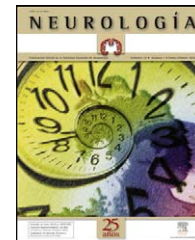


NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



CARTAS AL EDITOR

El espectro neurológico probable de la influenza A (H1N1)

The probable neurological spectrum of influenza A (H1N1)

Sr. Editor:

El mundo se enfrenta a una nueva pandemia. Inicialmente conocida como “gripe porcina”, se extendió rápidamente gracias a fenómenos ligados a la globalización: movilidad fronteriza, viajes internacionales, etc. A pesar de los intentos iniciales de México por detener la propagación de la enfermedad, el brote fue creciendo y avanzando en términos de pocos días hacia naciones vecinas y al mundo entero; turistas que habían disfrutado sus vacaciones volvían a sus respectivos países llevando consigo un enemigo invisible y desconocido: la influenza A (H1N1).

Los virus de la influenza pertenecen a la familia de los *Orthomyxoviridae*, son virus ARN que se clasifican en cuatro géneros: A, B, C y Thogota y Dhori (los dos últimos transmitidos por garrapatas y con muy rara afección en seres humanos). Para describirlos se utiliza una nomenclatura que incluye el tipo (especificidad antigénica de su nucleoproteína y la proteína matriz), el huésped de origen, su origen geográfico, el registro de la cepa y el año de aislamiento. En el caso de la cepa A (H1N1), nos indica que su género es *Influenza A* y que presenta las características antigénicas de la hemaglutinina y la neuraminidasa. La hemaglutinina es una glucoproteína que sirve de receptor al ácido siálico (ácido N-acetil-neuramínico) e induce la penetración de las partículas virales por fusión de membranas; la neuraminidasa cataliza las uniones glucosídicas con el ácido siálico y facilita la liberación de viriones fuera de la célula infectada¹.

El 11 de junio de 2009, la Organización Mundial de la Salud elevó el nivel de alerta a fase 6, lo que indicaba que estábamos frente a una pandemia; en ese momento más de 70 países reportaban 28.774 casos de la influenza A (H1N1) y 144 fallecimientos por la enfermedad². Los primeros casos, aparentemente, surgieron entre marzo y abril de 2009 en México y Estados Unidos; el virus se esparcía de la misma forma que el virus de la influenza estacional: estornudos, tos y se indicaba también que podía adquirirse después de llevar a la nariz o la boca las manos que habían tocado superficies contaminadas³.

En abril de 2009 se confirmaba por pruebas de laboratorio en el CDC de Atlanta el primer paciente con A (H1N1). El 26 de abril de 2009 el gobierno de Estados Unidos declaró una emergencia de salud pública en relación con el nuevo virus.

En el momento de enviar este artículo para revisión, Guatemala declaraba 528 casos de influenza A (H1N1), el último boletín publicado de la OMS daba cuenta de 162.380 casos en el mundo (el 60,5% de los casos en América y el 16,1% en Europa) con 1.154 fallecidos (el 87,3% en América y el 3,6% en Europa)⁴. Aún no se han realizado los estudios de impacto económico de la enfermedad.

Después de un periodo de incubación promedio de 5 días, el paciente inicia con cuadro de cefalea, secreción nasal, estornudos, tos, mialgias y altralgias, fiebre, vómitos y diarrea. La intensidad de la afección puede variar por determinantes como la edad del paciente y su estado inmunitario. La mortalidad en la población general es baja, del 0,25%.

Al inicio de la pandemia no se describieron cuadros neurológicos, pero en julio de 2009 se presentaron en Texas 4 niños con crisis convulsivas inicialmente inexplicadas, que se atribuyeron posteriormente a la A (H1N1)⁵. El primer caso correspondió a un paciente de 17 años con síntomas de influenza en quien se confirmó A (H1N1), por lo que iniciaron tratamiento con oseltamivir; 24h después sufrió un cuadro de debilidad generalizada (fuerza 1-2) y desorientación, LCR normal; la evolución favorable permitió el alta al quinto día. El segundo caso fue un niño de 10 años que consultó al servicio de urgencias después de presentar crisis convulsiva tonicoclónica generalizada (TCG) de 3 min de duración, después de 4 días de fiebre, tos, inapetencia general y fatiga; en el hospital cursó febril, con debilidad, desorientado; unos minutos después presentó otra crisis TCG de 3 min y se confirmó el diagnóstico de A (H1N1). En la unidad de terapia intensiva presentó estado convulsivo de inicio focal complejo con generalización secundaria que se prolongó por 30-40 min, cedió con lorazepam y fosfenitoína; la resonancia magnética cerebral fue normal. Añadieron al tratamiento oseltamivir y rimantadina; su estado mental retornó a la normalidad el séptimo día de hospitalización. El tercer paciente, de 7 años de edad, consultó al hospital con historia de tos, congestión nasal, fiebre, fatiga y una crisis TCG de 2 min de duración; al ingreso se hizo el diagnóstico de influenza A (H1N1). El EEG mostraba actividad focal inespecífica; recibió tratamiento con oseltamivir y rimantadina; el tercer día fue dado de alta en buenas condiciones y con levetiracetam como tratamiento anticonvulsivo. El cuarto paciente, varón de 11 años de edad, consultó por

fiebre y vómitos; presentaba además fatiga, cefalea, dolor abdominal y ataxia. Poco después del ingreso tuvo crisis caracterizada por desviación de la mirada; se confirmó el diagnóstico de A (H1N1), por lo que se inició tratamiento con oseltamivir y rimantadina, a lo que se añadió cefotaxima y aciclovir. El niño presentó, durante la hospitalización, alucinaciones visuales, lentitud en la respuesta a órdenes verbales y habla lenta. Retornó a un estado normal el cuarto día de hospitalización.

En nuestro consultorio hemos tenido la oportunidad de valorar a un varón de 42 años con una neuropatía sensitiva, dolorosa, instalada 1 semana después de terminar el tratamiento con oseltamivir indicado por influenza A (H1N1). El cuadro de influenza se instaló como catarral con fiebre, secreción nasal, artralgia y cefalea; en 12 h, las fiebres se elevaron a 41 y 42 °C, que persistieron 48 h a pesar del uso de antipiréticos. A las 24 h de iniciado el cuadro, la inapetencia era muy marcada y al cuadro inicial se habían agregado vómitos y diarrea. El segundo día se inició el tratamiento. El diagnóstico se había formulado desde el inicio de los síntomas debido a la presencia de otros cuadros dentro de su misma vivienda y al diagnóstico de laboratorio. Al quinto día de iniciado el tratamiento con oseltamivir, el cuadro se había resuelto, aunque persistían fatiga y lentitud en el pensamiento, y 1 semana después apareció cuadro neurológico caracterizado por parestesias en las puntas del tercer y el cuarto dedo de ambas manos, dolor en ambas muñecas y ligera pérdida de fuerza, que se resolvió en el curso de 2 semanas con el solo uso de férulas de apoyo y antiinflamatorios no esteroideos, prescritos por su deseo de no utilizar otro tipo de medicamento.

Un segundo caso, de probable secuela de la influenza A (H1N1) se presentó en un niño de 10 años que cursó con el cuadro de la enfermedad y se resolvió sin necesidad de tratamiento. En los días posteriores el niño mostró marcada labilidad emocional, a lo que se agregaban algunas manifestaciones somáticas de ansiedad, patrones no observados antes. El cuadro comenzó a mejorar en la segunda semana de introducido tratamiento con inhibidor de la recaptación de serotonina.

Los virus de la influenza tienen diversidad de manifestaciones neurológicas, de manera que las infecciones por A (H1N1) pueden ser motivo de consulta a profesionales. En los cuatro casos comunicados encontramos crisis TCG y focales, ataxia, alteración del estado de conciencia, cefalea y disminución de la fuerza muscular.

Al momento contamos solamente con publicaciones individuales, anecdóticas, de casos de pacientes infectados con A (H1N1) que han manifestado problemas neurológicos; sin embargo, debemos considerar que, como otro virus de la influenza, el espectro de manifestaciones puede ser amplio. A esto debemos agregar que los medicamentos utilizados para su tratamiento no están exentos de efectos secundarios de carácter neuropsiquiátrico. En UNED evaluamos a un paciente de 12 años con cuadro ansioso-depresivo después de resolver cuadro de influenza A (H1N1).

La manifestación neurológica más frecuentemente asociada a infecciones por influenza son las crisis febriles⁶, estos pacientes suelen presentar más de una crisis y el cuadro general se resuelve sin secuela neurológica en la gran mayoría de los casos; sin embargo, puede haber riesgo aumentado de que después haya crisis no febriles.

Hasta un 5% de las encefalitis se explican por los virus de la influenza y se las describe como raras o poco diagnosticadas⁷. Morishima et al estudiaron 148 casos de encefalitis/encefalopatía de un brote ocurrido en el invierno de 1998-1999⁸. De estos, 130 (87,8%) fueron secundarios a *Influenza A* y 17 a *Influenza B*. Estos pacientes se presentaban con tos, vómitos, alteración del estado de conciencia y convulsiones, no muy diferentes de los 4 casos declarados en Texas, con la única diferencia de que la mortalidad en los casos de Morishima et al fue del 31,8% y la discapacidad, del 27,7%.

El riesgo de encefalitis es mayor en los niños menores de 5 años⁹; el cuadro puede presentarse tan pronto como el primer día de síntomas. El virus invade el epitelio nasal y a través del nervio olfatorio alcanza el cerebro; el virus de la influenza A (H3) es más patogénico e invasivo que el virus de la influenza B.

Se han declarado casos de mielitis transversa después de vacunación antigripal¹⁰, al igual que casos de síndrome de Guillain-Barré (SGB). En los últimos años se ha puesto atención a la posible relación de los virus de la influenza con el SGB; Sivadon-Tardy et al¹¹ publicaron este año un estudio, que se intenta reproducir en otras partes del mundo, en el cual revisaron los casos de 405 pacientes admitidos con diagnóstico de SGB a un centro francés de referencia entre 1996 y 2004; de ellos, 234 no tenían un agente causal identificado. Correlacionaron los casos con las curvas de incidencia mensual de influenza, y concluyeron que 73 pacientes presentaron los síntomas del SGB durante los meses en que sería más probable que estuvieran relacionados con influenza. De ellos, el 13,7% tenía evidencia serológica de *Influenza A* y el 5,5%, de *Influenza B*. Los casos relacionados con influenza parecen tener un mejor pronóstico que los relacionados con *Campylobacter jejuni*, tienen menor riesgo de requerir ventilación mecánica, se preceden de procesos infecciosos respiratorios superiores tipo y el intervalo entre el episodio infeccioso y el inicio del SGB es más largo. En definitiva, durante los periodos de mayor incidencia de gripe, estos virus deben ser considerados como posible etiología de los cuadros de SGB.

El virus de la influenza se asocia a otros problemas neurológicos de mayor riesgo y de peor pronóstico: síndrome de Reye y encefalopatía necrosante aguda.

En general, los neuropediatras y pediatras debemos estar preparados para consultas por una diversidad de manifestaciones neurológicas y neuropsiquiátricas asociadas a la infección por el virus de la influenza A (H1N1).

Bibliografía

1. Vega R, Reyes-Terán G. El virus de la influenza. *Neumología y Cirugía de Tórax*. 2007;66:S12-4.
2. OMS. Situation updates-pandemic (H1N1), 11 de junio del 2009 [citado 6 Ago 2009]. Disponible en: http://www.who.int/csr/don/2009_06_11/en/index.html.
3. Center of Diseases Control, USA Government. Directrices provisionales destinadas a médicos para la identificación y el cuidado de pacientes infectados por el virus de la influenza tipo A (H1N1) de origen porcino [citado 6 Ago 2009]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/espanol/medicos/identificacion-pacientes-infectados.html>.

4. OMS. Situation updates-pandemic (H1N1) 4 de agosto del 2009 [citado 6 Ago 2009]. Disponible en: http://www.who.int/csr/don/2009_08_04/en/index.html.
5. Center of Diseases Control, USA Government. Neurologic complications associated with novel influenza A (H1N1) virus infection in children. *MMWR Morb Mort Wkly Rep*. 2009; 58:773-8.
6. Toovey S. Influenza-associated central nervous system dysfunction: a literature review. *Travel Med Infect Dis*. 2008;6:114-24.
7. Hjalmarsson A, Blomqvist P, Brytting M, Linde A, Sköldenberg B. Encephalitis after Influenza in Sweden 1987-1998: a rare complication of a common infection. *Eur Neurol*. 2009;61:289-94.
8. Morishim T, Togashi T, Yokota S, Okuno Y, Miyazaki C, Tashiro M, et al. Encephalitis and encephalopathy associated with influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis*. 2002;35:512-7.
9. Yakota S. Influenza-associated encephalopathy: pathophysiology and disease mechanisms. *Nippon Rinsho*. 2003;61:1953-8.
10. Trip A. Acute transverse myelitis and Guillain-Barre overlap syndrome following influenza infection. *CNS Spectr*. 2008;13:744-6.
11. Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Porcher R, Sharshar T, Durand MC, Enouf V, et al. Guillain-Barré syndrome and influenza virus infection. *Clin Infect Dis*. 2009;48:48-50.

C. Orellana-Ayala

Neurólogo Pediatra, Unidad de Neurología, Electrofisiología y Desarrollo de Guatemala, Guatemala

Correo electrónico: orellanacontreras@hotmail.com

doi:10.1016/j.nrl.2010.04.009

Migralepsia, una entidad controvertida

Migralepsy; a controversial entity

Sr. Editor:

En 1960, por primera vez se usa el término migralepsia para describir un caso de migraña oftálmica seguida de síntomas típicos de crisis epiléptica¹. Pero no es hasta 2004 cuando se codifica la migralepsia (1.5.5) en la International Classification of Headache Disorders II (ICHD-II)², definida como una crisis epiléptica que ocurre durante o hasta 1 h después de un episodio de aura migrañosa.

Presentamos el caso de una mujer de 15 años con antecedentes familiares (padre y abuela) de migraña con aura. La paciente presentaba, desde los 10 años de edad, episodios paroxísticos de aura visual en forma de flashes de luz y líneas en zigzag en el centro del campo visual que se desplazaban y entrecruzaban lentamente. Tras 20 o 30 min presentaba movimientos clónicos en el hemisferio derecho que, en ocasiones, llegaban a generalizarse y perdía la conciencia, con sacudidas tónico-clónicas en las 4 extremidades. Los episodios se continuaban de una cefalea hemicraneal izquierda intensa con fotosensibilidad y náuseas. En un primer momento fue diagnosticada de migraña con aura y se instauró tratamiento con gabapentina a dosis de 300 mg cada 12 h. Posteriormente, se realizó un electroencefalograma (EEG) de vigilia en el que se objetivó un foco agudo temporal izquierdo; se diagnosticó de epilepsia focal compleja y se instauró tratamiento con levetiracetam 2.000 mg/día. A los 15 años, ingresa en nuestro servicio por un nuevo episodio. La resonancia magnética (RM) cerebral no presenta alteraciones. En el EEG de vigilia persiste una actividad aguda temporal izquierda (fig. 1). La paciente y su familia refieren 1-2 episodios mensuales a pesar de un buen cumplimiento de la medicación. Ante el diagnóstico de migralepsia, se decide sustituir el tratamiento por ácido valproico 600 mg diarios; tras 8 meses de seguimiento se obtiene una total remisión de su clínica, con una leve asimetría en el EEG de vigilia de control.

La teoría comúnmente aceptada respecto al sustrato fisiopatológico del aura migrañosa es el fenómeno de la depresión cortical propagada. Este fenómeno consiste en

una onda de despolarización neuronal y glial que se extiende desde el área visual por todo el polo occipital (aura visual) y, con menos frecuencia, al córtex sensitivo parietal (aura sensitiva) y el área motriz (aura motriz); así, se produce una hipoperfusión/hipometabolismo de la zona³. Esta despolarización cortical es capaz de activar el sistema trigémino-vascular, induciendo la liberación de péptidos vasoactivos (CGRP y VIP) en el área leptomeníngea, con lo que se produce la vasodilatación y la inflamación estéril causantes del dolor migrañoso⁴. El aura migrañosa y la epilepsia comparten un sustrato fisiopatológico común. Por un lado, durante el fenómeno de depresión propagada se activan procesos de despolarización en los que se encuentran implicados aminoácidos excitadores y sus receptores (glutamato y receptores NMDA) que también participan de forma activa en las crisis epilépticas. Por otro lado, el mecanismo bioquímico de la depresión propagada da lugar a un estado de hiperexcitabilidad local que tiene cierta similitud con el aumento del tono excitatorio que interviene en la fisiopatología de la epilepsia⁵. Por lo tanto, en las dos entidades hay un estado de hiperexcitabilidad cerebral que sería más acusado en la epilepsia que en el aura migrañosa e intermedio en la migralepsia.

Hay evidencias de que la migraña *per se* puede representar una crisis epiléptica e incluso en algunos casos puede tratarse de la única manifestación de epilepsia⁶. Por ello, se recomienda realizar un EEG durante y entre las crisis de migraña en pacientes migrañosos seleccionados con episodios prolongados o con mala respuesta al tratamiento⁷.

Nuestra paciente presentaba episodios recurrentes de crisis epilépticas focales en el transcurso de sus auras visuales migrañosas y cumplía los criterios diagnósticos actuales de la ICHD-II para migralepsia (tabla 1). Hay discrepancias respecto a dichos criterios, como se expone en los trabajos de Maggioni et al⁸, quienes presentan varios casos de crisis epilépticas precedidas de migraña sin aura y proponen incluir dentro del término migralepsia las crisis epilépticas desencadenadas por una migraña con o sin aura. Concluyen que ambas entidades tienen un sustrato fisiopatológico común ya que, mediante estudios de RM funcional y magnetoencefalografía, se ha demostrado la presencia de depresión cortical silente en los casos de migraña sin aura⁹. Sances et al¹⁰ aportan un caso e identifican en la literatura