy. *Retina*. 2010 [acceso: 20/06/2019];30(3):390-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20094013#>
16. Dinesh P, Prabhu P, Gita S. A case of unusual manifestation of dengue fever. *Int J Sci Stud*. 2014 [acceso: 20/06/2019];2(3):98-100. Disponible en: <http://www.ijss-sn.com/volume-2-issue-3---june-2014.html>
17. Carr JM, Ashander LM, Calvert JK, Yuefang M, Aloia A, Bracho GG, et al. Molecular responses of human retinal cells to infection with dengue virus. *Mediat Inflamm*. 2017 [acceso: 20/06/2019];17(2):[aprox. 16 p]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2017/3164375/>
18. Ng AW, Teoh SC. Dengue eye disease. *Surv Ophthalmol*. 2015;60(2):106-14.
19. Beltrán Saínz RI, Hernández Baguer R, Savón George LM. Manifestaciones retinianas secundarias a dengue. *Rev Haban Cienc Méd*. 2017 [acceso: 20/06/2019];16(3):[aprox. 6 p]. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/issue/view/70>

20. Nainiwal S, Garg SP, Prakash G, Nainiwal N. Bilateral vitreous haemorrhage associated with dengue fever. *Eye*. 2005 [acceso: 20/06/2019];19(1):1012-3. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/6701704.ris>
21. Nath Jha S, Jaisingh K, Panwar N, Khosla A, Manchanda N, Khanna A. Vasculitis: An unusual ocular manifestation of dengue fever. *DJO*. 2017 [acceso: 23/6/2019];28:30-1. Disponible en: <http://www.djo.org.in/articles/28/1/vasculitis.html>
22. Velaitham P, Vijayasingham N. Central retinal vein occlusion concomitant with dengue fever. *Int J Ret Vitreous*. 2016 [acceso: 23/6/2019];20(2):[aprox. 16 p]. Disponible en: <https://journalretinavitreous.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40942-016-0027-x>
23. Ramakrishnan R, Shrivastava S, Deshpande S, Patkar P. Anterior ischemic optic neuropathy following dengue fever. *Oman J Ophthalmol*. 2016 [acceso: 30/5/2019];9:160-3. Disponible en: <http://www.ojonline.org/text.asp?2016/9/3/160/192272>
24. Stewart KP, Tawakol JB, Khan T, Capriotti JA. Combination immunotherapy in the treatment of chronic bilateral panuveitis and uveitic glaucoma during acute dengue fever infection in the Caribbean. *Int Med Case Rep J*. 2015;8(2):151-3.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en el presente artículo.

Contribución de los autores

Raisa Ivis Beltrán Saíenz: Participación importante en la idea y en el diseño de la investigación.

Raisa Hernández Baguer: Búsqueda de información.

Kenia Mena Grandales: Revisión crítica de la versión final.

Loida Savón George: Redacción de su versión final y aprobación de la que se publica.

Idalia Triana Casado: Redactó el borrador del trabajo y la actualización de las referencias según bases de datos biográficos Pubmed.

Todos los autores aprueban la versión final del artículo.