

# SÍNDROME FEBRIL AGUDO INESPECÍFICO EN PACIENTES AMBULATORIOS: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE DENGUE, ZIKA, FIEBRE HEMORRÁGICA ARGENTINA Y COVID-19

MARIO O. MELCON, CELESTE GARCÍAS

Fundación para la Investigación en Neuro Epidemiología (FINEP), Junín, Buenos Aires, Argentina

**Dirección postal:** Mario O. Melcon, Fundación para la Investigación en Neuroepidemiología (FINEP), Solana 54, 6000 Junín, Buenos Aires, Argentina

**E-mail:** finep.arg@gmail.com

**Recibido:** 29-V-2024

**Aceptado:** 3-X-2024

## Resumen

El “síndrome febril agudo inespecífico” (SFAI) abarca una variedad de enfermedades que se distinguen por la presencia de fiebre, convirtiéndose en una causa común de consulta en los servicios de urgencias. Durante epidemias como la del COVID-19 o dengue (brote epidémico), se observa un aumento significativo de consultas con larga fila de pacientes esperando ser atendidos. Errores u omisiones en el diagnóstico inicial pueden acarrear graves consecuencias.

El objetivo es ofrecer una revisión exhaustiva del enfoque clínico del SFAI, centrándose en determinadas infecciones virales (dengue, zika, fiebre hemorrágica argentina y COVID-19). Se examina detalladamente la presentación clínica, los hallazgos de laboratorio y radiológicos, las manifestaciones neurológicas y el diagnóstico definitivo mediante pruebas serológicas específicas.

El SFAI se caracteriza por la aparición de fiebre aguda que dura menos de siete días, acompañada de mialgia o dolor de cabeza, sin afectación de las vías respiratorias superiores y sin una causa definida. La mayoría de los casos se deben a infecciones virales comunes, que suelen ser autolimitadas (ej. influenza); sin embargo, también pueden ser el resultado de infecciones virales más graves con un amplio espectro etiológico.

El diagnóstico diferencial de los síndromes febriles agudos abarca diversas enfermedades infecciosas, como las mencionadas previamente. El diagnóstico definitivo

se basa en métodos serológicos, PCR e IgM. Las recomendaciones basadas en evidencia científica pueden ayudar a un diagnóstico temprano y prevenir serias complicaciones.

**Palabras clave:** enfermedades infecciosas, diagnóstico diferencial, presentación clínica, hallazgos de laboratorio, manifestaciones neurológicas, pruebas serológicas específicas

## Abstract

*Acute undifferentiated febrile illness among outpatients: differential diagnosis between, dengue, zika, argentine hemorrhagic fever and COVID-19*

The “acute undifferentiated febrile illness” (AUI) encompasses a range of diseases characterized by the presence of fever, often prompting consultations in emergency services. During epidemics like COVID-19 or dengue, a surge in consultations occurs, resulting in long wait times for patients. Errors in first diagnosis can result in severe consequences.

The objective is to provide a comprehensive review of the clinical approach to AUI, focusing on certain viral infections (dengue, zika, Argentine hemorrhagic fever and COVID-19). This involves a detailed examination of the clinical presentation, laboratory and radiological

findings, neurological manifestations, and definitive diagnosis through specific serological tests.

AUFI is characterized by the onset of acute fever lasting less than seven days, accompanied by myalgia or headache without involvement of the upper respiratory tract and without a defined cause. Most cases are caused by common, self-limiting viral infections (e.g., influenza); however, they may also stem from more serious viral infections with a broad etiological spectrum.

The differential diagnosis of acute febrile syndromes includes various infectious diseases, such as those previously mentioned. The definitive diagnosis is based on serological methods, PCR and IgM. Recommendations based on scientific evidence can help with early diagnosis and prevent possible serious complications.

**Key words:** infectious diseases, differential diagnosis, clinical presentation, laboratory findings, neurological manifestations, specific serological tests

## PUNTOS CLAVE

- El síndrome febril agudo inespecífico abarca una gran variedad de enfermedades infecciosas y no infecciosas, y es causa común de consulta en los servicios de guardia.
- En las epidemias de COVID-19 y dengue hubo una demanda significativa de consultas por fiebre con largas filas de pacientes esperando ser atendidos.
- El diagnóstico diferencial del síndrome febril agudo inespecífico abarca diversas enfermedades infecciosas, ej., dengue, zika, fiebre hemorrágica argentina y COVID-19.
- Una guía de práctica clínica con apoyo del laboratorio y radiología puede ayudar a un diagnóstico temprano y prevenir serias complicaciones.

En el ámbito de la atención médica ambulatoria, el manejo de pacientes con un síndrome febril agudo inespecífico (SFAI) puede ser un desafío diagnóstico, especialmente en regiones endémicas donde diversas enfermedades virales, como el dengue, zika, fiebre hemorrágica argentina (FHA) y la enfermedad por coronavirus (COVID-19), comparten similitudes clínicas iniciales con un curso, evolución y pronóstico absolutamente diferentes. Esta complejidad dificulta el diagnóstico y un tratamiento adecuado con repercusiones importantes para la salud pública.

La incidencia del dengue ha experimentado un aumento significativo antes y después del surgimiento de la pandemia de COVID-19. Durante los confinamientos implementados para contener el COVID-19, la movilidad reducida de personas y virus pudo haber contribuido a la disminución de casos de dengue. Sin embargo, tras el levantamiento de las restricciones de la pandemia, se ha observado una preocupante expansión global del virus, como reporta la Organización Panamericana de la Salud (OPS). En los primeros cuatro meses de 2024, se estima que aproximadamente 4.7 millones de personas han sido infectadas con dengue, con una mayor concentración de casos en América Latina y el Caribe<sup>1</sup>.

En este artículo, analizamos el diagnóstico diferencial de estas enfermedades virales, resaltando sus características clínicas, de laboratorio, radiológicas y neurológicas distintivas.

## Métodos

Se realizaron búsquedas en diversas bases de datos sobre temas de salud tanto argentinas como internacionales desde la década de 1950 hasta la actualidad. Estas bases incluyen PubMed, Medline, Organización Panamericana de la Salud (OPS), Organización Mundial de la Salud (OMS), Embase y Lilacs, Scopus, SciELO. Las palabras claves utilizadas para la búsqueda incluyeron términos selectos como “fiebre hemorrágica argentina”, “mal de Junín”, dengue (clásico y hemorrágico), zika (ZIKV), y coronavirus (COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2), tanto en inglés como en español. Además de la base de datos, se consultaron fuentes específicas de información relacionadas con enfermedades infecciosas en Argentina, como el Ministerio de Salud de Nación, el Ministerio de Salud de la Provincia, Congresos de Neurología, publicaciones nacionales como *Neurología Argentina*, publicación oficial de la Sociedad Neurológica Argentina, *Medicina (Buenos Aires)*, así como la Organización Panamericana de la Salud, el CONICET, y la Academia Nacional de Medicina

## Desarrollo de la investigación

SFAI -caso sospechoso- es todo paciente que presenta al momento de la consulta (o haya presentado en los últimos 15 días) fiebre aguda de menos de 7 días de duración, mialgias o cefalea,

sin afección de las vías aéreas superiores y sin etiología definida. Además, se puede acompañar de 2 o más de los siguientes signos: dolor de cabeza y/o detrás de los ojos, malestar general, dolor articular y/o muscular, diarrea, vómitos, falta de apetito y náuseas, manchas en piel, petequias, leucopenia, plaquetopenia<sup>2</sup>.

Dentro de los “síndromes agudos febriles inespecíficos”, se deben incluir aquellas enfermedades de curso autolimitado, sin tendencia a la cronicidad, de evolución definida, y potencialmente letales o que evolucionan con restitución *ad integrum*. Presentan un curso bifásico (concepto patogénico y clínico) y responden a un espectro etiológico muy amplio. Este grupo de enfermedades es de una gran importancia y requiere una pronta sospecha y diagnóstico temprano<sup>3</sup>.

Es importante estar alerta ante un enfermo que cursa un “síndrome febril agudo inespecífico” (> 38°) en adultos previamente sanos, de menos de una semana de evolución y causa desconocida que incluyen una gran variedad de enfermedades infecciosas endémicas, algunas de las cuales son más comunes en Argentina, como el dengue, zika y chikungunya, FHA, COVID-19, el síndrome pulmonar por hantavirus, leptospirosis y otras con menor incidencia en la región como la fiebre tifoidea, malaria, rickettsiosis, fiebre amarilla, meningococemia, paludismo, hepatitis virales, mononucleosis infecciosa y citomegalovirus<sup>4</sup>. En el diagnóstico diferencial deben considerarse enfermedades de origen no infeccioso, como los trastornos hematológicos, entre ellos la leucemia, que puede presentarse inicialmente con fiebre, anemia, plaquetopenia, alteraciones en los factores de coagulación y hemorragias<sup>2,5</sup>.

## Caracterización de las enfermedades virales

### Dengue

#### Presentación clínica

El dengue es una infección viral causada por un Arbovirus y transmitida por la picadura de la hembra de un mosquito hematófago, el *Aedes aegypti*.

El virus del dengue tiene cuatro serotipos (DENV 1-4). Solo un tercio de las infecciones son sintomáticas, y se presentan principalmente de

dos formas clínicas: dengue clásico (generalmente se resuelve con cuidados adecuados), y dengue hemorrágico, una forma grave de la enfermedad.

El periodo de incubación es de 7 días. Las primeras manifestaciones incluyen fiebre alta de 3 a 7 días, viremia y síntomas como cefalea, cansancio extremo, dolor retroocular, exantema, prurito, mialgias, artralgias, náuseas, vómitos, diarrea, petequias y hemorragias leves, acompañadas de leucopenia, trombocitopenia, y aumento de enzimas hepáticas, sin compromiso de las vías respiratorias superiores y la mayoría de las personas se recuperan en una semana. En la fase secundaria, entre el cuarto y octavo día, tras remitir la fiebre, el paciente puede mejorar o empeorar. Una de cada 20 personas desarrolla dengue con signos de alarma (dolor abdominal, vómitos, diarrea, hipotensión, sangrado de mucosas, letargo y hepatomegalia). En el dengue grave, la fase crítica presenta extravasación de plasma, hemorragias, dificultad respiratoria, edema, plaquetopenia y manifestaciones cardiovasculares como arritmias, miocarditis, pericarditis e insuficiencia cardíaca<sup>2,6,7-9</sup>.

#### Manifestaciones neurológicas

Las manifestaciones neurológicas pueden aparecer en cualquier momento de la evolución de la enfermedad. El virus del dengue es neurotrófico. La encefalopatía es el síndrome neurológico más frecuente. Las manifestaciones neurológicas pueden surgir entre los 7 y 30 días posteriores al inicio de la infección, incluyendo encefalitis, mielitis, cerebelitis, neuritis óptica, maculopatía, miositis y rabdomiólisis. Tanto el accidente cerebrovascular isquémico (ACVi) como el hemorrágico (ACVh) pueden presentarse como complicaciones graves una semana después del inicio del cuadro febril. El síndrome de Guillain-Barré (SGB) y la encefalomielitis aguda diseminada (EMAD), que pueden aparecer en la convalecencia, son cuadros clínicos postinfecciosos causados por una reacción inmunológica mediada por células<sup>8-10</sup>.

#### Diagnóstico

Durante las manifestaciones neurológicas, el diagnóstico se confirma mediante la prueba RT-PCR en sangre y LCR, la detección del antígeno NS1, anticuerpos específicos IgM en suero, o

presencia de ARN viral. Los anticuerpos IgG se elevan a partir del noveno día y son detectables de por vida. El LCR muestra pleocitosis, hiperproteinorraquia, y anticuerpos IgM.

La resonancia magnética (RM) cerebral puede ser normal, o revelar edema cerebral difuso, alteraciones en la señal del hipocampo, en el área temporal perisilviana, tálamo y corteza cerebelosa, así como realce meníngeo intracraneal. El ACVh cuando ocurre, muestra hematomas múltiples lobares, hemorragias en los ganglios de la base, hemorragia pontina, cerebelosa y/o subaracnoidea<sup>8</sup>. El mayor riesgo de un accidente cerebrovascular (ACV) en el dengue se asocia con el incremento de la permeabilidad vascular, trombocitopenia grave, insuficiencia hepática, tiempo de protrombina alargado y coagulación intravascular diseminada.

El diagnóstico de dengue se confirma mediante dos métodos: el método directo, que se aplica en los primeros 7 días desde el inicio de la fiebre, detectando secuencias genómicas virales por RT-PCR en tiempo real o el antígeno NS1 por inmunoanálisis; y el método indirecto, que a partir de los 4 a 6 días de iniciada la fiebre, detecta anticuerpos IgM contra el virus del dengue (serotipos 1-4) mediante MAC-ELISA<sup>7,9</sup>.

## Zika

### Presentación clínica

La fiebre de Zika es una enfermedad infecciosa causada por el virus Zika (ZIKV), y comparte el mismo vector con otros Arbovirus como dengue y chikungunya. La transmisión es generalmente vectorial a partir de mosquitos infectados (género *Aedes*). La incubación es de 3 a 12 días, y el periodo de viremia dura de 5 a 7 días después de la aparición de los síntomas. La clínica de inicio es similar a otras infecciones por Arbovirus: fiebre, prurito, cefaleas, mialgias, anorexia, conjuntivitis, artralgias, edema periarticular y exantema maculopapular. Los síntomas clínicos en las embarazadas son iguales que en el resto de la población<sup>11-13</sup>.

### Manifestaciones neurológicas

Las complicaciones neurológicas pueden surgir en la fase aguda o posterior. El SGB es la manifestación neurológica tardía más frecuente, ocurriendo fuera del periodo de viremia. Menos

frecuentes son los cuadros de encefalitis, meningoencefalitis, cerebelitis, EMAD, mielopatía inflamatoria y neuropatías. La infección por el ZIKV durante el embarazo es causa de microcefalia y otras malformaciones congénitas, también de abortos y mortalidad fetal<sup>12,14,15</sup>.

### Diagnóstico

La vigilancia del SGB asociado al ZIKV proporciona estas recomendaciones para el diagnóstico: 1. Caso sospechoso: paciente con debilidad bilateral de miembros, flaccidez, hipo o arreflexia, enfermedad monofásica, sin causa alternativa, y antecedentes de viaje a una zona con transmisión de ZIKV en los 60 días previos. 2. Caso probable: caso sospechoso que presente anticuerpos IgM anti-ZIKV y sin indicios de infección por otros flavivirus. 3. Caso confirmado: caso sospechoso con resultados positivos para (a) detección de RNA del ZIKV o aislamiento viral en suero, orina o tejidos, o (b) una prueba de neutralización positiva con títulos  $\geq 20$  y al menos 4 veces superiores a los de otros flavivirus, con un intervalo de 10 a 15 días entre las muestras<sup>12,14</sup>.

El diagnóstico puede ser por métodos directos o serológico, dependiendo del tiempo de evolución de la enfermedad. El diagnóstico es complejo debido a posibles reacciones cruzadas entre flavivirus. Para el diagnóstico directo, si el suero se obtiene dentro de los 6 a 8 días desde el inicio de la fiebre, se recomienda intentar el aislamiento viral y/o la detección molecular del genoma viral, y la identificación de anticuerpos IgM específicos mediante la técnica de ELISA<sup>15</sup>.

## Fiebre hemorrágica argentina

### Presentación clínica

La FHA es causada por el virus Junín y afecta la región agrícola-ganadera de la Provincia de Buenos Aires, Santa Fe, La Pampa, Córdoba y Entre Ríos. Es una zoonosis con reservorio en roedores silvestres, el ratón maicero (*Calomys musculinus*), y afecta a personas en zonas rurales en contacto con áreas contaminadas por orina, heces o saliva de estos roedores.

El periodo de incubación es asintomático y dura de 10 a 12 días. La fase de invasión, de 3 a 4 días (periodo de viremia), corresponde al

periodo febril asociado a síntomas exantemáticos, vasculares, digestivos y neurológicos. Las células redondas de 'Milani' aparecen desde el primer día de este periodo. En el periodo de estado, los síntomas se intensifican, y predominan los hemorrágicos, hipotensión arterial, oliguria y signos neurológicos, con una duración de 4 a 5 días que marcan la progresión de la enfermedad. Generalmente, no hay síntomas respiratorios de interés en el diagnóstico diferencial.

Las formas clínicas son: (a) leves, con síntomas atenuados y duración de 1 semana; el diagnóstico se basa en la presencia de células redondas en el sedimento urinario y en inmunofluorescencia directa; (b) formas comunes (vascular y nerviosa); y (c) formas graves (hemorrágicas, encefalíticas o mixtas), que pueden llevar al coma y a la muerte<sup>16-19</sup>.

### Manifestaciones neurológicas

Los signos neurológicos aparecen entre las primeras 24 y 48 horas desde el inicio de la enfermedad, manifestándose con inestabilidad en la marcha, temblores fibrilares en los dedos, manos, lengua y región peribucal, los cuales se intensifican con el movimiento. También se observa hiperestesia cutánea, ataxia, hipotonía, hipo/arreflexia y nistagmo horizontal. Durante el periodo de estado, las hemorragias se generalizan y los signos neurológicos se agravan, presentándose obnubilación, alucinaciones, nistagmo, hiperestesia generalizada, temblores finos, mioclonías, convulsiones, déficits motores focales, signos cerebelosos, rigidez de nuca y coma. En la fase de convalecencia (2-4 días), el 70-80% de los pacientes mejora hacia la segunda semana, mientras que el 20-30% puede desarrollar hemorragias o complicaciones neurológicas graves. Sin tratamiento, la tasa de letalidad es del 20-30%. Entre la tercera y quinta semana, del 10 al 30% de los pacientes desarrollan complicaciones neurológicas tardías.

### Diagnóstico

El laboratorio muestra leucocitos entre 2500 y 4000/mm<sup>3</sup>, plaquetas <100 000/mm<sup>3</sup> y células redondas de 'Milani' en orina. El sangrado se atribuye a permeabilidad vascular alterada, trombocitopenia, disfunción de la coagulación con activación fibrinolítica, y aumento de factor

V y fibrinógeno. En pulmones se observan focos hemorrágicos dispersos, infiltrados mononucleares intersticiales y una capilaropatía generalizada con afectación multiorgánica<sup>20-27</sup>.

El diagnóstico puede realizarse mediante métodos directos, como el aislamiento viral o la RT-PCR en tiempo real de suero obtenido antes de la administración de plasma inmune, o mediante métodos indirectos, como la prueba ELISA IgG, que detecta anticuerpos durante la fase de convalecencia, aproximadamente a los 60 días. Esta prueba evalúa la seroconversión y ayuda a confirmar o descartar la FHA. El tratamiento incluye la administración de plasma inmune antes del quinto día de la enfermedad<sup>28,29</sup>.

## COVID-19

### Presentación clínica

El SARS-CoV-2, perteneciente al género *Beta-coronavirus*, tiene como reservorio principal a los murciélagos y potencialmente a otros animales de origen zoonótico. La COVID-19 se manifiesta típicamente como una infección respiratoria aguda, aunque también puede ser asintomática. Los síntomas iniciales más comunes incluyen fiebre, tos seca, diarrea, fatiga y disnea, y pueden acompañarse de cefaleas, congestión nasal, mialgias, conjuntivitis, anosmia, ageusia, erupciones cutáneas o cambios en el color de los dedos de manos y pies<sup>30</sup>. La mayoría de los pacientes menores de 55 años experimentan síntomas leves y no requieren hospitalización, mientras que aproximadamente el 20% desarrolla formas graves con un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Los hallazgos de laboratorio incluyen linfopenia, trombocitopenia y elevación de creatinina. En la TAC de tórax, se observan opacidades en vidrio esmerilado. Las manifestaciones neurológicas pueden presentarse de forma temprana (confusión, desorientación, agitación) o surgir en el contexto de infecciones graves. Los pacientes con daño muscular presentan en sus pruebas de laboratorio, aumento de los niveles de CPK, proteína C reactiva y dímero D, con neutrofilia y linfopenia<sup>31-34</sup>.

### Manifestaciones neurológicas

Las manifestaciones neurológicas del COVID-19 pueden ser directas, por efecto del virus

en el SNC y SNP, o secundarias a una respuesta inmunomediada postinfecciosa que aparece entre 7-9 días o semanas después del inicio de la enfermedad. Las principales afecciones asociadas incluyen: (a) ACV en pacientes jóvenes, con síntomas que comienzan a los 10 días (media) del inicio de la enfermedad respiratoria, reportado en el 2-6% de los pacientes hospitalizados, y asociado a hipercoagulabilidad y disfunción endotelial; (b) Encefalopatías, en personas mayores de 50 años, caracterizadas por confusión y desorientación, y en la mayoría, sin hallazgos anormales en la RM y LCR<sup>35-38</sup>; (c) Síndromes inflamatorios del SNC, como encefalitis, meningitis, y mielitis; (d) EMAD, SGB, y otras neuropatías periféricas autoinmunes asociadas con SARS-CoV-2 (que suelen aparecer dentro de las 6 semanas posteriores a la infección aguda confirmada); (e) En niños y adolescentes, el síndrome inflamatorio multisistémico (SIM-C), una complicación tardía, rara y grave que se manifiesta 2 a 6 semanas después de la infección (leve o asintomática), con fiebre, dolores musculares y vasculitis<sup>39,40</sup>.

### Diagnóstico

La enfermedad cerebrovascular en pacientes con COVID-19 puede estar asociada a una respuesta inflamatoria sistémica exagerada, hipercoagulabilidad y niveles elevados de fibrinógeno y dímero D, que contribuyen a la aparición de microangiopatía y trombosis generalizada. La disfunción endotelial provoca complicaciones tanto macrovasculares como microvasculares en el cerebro, las cuales pueden confirmarse mediante la detección del virus en el LCR, en tejido cerebral, o a través de anticuerpos intratecales específicos contra el SARS-CoV-2.

La infección aguda se detecta por IgM (inicial) e IgG, con seroconversión a los 13 días. Las encefalitis por SARS-CoV-2 pueden manifestarse en horas o días con cambios conductuales, conciencia alterada, déficits motores, síndrome prefrontal, convulsiones o coma. El LCR muestra pleocitosis y proteínas elevadas, y la RM cerebral revela realce en lóbulo temporal, tálamo, lesiones isquémicas y microhemorragias. La confirmación de SARS-CoV-2 se realiza por RT-PCR en hisopado nasal, detección en LCR o por la presencia de anticuerpos específicos en suero<sup>33-42</sup>.

### Diagnóstico diferencial

Para facilitar el análisis de las características clínicas de estas cuatro enfermedades infecciosas, se presentan dos tablas resumen. La Tabla 1 se enfoca en las manifestaciones neurológicas de cada enfermedad y categorizadas según el momento en que suelen ocurrir. Dengue y zika pueden causar encefalitis y síndrome de Guillain-Barré, mientras que COVID-19 puede llevar a un ACV y a síndromes inflamatorios del SNC. La FHA presenta signos neurológicos desde el inicio, y todas pueden presentar manifestaciones neurológicas tardías de etiología autoinmune.

La Tabla 2 ofrece una comparación detallada de la presentación clínica, hallazgos de laboratorio, imágenes y métodos de diagnóstico de cada enfermedad. En cuanto a la transmisión, Dengue, zika y chikungunya se transmiten por mosquitos, FHA a través de roedores, y COVID-19 principalmente por vía respiratoria. En cuanto a los síntomas iniciales: dengue y zika presentan fiebre y exantemas, el COVID-19 comienza con síntomas respiratorios predominantes, y la FHA se manifiesta desde el inicio con síntomas hemorrágicos y neurológicos.

### Recomendaciones

Ante una alta demanda de pacientes febriles, el médico de guardia puede seguir una secuencia ágil para facilitar la toma de decisiones:

Evaluación inicial: examen clínico general según el método clínico e incluye:

(1) La anamnesis debe recoger las características clínicas de la enfermedad actual (fiebre, duración, síntomas asociados, antecedentes médicos relevantes, y posible exposición a enfermedades contagiosas),

(2) Es necesario obtener información sobre factores epidemiológicos de riesgo de infección (viajes o residencia en zonas tropicales, historia ocupacional, contacto con vectores), y la presencia de enfermedades crónicas subyacentes que puedan predisponer a complicaciones.

(3) El examen físico completo es una parte crucial de la evaluación médica inicial e incluye la medición de signos vitales como la temperatura corporal, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, saturación de O<sub>2</sub>, y presión arterial. Prestar especial atención a los signos de alarma como dificultad respiratoria (respiración rápida, sibilancias), rigidez de cuello (especialmente si

**Tabla 1** | Manifestaciones neurológicas tempranas y tardías asociadas a dengue, zika, fiebre hemorrágica argentina y COVID-19

Enfermedad	Manifestaciones neurológicas	Presentación
Dengue	Las manifestaciones neurológicas aparecen en cualquier momento de la enfermedad. Convulsiones, letargo y coma. El virus es neurotrófico. El síndrome neurológico más común en la fase aguda: encefalitis y meningitis. Complicaciones neurológicas tardías: de 7 a 30 días del comienzo de la enfermedad: cerebelitis, neuritis óptica, maculopatía, miositis, EAD, ACVi y ACVh, SBG, y otras neuropatías autoinmunes.	Encefalitis y meningitis están asociadas a la fase aguda. Las manifestaciones neurológicas tardías, de patogenia inmuno-mediada, aparecen luego de los 7 a 30 días de la infección: cerebelitis, neuritis óptica, maculopatía, miositis y encefalitis aguda diseminada postinfecciosa (EAD) . EMAD, ACVi, ACVh, el SGB y otras neuropatías autoinmunes asociadas pueden ocurrir durante la fase de convalecencia resultado de una reacción inmunológica.
Zika	Las manifestaciones neurológicas pueden aparecer en la fase aguda o posterior a ella. La infección por el virus de Zika durante el embarazo es causa de microcefalia y otras malformaciones congénitas, también abortos y mortalidad fetal. El SGB es la complicación neurológica "tardía" más frecuente.	Las complicaciones neurológicas pueden suceder en el período pre o posnatal. El SGB es la complicación neurológica tardía más frecuente y aparece fuera del período de viremia. Manifestaciones menos habituales incluyen encefalitis, cerebelitis, EAD, mielopatías y neuropatías.
FHA	Las manifestaciones neurológicas precoces aparecen en las primeras 24-48 hora de iniciada la afección: hipotonía, arreflexia, inestabilidad, temblor fibrilar, marinesco, mioclonías, diplopía, disartría, nistagmos, hiperestésias cutánea y alteración de la conciencia. Pueden progresar a formas clínicas graves en el periodo de invasión: encefalítica, hemorrágica o mixta.	Las manifestaciones neurológicas "tardías" comienzan entre la 3.ª y la 5.ª semana de iniciada la enfermedad. Encefalitis o meningoencefalitis pueden aparecer alrededor del noveno día del inicio. Signos tardíos y comunes son: síndrome cerebeloso, neuropatía y diplopía. La meningoencefalitis postinfecciosa afecta al 10-30% de los pacientes.
COVID-19	Las complicaciones neurológicas pueden ser efecto directo del virus o para-infecciosa. Enfermedades asociadas a COVID incluyen: ACVi, ACVh. y AIT. Encefalitis, meningitis, mielitis, vasculitis y parkinsonismo. EAD, SGB, y SIM-C	Complicaciones neurológicas "tardías" (de naturaleza inmunológica) aparecen entre la 2.ª y 6.ª semana de iniciada la infección aguda confirmada. Comprende EMAD, SGB, SIM-C otras neuropatías autoinmunes asociadas a el SARS-CoV-2.

ACVh: accidente cerebrovascular hemorrágico; ACVi: accidente cerebrovascular isquémico; AIT: ataque isquémico transitorio; COVID: coronavirus disease; EAD: encefalomielitis aguda diseminada; EMAD: encefalomielitis diseminada aguda; FHA: fiebre hemorrágica argentina; MG: miastenia gravis; SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo severo-coronavirus-2; SGB: síndrome de Guillain-Barré; SIM-C: síndrome inflamatorio pediátrico multisistémico

se acompaña de fiebre y dolor de cabeza), alteración del estado mental (cambios en la conciencia, confusión, o desorientación),

Durante las épocas invernales, es importante descartar infecciones causadas por los virus respiratorios comunes que, generalmente, son autolimitados y se resuelven espontáneamen-

te. El virus sincicial respiratorio es el patógeno más común diagnosticado por pediatras y médicos generalistas. Otros virus asociados con la bronquiolitis incluyen el virus de la influenza y el adenovirus.

(4) Si el paciente presenta fiebre con una duración de 48 a 72 horas y no muestra signos de

**Tabla 2** | Dengue, zika, fiebre hemorrágica argentina, COVID-19: clínica, laboratorio, imágenes y diagnóstico

Enfermedad	Presentación clínica	Laboratorio y radiología	Presentación
Dengue	Fiebre <7 días de duración - Picadura en área endémica - (a) fiebre alta, cefaleas, dolor retro ocular, mialgias, artralgias, anorexia, náuseas, vómitos, diarreas. (b) fiebre alta, erupción en la piel, dolor retro-ocular, petequias, leucopenia, sangrado, trombocitopenia. (c) dolor abdominal, hepatomegalia, sangrado de mucosas, insuficiencia respiratoria, edemas.	DEN hemorrágico: linfopenia, trombocitopenia <100.000 /mm <sup>3</sup> , hemoconcentración, aumento de enzimas hepáticas, hepatomegalia, hipoalbuminemia Diagnóstico durante las manifestaciones neurológicas: PCR en sangre y LCR; IgG e IgM específicas en LCR.	Serología + para DEN – Detección de antígeno de la proteína no estructural de DEN1 (NS1) por inmunoanálisis. Método directo: Detección molecular de genoma viral por RT-PCR. En muestra tomada hasta los 7 días del comienzo de la fiebre. Método indirecto: MAC-ELISA – Detección de IgM, en muestra luego de los 7 días de iniciada la fiebre.
Zika	Paciente con antecedentes de residencia o viaje a un área con transmisión del virus o presencia de vectores. Incubación de 3 a 12 días - Síntomas similares a otras infecciones por Arbovirus: fiebre, cefaleas, mialgias, anorexia, conjuntivitis, artralgias, edema periarticular y exantema maculo-papular.	Vigilancia de la infección por virus zika - (a) Caso probable de SGB asociado a infección por virus zika anticuerpos IgM anti-ZIKV - (b) Caso confirmado de SGB asociado a infección por virus Zika: detección de RNA viral o aislamiento viral muestras de suero, orina o tejidos, o prueba de neutralización + para ZIKV.	Diagnóstico por métodos directos: para determinar el ARN viral, se indica el RT PCR en tiempo real. Para el diagnóstico serológico se indica la técnica de ELISA para la detección de anticuerpos IgM anti-ZIKV específicos, a partir del día 6 de iniciados los síntomas.
FHA	Antecedentes de residencia o tareas agrícolas en zona endémica. Contacto con áreas contaminadas con orina, heces o saliva de roedores - Fiebre de menos de 6 días de evolución, síntomas exantemáticos, vasculares, neurológicos, digestivos. Formas clínicas: leves, comunes (vascular y nerviosa), y grave (hemorrágica, encefalítica o mixta).	Leucocitos entre 4000/mm <sup>3</sup> a 2500/mm <sup>3</sup> y plaquetas inferiores a <100 000 plaquetas/mm <sup>3</sup> - Células redondas de «Milani» en orina - Rx de tórax: infiltrados difusos; puede progresar con hemorragias - AP en SNC: congestión vascular meníngea, extravasaciones de hematíes y gliosis reaccional. AP pulmonar: focos hemorrágicos dispersos y confluentes.	Serología positiva para FHA - Método directo: RT-PCR en tiempo real de muestra de suero. Método indirecto: ELISA IgG en la convalecencia - Tratamiento: plasma inmune antes del 5.º día de iniciada la enfermedad, vacunación con CANDID-1 dirigida a personas mayores de 15 años.
COVID-19	Últimas 2 semanas con contacto confirmado. Fiebre, tos seca, diarrea, fatiga, disnea. Otros: cefaleas, congestión nasal, mialgias, conjuntivitis, odinofagia, anosmia, ageusia, erupciones cutáneas no justificadas. Una de cada 5 evoluciona a estados graves.	Hallazgo característico en laboratorio: hipercoagulabilidad proinflamatoria con elevada proteína C reactiva, aumento del fibrinógeno, dímero D elevado - En la TAC de tórax se observan: opacidades en vidrio esmerilado.	Para personas con síntomas respiratorios agudos en pediatría y adultos: Confirmación por PCR - SARS-CoV-2. Tratamiento: antivirales, corticoides, terapia de soporte, vacunas para la prevención.

gravedad, se puede considerar su manejo ambulatorio con recomendaciones de reposo, anti-piréticos y control diario de la evolución de la fiebre, indicando pautas de alarma.

Si se sospecha o identifica una causa etiológica que justifique la hospitalización, el médico puede decidir la admisión del paciente. Si la fiebre persiste por más de 3 a 6 días sin una causa aparente, es necesario realizar estudios complementarios, como pruebas de laboratorio y estudios radiológicos, para descartar o identificar posibles etiologías

Pruebas de Laboratorio:

Hemograma completo. - Coagulograma. - Fibrinógeno. Recuento de plaquetas. Glucemia - Urea - Creatinina - VSG - Proteína C reactiva. - Perfil hepático (GPT, GOT, FA, Bilirrubina)- LDH - Ionograma - Sedimento urinario.

Al hisopado nasofaríngeo diagnóstico para la detección de SARS-CoV-2 en tracto respiratorio superior se sugiere tomarlo dentro de las primeras 72 horas de iniciados los síntomas.

Si la muestra se obtiene dentro del sexto día desde el inicio de los síntomas, se debe indicar RT-PCR como método de diagnóstico directo, ya que permite la detección del material genético viral. Después del sexto día, se deben realizar pruebas serológicas para la detección de anticuerpos IgM.

Estudios radiológicos:

Solicitar inicialmente una radiografía simple de tórax (f/p), o una tomografía computarizada (TAC) de tórax con baja dosis de radiación

(5) Basándose en la información recopilada durante el examen clínico, junto con los resultados de laboratorio y estudios por imágenes, el médico debe formular al menos 4 o 5 hipótesis diagnósticas que abarquen diferentes posibles causas de fiebre prolongada.

En el manejo de síndromes inflamatorios del SNC o en los inmunomediados, es fundamen-

tal adoptar un enfoque diagnóstico amplio que considere diversas etiologías. Las causas virales son las más frecuentes, incluyendo virus como el herpes simple, varicela-zóster, Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa), hantavirus, y enterovirus. No obstante, es importante descartar etiologías bacterianas (leptospirosis, meningococos), parasitarias (neurocisticercosis, toxoplasmosis), neoplasias (linfomas o leucemias), infecciones subyacentes, y enfermedades autoinmunes como la encefalitis post vacunal. Las neuroimágenes y el análisis del LCR son exámenes particularmente útiles para alcanzar un diagnóstico definitivo.

(6) Reevaluar frecuentemente la evolución clínica del paciente y ajustar el manejo terapéutico.

## Conclusiones

La correcta identificación y manejo de enfermedades infecciosas como dengue, zika, FHA y COVID-19 son cruciales en un entorno de una guardia médica. Aunque comparten síntomas como fiebre, mialgias, y malestar general, estas enfermedades tienen características distintivas y diferentes riesgos de complicaciones. Dos de ellas son enfermedades hemorrágicas virales -dengue y FHA- de extrema precaución por las graves consecuencias (sepsis, insuficiencia multiorgánica); y las cuatro pueden tener complicaciones neurológicas tempranas o tardías. Un diagnóstico preciso se basa en la evaluación clínica detallada, el contexto epidemiológico y pruebas de laboratorio específicas.

---

**Agradecimientos:** Expresamos nuestro agradecimiento a la Lic. Alba Mucci, y a la Ctdora. Mercedes Arqueta por su valiosa asistencia técnica.

---

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Informe de la situación epidemiológica del dengue en las Américas a la semana epidemiológica 7, 2024. Actualizado: feb 28 2024. Organización Panamericana de la Salud (OPS). En: <https://www.paho.org/es/file/140496/download?token=kbUUkC96>; consultado abril 2024.
2. Cortes JA, Romero-Moreno LF, Aguirre-León CA, Pinzón-Lozano L, Cuervo SI. Enfoque clínico del síndrome febril agudo en Colombia. *Infectio* 2017; 21: 39-50.
3. Domingo-Carrasco C, Gascón-Bustrenga J. Dengue y otras fiebres hemorrágicas virales. *Enferm Infecc Microbiol Clín* 2005; 23: 615-26.

4. Ramón E, Gardiol D, Perez G, Giri AA, Chouhy D, Cavatorta AL. Diagnóstico en virología. Argentina: UNR Editora 2011.
5. Villamin-Gomez W. Protocolo del síndrome febril con focalidad respiratoria en áreas geográficas de riesgo endémico de infecciones tropicales. *Medicina (Madr)* 2022; 13: 3423-37.
6. Guía preliminar en revisión de dengue para el equipo de salud. En: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2020-11/Anexo-6-Guia-dengue-02-09.pdf>; consultado abril 2024.
7. Chediack V, Blanco M, Balasini C, et al. Dengue grave. *RATI* 2021; 38: e707.10102020
8. Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas asociadas a la infección por el virus del dengue. *Rev Neurol* 2019; 69: 113-22.
9. Cabrera-Rego JO, Rojas-Quiroz AF, Vidal-Turrueles Y, Yanes-Quintana AA. Manifestaciones cardiovasculares en pacientes hospitalizados con dengue. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2021; 39: 115-8.
10. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, CDC, 2023. En: <https://www.cdc.gov/dengue>; consultado abril 2024.
11. Guidelines for the clinical diagnosis and treatment of dengue, chikungunya, and zika. Washington, D. C.: Pan American Health Organization; 2022. En: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55867>; consultado abril 2024.
12. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, CDC. Centro Nacional de Enfermedades Infecciosas Zoonóticas y Emergentes, NCEZID, 2019. En: <https://www.cdc.gov/zika>; consultado mayo 2024.
13. Cabeza C, García P. Diagnóstico de la infección por el virus zika. *An Fac Med* 2017; 78: 89-93.
14. Forlenza RH. Enfermedad por virus zika. Alcances en neurología. *Neurol Arg* 2017; 9: 63-7.
15. Área de Sistema Nervioso Periférico. Guía de práctica clínica. Manejo de pacientes con síndrome de Guillain-Barre. Sociedad Neurológica Argentina. En: [https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802021000500817&lng=es&nm=iso&tlng=es](https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802021000500817&lng=es&nm=iso&tlng=es); consultado abril 2024.
16. Ruggiero HA. Fiebre hemorrágica argentina. Buenos Aires: Editorial El Ateneo, 1982.
17. Parodi AS, Greenway DJ, Ruggiero HR, et al. La etiología de la FHA epidémica de la Pcia. de Bs As. *Dia Med* 1959; 31: 249-50.
18. Ruggiero HR, Parodi AS, Ruggiero HA, et al. Fiebre hemorrágica argentina. Periodo de incubación e invasión. *Rev Asoc Med Argent* 1964; 78: 221.
19. Ruggiero HA, Cintora FA, Magnoni C, et al. Fiebre hemorrágica argentina. Formas clínicas. *Rev Asoc Med Argent* 1964; 78: 500-10.
20. Ruggiero HA, Milani HA, Giacosa D, et al. Fiebre hemorrágica argentina. V. Diagnóstico de laboratorio clínico. Importancia diagnóstica y correlaciones clínicas. *Rev Asoc Med Argent* 1964; 78: 611-8.
21. Milani H, Milani HA, Ruggiero HA, Magnoni C, Pérez Izquierdo F. Inmunofluorescencia directa para el diagnóstico de la fiebre hemorrágica argentina. *Ciencia e Investigación* 1977; 33: 325.
22. Elsner B. Anatomía patológica de la fiebre hemorrágica argentina. *CEMIC. Medicina (B Aires)* 1977; 37: 200-4.
23. Maiztegui JI. Epidemiología de la fiebre hemorrágica argentina. *Ciencia e Investigación (Buenos Aires)* 1977; 33: 361A.
24. Ruggiero HA, Cintora AF, Libonatti E, Magnoni C, Castiglione E, Locícero R. Formas nerviosas de la fiebre hemorrágica argentina epidémica. *Prensa Médica Arg* 1960; 47: 1845-9.
25. Biquard C, Figini HA, Monteverde DA, Somoza MJ, Álvarez F. Manifestaciones neurológicas de la FHA. Unidad de Neurología. Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 1977; 37: 193-9.
26. Melcon MO, Herskovits E. Complicaciones neurológicas tardías de la fiebre hemorrágica argentina. *Medicina (B Aires)* 1981; 41: 137-45. PMID: 7278612.
27. Melcon MO, Somoza MJ, Melcon CM. Fiebre hemorrágica argentina: complicaciones neurológicas. *Neurol Arg* 2022; 14: 13-25.
28. Ruggiero HA, Pérez Izquierdo F, Milani HA, et al. Treatment of Argentine hemorrhagic fever with convalescent's plasma, 4433 cases. *Presse Med* 1986; 15: 2239-42.
29. Maiztegui JI, Fernández NJ, Damilano AJ. Efficacy of immune plasma in treatment of Argentine hemorrhagic fever and association between treatment and a late neurological syndrome. *Lancet* 1979; 2: 1216-7.
30. Centers for Disease Control and Prevention, CDC, 2019. Enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19). En: <https://www.cdc.gov/coronavirus>; consultado abril 2024.
31. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China *JAMA* 2020; 323: 1061-9.
32. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Eng J Med* 2020; 382: 1708-20.

33. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
34. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727-33.
35. Fifi JT, Mocco J. COVID 19 related stroke in young individuals. *Lancet Neurol* 2020; 19: 713-5.
36. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395: 1417-8.
37. Belani P, Schefflein J, Kihira S, et al. COVID-19 is an independent risk factor for acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020; 41: 1361-4.
38. Sweid A, Hammoud B, Bekelis K, et al. Cerebral ischemic and hemorrhagic complications of coronavirus disease 2019. *Int J Stroke* 2020; 15: 733-42.
39. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological association of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020; 19: 767-83.
40. World Health Organization (WHO). Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19: scientific brief 15. En; <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>; consultado abril 2024.
41. Gobierno de Salta, Argentina. Dirección General de Coordinación Epidemiológica Ministerio de Salud Pública. Noviembre 2020. En: [http://saladesituacion.salta.gov.ar/php/documentos/covid/etm\\_covid\\_01\\_12.pdf](http://saladesituacion.salta.gov.ar/php/documentos/covid/etm_covid_01_12.pdf); consultado abril 2024.
42. Paterson RW, Brow RL, Benjamin L, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain* 2020; 143: 3104-20.