

7. Tasmuth T, Härtel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain*. 2002;6:17–24.
8. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2003;60:1284–9.
9. Forssell H, Tasmuth T, Tenovo O, Hampf G, Kalso E. Venlafaxine in the treatment of atypical facial pain: a randomized controlled trial. *J Orofac Pain*. 2004;18:131–7.
10. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double blind, placebo controlled study. *Pain*. 2004;110:697–706.
11. Yucel A, Ozyalcin S, Koknel Talu G, Kiziltan E, Yucel B, Andersen OK, et al. The effect of venlafaxine on ongoing and experimentally induced pain in neuropathic pain patients: A double blind, placebo controlled study. *Eur J Pain*. 2005;9:407–16.
12. Jia HY, Li QF, Dian-Ping S, An ZM, Yu-Ping L, Ran XW, et al. Effects of venlafaxine and carbamazepine for painful peripheral diabetic neuropathy: A randomized, double-blind and double-dummy, controlled multi-center trial. *Chinese J Evid Based Med*. 2006;6:321–7.
13. Kadıroglu AK, Sit D, Kayabasi H, Tuzcu AK, Tasdemiir N, Yilmaz ME. The effect of venlafaxine HCl on painful peripheral diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2008;22:241–5.
14. Eardley W, Toth C. An open-label, non-randomized comparison of venlafaxine and gabapentin as monotherapy or adjuvant therapy in the management of neuropathic pain in patients with peripheral neuropathy. *J Pain Res*. 2010;3:33–49.
15. Durand JP, Deplanque G, Monthelil V, Gorret JM, Scotte F, Mir O, et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: Results of EFFOX, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol*. 2012;23:200–5.
16. Razzafan N, Baziyar M, Moradian N, Afshari D, Bostani A, Mahmoodi M. Evaluation of the efficacy and safety of pregabalin, venlafaxine, and carbamazepine in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: A randomized, double-blind trial. *Neurosciences (Riyadh)*. 2014;19:192–8.
17. Richards JS, Bombardier CH, Wilson CS, Chiodo AE, Brooks L, Tate DG, et al. Efficacy of venlafaxine XR for the treatment of pain in patients with spinal cord injury and major depression: A randomized, controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96:680–9.
18. Kus T, Aktas G, Alpak G, Kalender ME, Sevinc A, Kul S, et al. Efficacy of venlafaxine for the relief of taxane and oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: A single-center retrospective case-control study. *Support Care Cancer*. 2016;24:2085–91.
19. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005;96:399–409.
20. Holmes A, Christelis N, Arnold C. Depression and chronic pain. *Med J Aust*. 2013;199:517–20.
21. Sansone RA, Sansone LA. Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: A pharmacological comparison. *Innov Clin Neurosci*. 2014;11:37–42.
22. Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, Shaw JL, Thompson L, Nelson DL, et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology*. 2001;25:871–80.
23. Raouf M, Glogowski AJ, Bettinger JJ, Fudin J. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors and the influence of binding affinity (ki) on analgesia. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42:513–7.
24. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain: A Cochrane review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:1372–3.
25. Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, Buggy DJ, Henman MC. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;CD011091.

A. Alcántara Montero*
y A. González Curado

Unidad del Dolor, Hospital Don Benito-Villanueva de la Serena, Don Benito, Badajoz, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: a.alcantara.montero@hotmail.com
(A. Alcántara Montero).

<https://doi.org/10.1016/j.jnrl.2018.07.006>
0213-4853/

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Encefalitis/encefalopatía leve con lesión reversible del esplenio del cuerpo calloso asociada a pielonefritis aguda; a propósito de un caso clínico

Mild encephalopathy/encephalitis with a reversible splenial lesion associated with acute pyelonephritis: A case report

Sr. Editor:

MERS (*mild encephalopathy/encephalitis with a reversible splenial lesion*) es un síndrome clínico-radiológico reversible que asocia señales y síntomas neurológicos con una imagen en resonancia magnética (RM) con restricción de difusión

en el esplenio del cuerpo calloso. Su fisiopatología todavía no se conoce completamente, pero mayoritariamente está asociada a infecciones.

Se presenta el caso clínico de una adolescente de 16 años, de sexo femenino, previamente sana, valorada por posturación y parestesias en el tercio inferior del miembro inferior derecho, de 2 h de evolución.

El día anterior había sido atendida por fiebre y dolor miccional, de 24 h de evolución, siendo tratada con antibioterapia: cefuroxima oral. A la exploración se observaba una paciente orientada, pero postrada y con enlentecimiento psicomotor —escala de coma de Glasgow (ECG) de 14—, pares craneales normales, sin déficits motores o sensitivos en los miembros superiores, pero con monoparesia (grado 4+) e hipoestesia algica/táctil a nivel distal en la extremidad inferior derecha. Los reflejos osteotendinosos estaban presentes y simétricos con reflejo cutáneo-plantar en flexión. Las pruebas cerebelosas eran normales y los signos

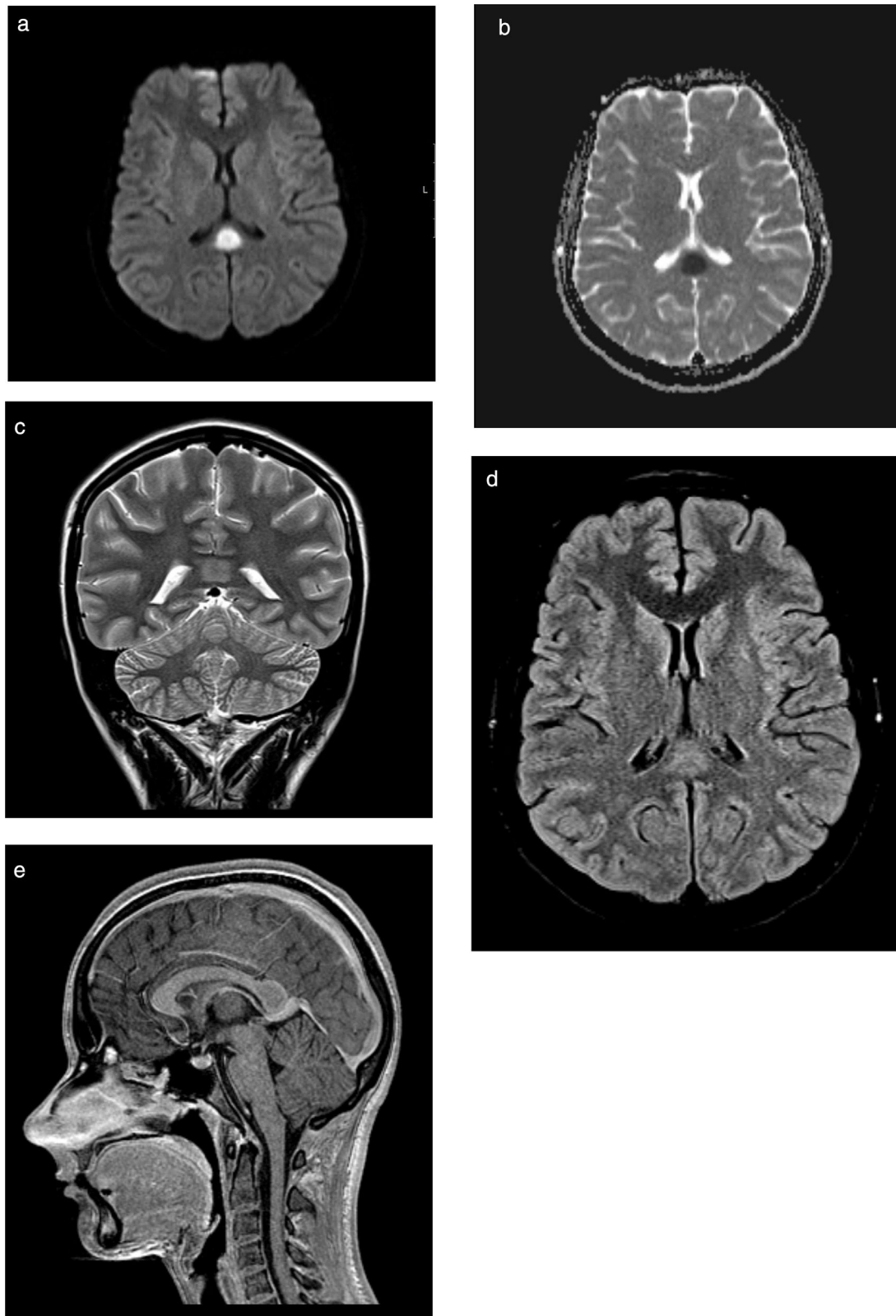


Figura 1 RM. Lesión tumefacta con morfología ovoide centrada en el esplenio del cuerpo caloso, con señales de restricción en la difusión del agua. a) axial: estudio de difusión B1000; b) axial: estudio de difusión, mapa ADC; c) coronal: T2; d) axial: T2 FLAIR; e) sagital: T1 con gadolinio.

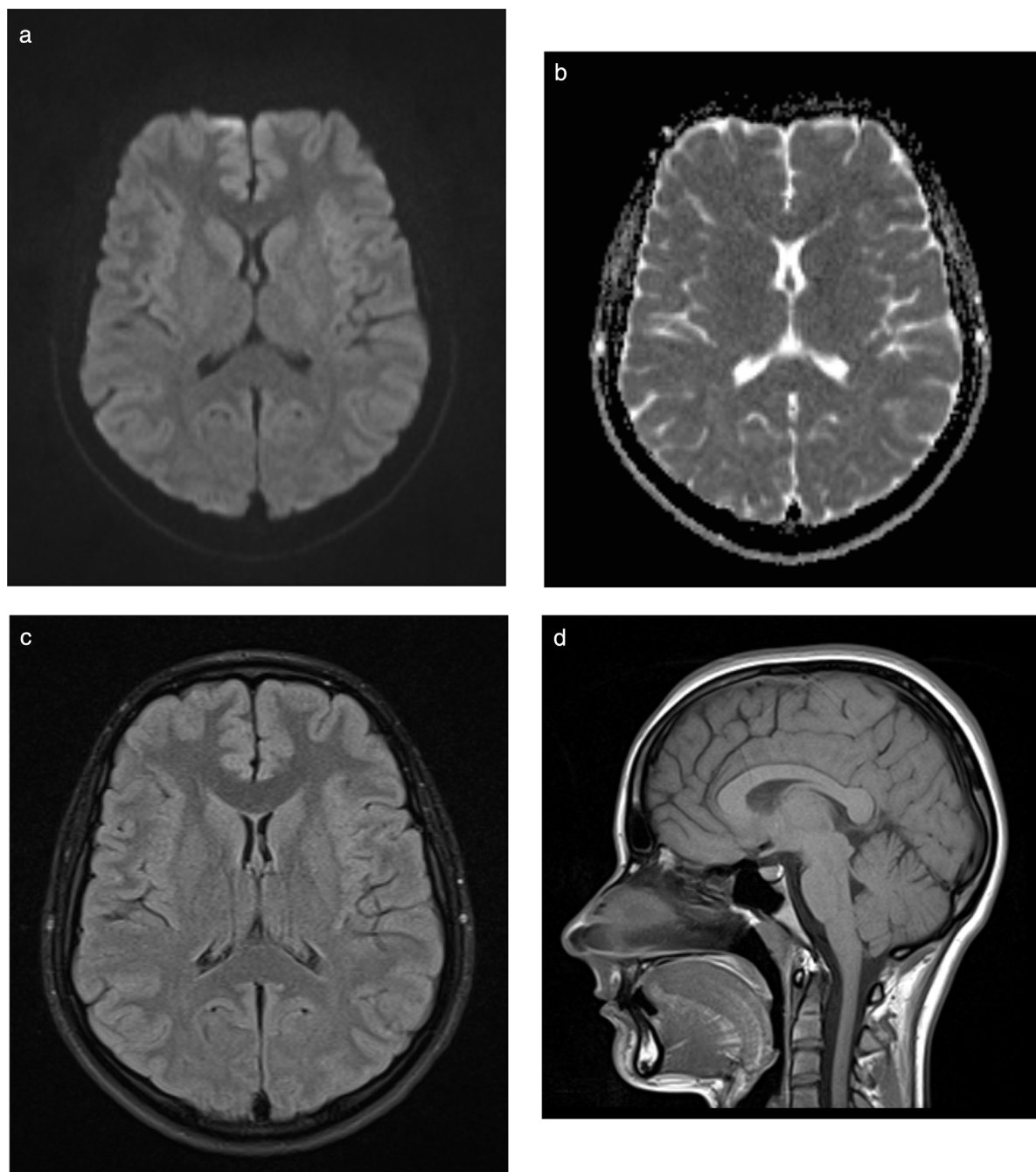


Figura 2 Resolución de la lesión en la RM, sin secuelas. a) axial: estudio de difusión B1000; b) axial: estudio de difusión, mapa ADC; c) axial: T2 FLAIR; d) sagital: T2.

meníngicos, negativos. El estudio analítico reveló leucocitosis ($20.080/\mu\text{l}$) con neutrofilia ($17.630/\mu\text{l}$), bioquímica normal, ionograma normal (sodio 135 mmol/l) y aumento de los parámetros inflamatorios (velocidad de sedimentación globular 40 mm/h ; proteína c reactiva $24,66\text{ mg/dl}$). En el urocultivo se produjo un crecimiento de *E. coli*. Se efectuó una punción lumbar, que presentó un líquido cefalorraquídeo incoloro y transparente, con presión normal, con 6 leucocitos/ μl (17% polimorfonucleares y 83% mononucleares), bioquímica normal, exámenes de cultivos (bacteriológico, micológico y micobacteriológico), biología

molecular para virus (enterovirus, varicela zoster y herpes simplex 1 y 2) y *Mycoplasma* negativos. No se efectuó prueba de *polymerase chain reaction* para detección de *E. coli*. La ecografía renal reveló un riñón izquierdo globuloso, aumentado de tamaño, hiperecogenicidad parenquimatosa, con líquido libre perirrenal: signos sugestivos de pielonefritis. La tomografía computarizada craneoencefálica (TC-CE) no reveló alteraciones apreciables. Se inició un tratamiento empírico con ceftriaxona y aciclovir intravenosos. La RM del neuroeje, realizada el tercer día de ingreso, reveló una lesión tumefacta con morfología ovoide centrada en el

esplenio del cuerpo calloso, con señales de restricción en la difusión del agua (fig. 1a-e). En ese momento se observó la recuperación completa del cuadro neurológico: ECG 15, fuerza y sensibilidad normales.

Nueve semanas después se encuentra asintomática, con examen neurológico normal y con resolución de la lesión en la RM, sin secuelas (fig. 2a-d).

El cuadro neurológico aparece habitualmente en los primeros 7 días del proceso febril, con una presentación variable, desde alteración del estado de conciencia, convulsiones, ceguera, ataxia, temblores, alucinaciones¹, retención urinaria aguda² hasta alteraciones de la sensibilidad³.

La RM habitualmente demuestra una lesión ovoide en el esplenio del cuerpo calloso con restricción en la difusión de agua, aspecto tumefacto e hiperintensidad de la señal en T2. Más recientemente se ha descrito un MERS tipo 2, caracterizado por una extensión de las lesiones a la sustancia blanca adyacente al cuerpo calloso⁴⁻⁶. La mayoría de los casos presentan una resolución de las lesiones en aproximadamente un mes.

Inicialmente este síndrome ha sido asociado mayoritariamente a infecciones víricas (*influenza*, adenovirus, virus de la parotiditis epidémica¹, varicela zoster², rotavirus⁷ y citomegalovirus^{4,8}), pero también bacterianas (*E. coli* O157¹, *Legionella pneumophila*², *Klebsiella pneumoniae*⁹, *Salmonella*⁴, *Streptococcus pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*^{6,10}). Más recientemente se han descrito casos en la literatura de asociaciones con enfermedades autoinmunes (Kawasaki¹¹, lupus eritematoso sistémico¹²), intoxicación por *Amanita phalloides*¹³, fármacos antiepilépticos^{12,14} y trastornos metabólicos (p.ej., déficit de vitamina B₁₂)¹².

Su fisiopatología todavía no está totalmente establecida, pero la hipótesis más aceptada transversalmente apunta al edema intramielínico, probablemente relacionado con una hiponatremia o una infiltración local por citocinas proinflamatorias (o ambas)^{1,15,16}.

El tratamiento para la patología de base es postulado como suficiente, a pesar de haberse intentado un tratamiento con corticoides e inmunoglobulina intravenosa, con un dudoso beneficio^{1,2,4,7,9,17}.

La mayoría de los primeros casos de MERS se han descrito en Asia^{1-3,5,6,7,9-11,16,17}, más concretamente en China y Japón. El caso aquí descrito tiene varias particularidades; en concreto, se trata de uno de los pocos descritos en Europa y está relacionado con una infección urinaria^{9,17} (concretamente por *E. coli* no enterohemorrágica³), además de presentar la ausencia de hiponatremia¹⁵. La forma y la localización de la lesión excluyen otros diagnósticos más frecuentes en la edad pediátrica, como la encefalitis autoinmune aguda diseminada y el síndrome de encefalopatía posterior reversible. Por otro lado, el carácter reversible de la lesión apunta más a un edema intramielínico, en oposición al edema citotóxico, especialmente relacionado con la isquemia.

A pesar de ser poco incidente y estar más frecuentemente asociado a infecciones víricas, el síndrome MERS debería tenerse en cuenta ante la aparición de cuadros neurológicos en pacientes con infecciones bacterianas, especialmente en pielonefritis agudas. El reconocimiento de esta entidad es clave por su buen pronóstico, únicamente con un tratamiento dirigido a la infección de base. A pesar de que el diagnóstico solo pueda confirmarse *a posteriori* (carácter

reversible de la lesión), su presentación en imágenes (radiológica) en esta franja de edad y en este contexto clínico es suficientemente típica como para que esta hipótesis pueda considerarse la más probable.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, del sector comercial o de entidades sin ánimo de lucro.

Bibliografía

1. Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, Oba H, Maeda M, Tsukahara H, et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. *Neurology*. 2004;63:1854–8.
2. Kitami M, Kubo SI, Nakamura S, Shiozawa S, Isohe H, Furukawa Y. Acute urinary retention in a 23-year-old woman with mild encephalopathy with a reversible splenial lesion: A case report. *J Med Case Rep*. 2011;5:1–5, <http://dx.doi.org/10.1186/1752-1947-5-159>.
3. Hibino M, Horiuchi S, Okubo Y, Kakutani T, Ohe M, Kondo T. Transient hemiparesis and hemianesthesia in an atypical case of adult-onset clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion associated with adenovirus infection. *Intern Med*. 2014;53:1183–5, <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.53.1966>.
4. Ka A, Britton P, Troedson C, Webster R, Procopis P, Ging J, et al. Mild encephalopathy with reversible splenial lesion: An important differential of encephalitis. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19:377–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.01.011>.
5. Pan JJ, Zhao Y, Lu C, Hu Y, Yang Y. Mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion: Five cases and a literature review. *Neurol Sci*. 2015;36:2043–51, <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-015-2302-2>.
6. Fang Q, Chen L, Chen Q, Lin Z, Yang F. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion of corpus callosum in Chinese children. *Brain Dev*. 2017;39:321–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2016.10.009>.
7. Fuchigami T, Goto K, Hasegawa M, Saito K, Kida T, Hashimoto K, et al. A 4-year-old girl with clinically mild encephalopathy with a reversible splenial lesion associated with rotavirus infection. *J Infect Chemother*. 2013;19:149–53, <http://dx.doi.org/10.1007/s10156-012-0421-8>.
8. Feraco P, Porretti G, Marchiò G, Bellizzi M, Recla M. Mild Encephalitis/Encephalopathy with Reversible Splenial Lesion (MERS) due to cytomegalovirus: Case report and review of the literature. *Neuropediatrics*. 2018;49:68–71, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1608779>.
9. Okamoto T, Sato Y, Yamazaki T, Hayashi A. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion associated with febrile urinary tract infection. *Eur J Pediatr*. 2014;173:533–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-013-2199-9>.
10. Ueda N, Minami S, Akimoto M. Mycoplasma pneumoniae-associated mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion: Report of two pediatric cases and a comprehensive literature review. *BMC Infect Dis*. 2016;16:1–10, <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1985-1>.
11. Takanashi JI, Shirai K, Sugawara Y, Okamoto Y, Obonai T, Terada H. Kawasaki disease complicated by Mild Encephalopathy with a Reversible Splenial Lesion (MERS). *J Neurol Sci*. 2012;315:167–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2011.11.022>.

12. Li C, Wu X, Qi H, Cheng Y, Zhang B, Zhou H, et al. Reversible splenial lesion syndrome associated with lobar pneumonia. Case report and review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:E4798, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000004798>.
13. Alakbarova N, Eraslan C, Celebisoy N, Karasoy H, Gonul AS. Mild Encephalitis/Encephalopathy with a Reversible Splenial lesion (MERS) development after *Amanita phalloides* intoxication. *Acta Neurol Belg*. 2016;116:211–3, <http://dx.doi.org/10.1007/s13760-015-0525-x>.
14. Yuan J, Yang S, Wang S, Qin W, Yang L, Hu W. Mild Encephalitis/Encephalopathy with Reversible Splenial lesion (MERS) in adults — a case report and literature review. *BMC Neurol*. 2017;17:1–9, <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-017-0875-5>.
15. Takanashi J, Tada H, Maeda M, Suzuki M, Terada H, Barkovich AJ. Encephalopathy with a reversible splenial lesion is associated with hyponatremia. *Brain Dev*. 2018;31:217–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2008.04.002>.
16. Sun D, Chen W, Baralc S, Wang J, Liu Z, Xia Y, et al. Mild encephalopathy/encephalitis with a reversible splenial lesion (MERS): A report of five neonatal cases. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. 2017;37:433–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s11596-017-1753-5>.
17. Saito K, Fuchigami T, Hasegawa M, Kawamura Y, Hashimoto K, Fujita Y, et al. Clinical features of acute bacterial nephritis in children. *Int J Clin Pediatr*. 2013;2:68–73, <http://dx.doi.org/10.4021/ijcp115w>.

J. Miranda^{a,*}, I. Pereira^a, J. Nunes^b
y F. Santos^c

^a *Departamento de Pediatria, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia, Vila Nova de Gaia, Portugal*

^b *Departamento de Radiología, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia, Vila Nova de Gaia, Portugal*

^c *Unidad de Neuropediatria, Departamento de Pediatria, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia, Vila Nova de Gaia, Portugal*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: joacsmiranda@gmail.com
(J. Miranda).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.07.005>
0213-4853/

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Hipersexualidad en relación con safinamida



Hypersexuality associated with safinamide

Sr. Editor:

La hipersexualidad es uno de los trastornos de control de impulsos (TCI) más frecuentes en la enfermedad de Parkinson. Una reciente revisión sistemática de la literatura¹ estima su prevalencia en un 2,7%, alcanzándose hasta el 3,5% en otras series². Es una entidad probablemente infradiagnosticada que alcanza una gran importancia por las posibles repercusiones sociales, económicas y legales.

Exponemos el caso de un varón sin antecedentes de interés que a los 70 años inicia seguimiento en nuestro centro por enfermedad de Parkinson idiopática estadio 2 de Hoehn y Yahr. Específicamente no tiene antecedentes de alcoholismo, depresión, conductas adictivas o TCI. Seis años después está a tratamiento con 600/300 mg/día de levodopa/carbidopa, 75 mg/día de entacapona, 1 mg/día de rasagilina y 8 mg/día de rotigotina. Ante un control insatisfactorio de la clínica y las dificultades para la adherencia a rotigotina se sustituye por pramipexol 2,62 mg/día en liberación prolongada, apareciendo alucinaciones visuales complejas con ansiedad asociada. Se retira gradualmente pramipexol, cediendo el cuadro alucinatorio tras su suspensión. Trece semanas después se objetiva empeoramiento motor y comienzo de clínica de deterioro cognitivo. Se opta por cambiar rasagilina por 50 mg/día de safinamida tras un periodo de lavado de 14 días (y 15 semanas sin pramipexol). Cuatro días después consultan porque, desde la primera dosis del fármaco, el paciente demanda sexo por las mañanas de manera insistente e intrusiva a su mujer, dependiente por una enfermedad de Alzheimer. Se suspende safinamida cediendo este comportamiento de inmediato.

Desde entonces, el paciente no ha vuelto a presentar hipersexualidad ni otro TCI en un periodo de seguimiento de 19 meses.

Nuestro paciente desarrolló un cuadro de hipersexualidad en coincidencia temporal con el inicio de safinamida que cedió tras su suspensión. La familia rechazó volver a reintroducirlo. Aplicando el algoritmo de Naranjo para la evaluación de causalidad de una reacción adversa medicamentosa se obtiene una puntuación total de 5 (reacción probable). Esto traduce que el efecto adverso (inesperado, puesto que no figura en la ficha técnica del producto) guarda una relación temporal razonable con la administración y supresión del mismo y es improbable que se deba a otras causas alternativas (enfermedad concurrente u otros fármacos). El paciente había sufrido alucinaciones en relación con pramipexol y estaba empeorando con deterioro cognitivo, y quizás estos síntomas puedan relacionarse con una mayor vulnerabilidad a efectos adversos del fármaco. El periodo de lavado de 14 días para rasagilina y de 15 semanas para pramipexol hace improbable que estos fármacos pudiesen favorecer la aparición de la hipersexualidad. Algunos autores han sugerido una asociación dosis dependiente entre la levodopa en monoterapia y los TCI, pero ha sido cuestionada debido al limitado tamaño muestral de dichos estudios^{3,4}.

Para dilucidar el papel de los IMAO-B en este efecto adverso realizamos una búsqueda en PubMed, desde 1966 hasta el 25 de febrero de 2018, cruzando los términos «hypersexuality» e «hypersexual disorders» con «selegiline», «rasagiline» y «safinamide» con el operador booleano «AND». Encontramos 3 casos asociados a selegilina^{5,6}, 2 a rasagilina en monoterapia^{7,8} y un único caso de hipersexualidad al iniciar safinamida en un paciente en tratamiento con levodopa/carbidopa y ropinirol que cedió una semana después de la retirada de la misma y sin reaparecer ese efecto adverso durante un periodo de vigilancia de 8 meses⁹. Los IMAO-B reducen el catabolismo de la dopamina y en consecuencia incrementan los niveles de dopamina a nivel