

Manifestaciones neurológicas asociadas a infección por virus chikungunya en una población pediátrica hospitalaria

Neurological manifestations associated with chikungunya virus infection in a pediatric hospital population

Melissa Adelaida Diaz Cardozo^{1,2} , Romina Maria Astrid Guerrero de Bavay^{1,2}, Marco Javier Casartelli Galeano², Lorena Paola Grau Merlo² , Mirta Noemi Mesquita Ramirez³ 

¹Universidad del Pacífico. Asunción, Paraguay.

²Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñu. San Lorenzo, Paraguay.

³Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñu, Departamento de Docencia e Investigación. San Lorenzo, Paraguay.

RESUMEN

Introducción: La infección por Chikungunya se presenta fiebre y afectación cutánea. Las manifestaciones neurológicas, incluyen encefalopatías principalmente encefalitis; afectación periférica como mielitis, o una combinación de éstas. **Objetivo:** Describir la frecuencia y las manifestaciones neurológicas asociadas a infección por virus Chikungunya en el periodo enero-marzo 2023 en una población pediátrica. **Materiales y Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo de corte transversal de serie de casos. Ingresaron menores de 18 años con manifestaciones neurológicas y resultados positivos PCR RT a virus Chikungunya que acudieron a un Hospital Público en enero-marzo del 2023. Las variables: demográficas, tiempo de evolución, síntomas, diagnósticos neurológicos, estudio de líquido cefalorraquídeo, electroencefalograma, estudios imagenológicos, tratamiento, ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos, disfunción orgánica, mortalidad. Los datos se analizaron en SPSS utilizando estadística descriptiva. El protocolo fue aprobado por el comité de ética. **Resultados:** Ingresaron 24 pacientes, con edad de 10.0 ±1 meses. El 58.7% de sexo masculino. Como síntoma neurológico, el 54.1% tuvo convulsión. Los diagnósticos neurológicos, el 83.3% fue Encefalitis. Los pacientes con diagnóstico de Encefalitis, 75% fueron menores de 3 meses, 50% con líquido

ABSTRACT

Introduction: Chikungunya infection present clinically with fever and skin involvement. Neurological manifestations include encephalopathies, mainly encephalitis; peripheral involvement such as myelitis, or a combination of these. **Objective:** To describe the frequency and neurological manifestations associated with Chikungunya virus infection during the January-March 2023 time period in a pediatric population. **Materials and Methods:** This was a descriptive, retrospective and cross-sectional study of a case series. Minors under 18 years of age were admitted with neurological manifestations and positive RT-PCR results for Chikungunya virus who presented to a Public Hospital in January-March 2023. The variables were: demographics, reason for hospitalization, symptoms, neurological diagnoses, cerebrospinal fluid study, electroencephalogram, imaging studies, treatment, admission to the Intensive Care Unit, organic dysfunction and mortality. Data were analyzed in SPSS using descriptive statistics. The protocol was approved by the Ethics Committee. **Results:** 24 patients were admitted, aged 10.0 ±16 months. 58.7% were male. As a neurological symptom, 54.1% had a seizure. Among the neurological diagnoses, 83.3% were encephalitis. Among the patients diagnosed with encephalitis, 75% were younger than 3 months, 50% had pathological cerebrospinal fluid, 45%

Correspondencia: Melissa Díaz correo: diazcardozomelissaadelaida@gmail.com

Declaración de conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Financiamiento: El trabajo no recibió financiación externa.

Editor responsable: Leticia Ramirez Pastore. Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Cátedra de Clínica Pediátrica, Medicina Interna. San Lorenzo, Paraguay.

Recibido: 03/07/2023 **Aceptado:** 20/12/2023

DOI: <https://doi.org/10.31698/ped.50032023006>



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

cefalorraquídeo patológico, 45% se realizó Electroencefalografía, 50% recibió inmunoglobulinas. El 50% ingresaron a Unidad de Cuidados Intensivos. Pediátricos. El 60% presentó disfunción orgánica. La mortalidad fue del 4.2%. **Conclusión:** El diagnóstico neurológico más frecuente fue la encefalitis, predominó en lactantes menores de 3 meses. Los síntomas neurológicos fueron: crisis convulsivas e irritabilidad. Más de la mitad presentaron disfunción orgánica, se registró la mortalidad de un paciente.

Palabras claves: Chikungunya, niños, manifestaciones neurológicas atípicas, encefalitis.

INTRODUCCIÓN

El virus Chikungunya (CHIKV) se reconoció en los años 50, pero la gran expansión global de la infección ocurrida en la última década ha llevado a reexaminar su virulencia⁽¹⁾.

Es un alfavirus siendo principalmente transmitido a los humanos a través de vectores y, en ocasiones, de transmisión vertical, de madre a hijo⁽²⁾.

Fue descrita inicialmente en niños durante brotes en India y el sur de Asia a mediados de la década de 1960. Mientras que, en 2005, se informaron infecciones congénitas y perinatales posterior al parto de madres con viremia documentada acompañada de síntomas⁽³⁾.

Clínicamente, en su mayor parte, los lactantes y niños, presentan fiebre bifásica y una amplia gama de manifestaciones cutáneas. Como manifestaciones atípicas de la enfermedad, además de los cuadros neurológicos de la CHIKV, se describen otros tipos de afectación multisistémica como cardiovascular, respiratoria, adrenal, gastrointestinal, hepática, renal; sin embargo, al parecer, el trastorno del sistema nervioso se podría considerar la complicación más común asociado a infección por virus chikungunya⁽²⁾; en los niños, entre las manifestaciones se citan encefalopatías, meningoencefalitis y convulsiones, siendo estas últimas, durante los primeros brotes de la infección, se vincularon invariablemente con fiebre superiores a 40^o⁽⁴⁾. El espectro de enfermedades neurológicas por CHIKV es amplio, se los puede

underwent electroencephalography, and 50% received immunoglobulins. 50% were admitted to the Pediatric Intensive Care Unit. 60% presented organic dysfunction. Mortality was 4.2%. **Conclusions:** The most frequent neurological diagnosis was encephalitis, it predominated in infants under 3 months. The neurological symptoms were: seizures and irritability. More than half presented organic dysfunction, one patient expired.

Keywords: Chikungunya, children, atypical neurological manifestations, encephalitis.

categorizar en afectación del sistema nervioso central puro, entre las que se encuentra la encefalopatía incluyendo la encefalitis, presentación más frecuente en población adulta como en niños, además de meningoencefalitis, cerebelitis, afectación del III par craneal; afectación del sistema nervioso periférico puro, como la mielopatía y mielitis, mieloneuropatía, polineuropatía incluyendo el Síndrome de Guillain Barre y variantes; o una combinación de éstas, como encefalomielopatía o encefalomielopatía, la encefalomielopatía diseminada aguda; inclusive, se han reportado casos pocos frecuentes de afectación neuro-ocular como neuritis óptica, uveítis, retinitis⁽²⁾.

La patogenia apunta hacia dos teorías de la infección: viral directa versus la afección autoinmune del sistema nervioso. En la primera teoría se propone que a nivel central el CHIKV tiene tropismo por neuronas, astrocitos y oligodendrocitos, lo que es causa de apoptosis. Sin embargo, se ha descrito una respuesta inflamatoria mediada por interferón (IFN) y factores proapoptóticos, con una respuesta autoinmune desencadenada por el virus. Se propone esta respuesta autoinmune por una reacción cruzada entre los antígenos virales y los del huésped de manera que se forman autoanticuerpos por mimetismo molecular. A nivel del sistema nervioso periférico (SNP), estos autoanticuerpos se dirigen contra la vaina de mielina de las células de Schwann o contra gangliósidos localizados en el nódulo de Ranvier, lo que desencadena bloqueos de conducción intermitentes y, con el tiempo, daño axonal persistente⁽⁵⁾.

La evidencia más sólida de trastornos neurológicos asociados a infección por CHIKV proviene de la demostración de que el virus está en el sistema nervioso central, lo que se muestra con mayor frecuencia al detectar ARN viral en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR) mediante Reacción en Cadena de Polimerasa en Tiempo Real (RT PCR); la detección de anticuerpos IgM en LCR mediante ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas se considera diagnóstico cuando el virus se ha eliminado del líquido cefalorraquídeo. El virus Chikungunya se detecta más fácilmente por RT PCR o cultivo en sangre, debido a su larga y alta viremia, el anticuerpo IgM también se puede detectar en la sangre.

En nuestro país, se encontró una publicación sobre las características clínicas de infección por Chikungunya en pacientes pediátricos, con breve descripción de la presencia de encefalitis en los pacientes ingresados⁽⁶⁾.

En el Paraguay, el último brote de Chikungunya inició en octubre del 2022, donde se observó formas de presentación no características de la infección, siendo una de éstas la manifestación neurológica. Por lo descripto, ante falta de datos a nivel nacional en la edad pediátrica, este estudio tiene como objetivo describir la frecuencia y las manifestaciones neurológicas asociadas a infección por virus Chikungunya en una población pediátrica en el periodo enero-marzo 2023.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño metodológico: estudio observacional descriptivo retrospectivo de corte transversal, de serie de casos, basado en la revisión de la base de datos del Servicio de Epidemiología y Estadística y posteriormente de fichas médicas todos los pacientes que ingresaron al servicio de Urgencias o ingresaron al servicio de Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). Por muestreo de casos consecutivos se incluyeron a todos los pacientes menores de 18 años que presentaron manifestaciones neurológicas y resultados laboratoriales positivo RT PCR en suero y/o LCR que ingresaron a un hospital público en el periodo enero-marzo en el año 2023. Los datos faltantes se completaron mediante consultas vía telefónica con los padres para la recolección de datos con

el consentimiento informado verbal para la inclusión de los pacientes. Se excluyeron historias clínicas incompletas e imposibilidad de comunicación con los padres de los pacientes. Fueron excluidos los pacientes con diagnóstico de epilepsia y otros trastornos neurológicos previos. Las variables estudiadas fueron: demográficas, síntomas, diagnósticos neurológicos, estudio de líquido cefalorraquídeo, electroencefalograma, estudios imagenológicos, tratamiento, ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos, presencia de disfunción orgánica, mortalidad.

Se establecieron los criterios diagnósticos:

Encefalitis según el International Encephalitis Consortium (IEC) 2013 Alteración del estado mental (disminución del nivel de consciencia, letargia o cambios en la personalidad) de al menos 24 horas de evolución sin otra causa identificada; fiebre $\geq 38^\circ\text{C}$ en las 72 horas previas o tras el inicio de la clínica; crisis convulsivas parciales o generalizadas sin patología epileptógena previa; focalidad neurológica de aparición reciente; pleocitosis en líquido cefalorraquídeo (LCR) (≥ 5 células/mm³; en neonatos ≥ 20 células/mm³; hasta los 2 meses ≥ 9 células/mm³); alteración del electroencefalograma (EEG) consistente con la sospecha de encefalitis no atribuible a otras causas; alteraciones en el parénquima cerebral en las pruebas de neuroimagen⁽⁷⁾.

Status convulsivo: según la ILAE 2015 es una condición que resulta del fallo de los mecanismos responsables de la terminación de las convulsiones o el inicio de los mecanismos que conducen a convulsiones anormalmente prolongadas (después del punto de tiempo t1). Es una condición que puede tener consecuencias a largo plazo (después del punto temporal t2), debido a muerte o lesión neuronal y alteración de las redes neuronales, dependiendo del tipo y duración de las convulsiones⁽⁸⁾.

Convulsión: según la ILAE la aparición transitoria de signos y / o síntomas debido a una actividad neuronal excesiva o sincrónica en el cerebro⁽⁸⁾.

Crisis aguda sintomática: convulsión provocada por un factor transitorio que actúa sobre un cerebro por lo demás normal para reducir temporalmente el umbral de crisis no se considera el diagnóstico de epilepsia, que puede ser de causa estructural, metabólica,

inflamatoria, infecciosa, tóxico o genético⁽⁹⁾.

Aspectos estadísticos

Los datos del formulario de Google fueron descargados en un archivo Excel, el cual fue importado al paquete SPSS v21 para el análisis de los datos, utilizando estadísticas descriptivas. Las variables cualitativas fueron expresadas en porcentajes y las variables cuantitativas en medias con desviación estándar por su distribución normal.

El protocolo fue presentado al comité de ética de la

investigación del hospital.

RESULTADOS

Durante el período enero a marzo del año 2023 ingresaron 471 pacientes con diagnóstico de Chikungunya en un hospital público. De estos, 28 pacientes presentaron manifestaciones neurológicas, fueron excluidos 4 pacientes y la población ingresada en el presente estudio fue de 24 pacientes. Figura 1.

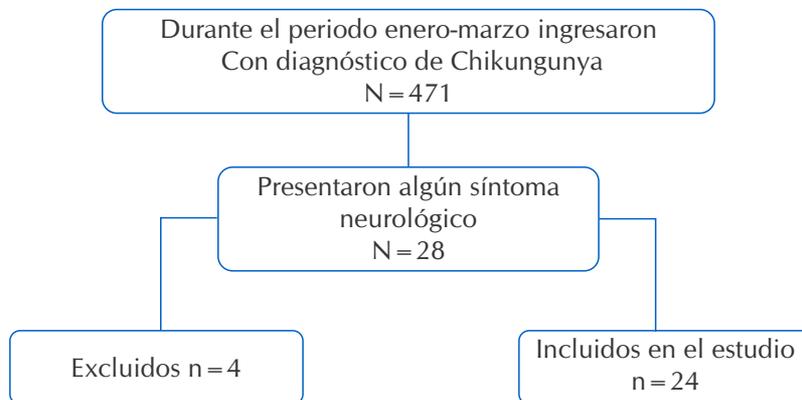


Figura 1. Flujograma de pacientes.

El promedio de edad fue de 10.0 ±16 meses. El 58.7% (14/24) eran de sexo masculino. El 87.5% (21/24)

procedían del departamento central. En la Tabla 1 se detallan los datos demográficos.

Tabla 1. Datos demográficos y motivos de hospitalización de los pacientes de 0 a 18 años en el periodo estudio N=24.

Edad (meses)	
Media DE	10.08 ± 1
Sexo	
	N (%)
Masculino	14 (58.3)
Femenino	10 (41.7)
Procedencia (Departamento)	
Central	21 (87.5)
Otros departamentos	3 (12.5)

El tiempo promedio de evolución de los síntomas hasta la hospitalización fue de 2.17 ±3 días. Entre los síntomas, el 95.8% (23/24) de los pacientes presentó fiebre. Como síntoma neurológico, el 54.1% (13/24) tuvo convulsión, siendo de característica de tipo generalizada (8/13); el 52.7% presentó irritabilidad. Entre

los diagnósticos neurológicos, el 83.3% (20/24) correspondió a Encefalitis. Los síntomas neurológicos, características de las convulsiones y los diagnósticos neurológicos se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Síntomas y diagnóstico neurológico de los pacientes de 0 a 18 años en el periodo de estudio n=24.

Síntomas	N %
Fiebre	23 (95.8)
Convulsión	13 (54.1)
Irritabilidad	12 (52.7)
Alteración de la conciencia	1 (4.3)
Focalidad neurológica	1 (4.3)
Rechazo alimentario	1 (4.3)
Tipo de convulsión	13
Generalizadas	8/13
Focales	5/13
Diagnóstico Neurológico	N %
Encefalitis	20 (83.7)
Status convulsivo	2 (8.3)
Crisis sintomática aguda	2 (8.3)

Entre los pacientes con diagnóstico de Encefalitis, el 75% fueron menores de 3 meses; en el estudio de líquido cefalorraquídeo el 50% fueron patológicos. Se realizaron ecografía transfontanelar en el 50%, todos sin hallazgos patológicos. El 45% se realizó Electroencefalografía que mostro paroxismos epileptiformes en el 33,3%; el 20 % se realizó TAC de cráneo simple con solo un paciente con hallazgo de realce pial a nivel de lóbulos parietales, occipitales, lóbulo temporal izquierdo, regiones insulares y

lóbulos frontales, Todos los pacientes con Encefalitis recibieron tratamiento sintomático. Los tratamientos utilizados fueron inmunoglobulinas en el 50% y anticonvulsivantes en el 35% de los casos. El 50% de los pacientes ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. El 60% de los pacientes presentó disfunción orgánica. Un paciente falleció. En la Tabla 3 se detallan las características de los pacientes con Encefalitis.

Tabla 3. Caracterización de la Encefalitis en los pacientes de 0 a 18 años en el periodo de estudio n=20.

Edad (meses)	N %
0-3 meses	15 (75)
4-36 meses	3 (15)
37-60 meses	2 (10)
Estudio de LCR	10 (50)
Normal	10 (50)
Patológico	
Estudios complementarios	10 (50)
Ecografía transfontanelar	9 (45)
Electroencefalografía	4 (20)
Tomografía axial computarizada	2 (10)
Resonancia Magnética Nuclear	
Tratamiento	10 (50)
Inmunoglobulinas	7 (35)
Anticonvulsivantes	3 (15)
Corticoterapia	
Ingreso a UCIP	10 (50)
Disfunción orgánica	12 (60)
Mortalidad	1 (5)

DISCUSIÓN

La frecuencia de manifestaciones neurológicas asociadas a Chikungunya encontrada en la población pediátrica estudiada es más alta que en un estudio realizado a nivel nacional, que reportó una frecuencia de 3,1% en una población, sin embargo no todos tenían la confirmación del diagnóstico por RT-PCR para CHIKV⁽⁶⁾. En un estudio latinoamericano se encontró una prevalencia de 14,2% de manifestaciones neurológicas en un grupo de pacientes menores de 1 año de edad, donde 1 paciente requirió ingreso a la Cuidados Intensivos⁽⁷⁾; Se reportó en un estudio de la India, una frecuencia de afectación neurológica muy superior del 23% pero con una población de 11 pacientes con manifestaciones neurológicas, con una media de edad de 12 años, todos requirieron cuidados intensivos⁽⁸⁾.

El sexo masculino fue predominante, siendo similar el resultado obtenido en un estudio nacional, en el cual caracterizaron a todos los pacientes pediátricos con infección por CHIKV⁽⁶⁾.

En el presente estudio, el diagnóstico neurológico predominante fue la Encefalitis predominando en paciente lactantes menores, la mitad de los pacientes con Encefalitis con resultados normales en el estudio de LCR siendo categorizados por el resultado positivo de RT PCR. En una revisión sistemática de artículos se incluyeron 856 pacientes con manifestaciones neurológicas y describieron la encefalopatía como la presentación más común en niños y adultos⁽²⁾. Otro estudio observacional realizado en la India describió la encefalitis como hallazgo neurológico más frecuente⁽¹⁰⁾.

Se describió el Status convulsivo asociado a infección por CHIKV en pacientes con sintomatología de convulsión de duración mayor a 5 minutos asociado a fiebre, con resultado de PCR RT en suero positivo, líquido cefalorraquídeo normal, estudios imagenológicos y neurofisiológico normales.

En el presente reporte la convulsión fue la sintomatología neurológica más frecuente, y estuvo presente en más de la mitad de los pacientes, similar a otros reportes sobre CHIKV y afectación neurológica^(2-4,8). En nuestro estudio se caracterizaron por

ser característica generalizada y asociada a fiebre elevada.

En la serie de casos que presentamos un paciente tuvo parálisis facial como manifestación neurológica focal, siendo incluido como uno de los criterios de encefalitis. Se han reportado casos de otras manifestaciones focales relacionadas a CHIKV como complicaciones oculares; trastornos cognitivos, atencionales o de la memoria⁽²⁾.

En el período de tiempo del estudio no encontramos pacientes con afectación del sistema nervioso periférico. como el síndrome de Guillain Barre, mielitis o encefalomielitis, patologías de inicio agudo y/o subagudo, que se caracterizan por síntomas de la médula espinal, tales como debilidad de miembros inferiores, cambios sensoriales, hiperreflexia, alteración de control de esfínteres, que varían según el grado y el nivel de afectación medular⁽²⁾. En nuestro estudio, el tiempo de evolución fue corto, desde el inicio de los síntomas hasta la consulta.

El método laboratorial utilizado para el diagnóstico fue la detección de ARN viral mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT PCR). En una revisión sistemática el diagnóstico fue establecido con el hallazgo de RT PCR dentro del periodo de 7 días de enfermedad, ante resultado negativo, se analizó serología IgM⁽¹¹⁾; La RT PCR es técnica ampliamente utilizada en la actualidad debido a su disponibilidad y confiabilidad, basada en la búsqueda de material genético específico del virus. En el presente estudio no se encontró la realización de pruebas de detección de anticuerpo IgM para Chikungunya; es importante tener en cuenta que un análisis positivo no necesariamente podría significar la causalidad de manifestaciones neurológicas, la infección puede ser una coincidencia y se debe tener cuidado para excluir otras posibles causas.

Los pacientes se realizaron estudios neurofisiológicos como electroencefalografía, un porcentaje considerable con resultados normales; la tomografía computarizada y la resonancia magnética fueron

generalmente normales, solo un caso con hallazgo de hiperintensidad a nivel de sustancia blanca en la RMN de cráneo categorizado en el diagnóstico de Encefalitis; en la literatura no se describen patrón distintivo característico de infección de virus Chikungunya a nivel del sistema nervioso central, como lo son otras infecciones virales⁽²⁾.

Todos los pacientes que recibieron inmunoglobulinas como tratamiento, además de presentar manifestaciones neurológicas, en concomitancia presentaron afectación multiorgánica siendo cardiovascular y respiratoria en su mayor parte. No se encontraron estudios con descripción de inmunoglobulinas en infección grave por Chikungunya. El uso de inmunoglobulinas probablemente esté relacionado al compromiso vital de los pacientes y no necesariamente a un trastorno neurológico, se necesitan estudios para evaluar la utilización de inmunomoduladores en infección grave por Chikungunya. Así como los pacientes que requirieron ingresar a Unidad de Cuidados Intensivos ante riesgo de pérdida total de la función para soporte hemodinámico y respiratorio.

En la actualidad no se ha evaluado ningún antiviral en el tratamiento de la enfermedad neurológica asociada con Chikungunya.

El presente estudio presenta las limitaciones propias de los estudios retrospectivos, sin embargo, para mejorar la calidad de los datos se recurrió a la entrevista telefónica con los padres para la obtención de datos ausentes o no consistentes. Al tratarse de una serie de casos el número de participantes indica tomar con precaución los porcentajes presentados. No obstante, aporta una aproximación de la gravedad de la afectación neurológica de esta arbovirosis, aun no muy bien conocida, e indica la

necesidad de un seguimiento neurológico de estos pacientes.

CONCLUSIÓN

La frecuencia de las manifestaciones neurológicas fue del 5,9%. El síntoma neurológico más frecuente fue la convulsión y el diagnóstico la encefalitis. Afecto principalmente a lactantes menores de 3 meses, con evolución grave que requirió ingreso a la UTIP en la mitad de los casos. Un paciente de la serie presentada falleció.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Melissa Diaz

Redacción del manuscrito, recolección de datos, revisión y aprobación de la versión final, asume la corresponsabilidad de todos los aspectos del manuscrito.

Marco Casartelli

Concepción y diseño del tema, revisión, corrección y aprobación de la versión final, asume la corresponsabilidad de todos los aspectos del manuscrito.

Romina Guerrero

Recolección de datos, revisión y aprobación de la versión final.

Lorena Grau

Recolección de datos, revisión y aprobación de la versión final.

Mirta Mesquita

Supervisión del protocolo de investigación, análisis de datos, redacción del manuscrito, corrección y aprobación de la versión final.

REFERENCIAS

1. Torricelli RE. Complicaciones neurológicas del virus chikungunya y dengue. 2017;46(2):46-51.
2. Mehta R, Gerardin P, de Brito CAA, Soares CN, Ferreira MLB, Solomon T. The neurological complications of chikungunya virus: A systematic review. *Rev Med Virol*. 2018;28(3):e1978. doi: 10.1002/rmv.1978
3. Barr KL, Vaidhyanathan V. Chikungunya in Infants and Children: Is Pathogenesis Increasing? *Viruses*. 2019; 11(3):294. doi: 10.3390/v11030294.
4. Nyamwaya DK, Thumbi SM, Bejon P, Warimwe GM, Mokaya J. The global burden of Chikungunya fever among children: A systematic literature review and meta-analysis. *PLOS Glob Public Health*. 2022; 2(12):e0000914. doi: 10.1371/journal.pgph.0000914.
5. Meza N, Manzur Barbur MC, Mejía Sanjuanelo AM. Chikunguña, manifestaciones en el sistema nervioso. *Acta neurol. Colomb*. 2021; 37(1,supl.1): 35-39.
6. Lovera D, Gianninoto E, Ayala J, Galeano F, Aguiar C, González N, et al. Características clínicas y laboratoriales de la infección por el virus Chikungunya en pacientes en edad pediátrica del Instituto de Medicina Tropical. *Pediatr (Asunción)* 2023; 50(1):11-9. doi: 10.31698/ped.50012023004
7. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Laming AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. International Encephalitis Consortium. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis*. 2013; 57(8):1114-28. doi: 10.1093/cid/cit458
8. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-23. doi: 10.1111/epi.13121
9. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55(4):475-82. doi: 10.1111/epi.12550.
10. Beserra FLCN, Oliveira GM, Marques TMA, Farias LABG, Santos JRD, Daher EF, et al. Clinical and laboratory profiles of children with severe chikungunya infection. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019; 52:e20180232. doi: 10.1590/0037-8682-0232-2018
11. Sharma PK, Kumar M, Aggarwal GK, Kumar V, Srivastava RD, Sahani A, Goyal R. Severe Manifestations of Chikungunya Fever in Children, India, 2016. *Emerg Infect Dis*. 2018; 24(9):1737-1739. doi: 10.3201/eid2409.180330