

# Complicaciones neurológicas de la infección por el virus de influenza AH1N1 en México<sup>†</sup>

González-Duarte Alejandra,\* Soto-Cárdenas Karla\*

\* Departamento de Neurología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, Distrito Federal, México.

<sup>†</sup> Este trabajo se realizó con fondos del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología como parte de la convocatoria FOSIS Salud 2010.

Revista Mexicana de Neurociencia

Enero-Febrero, 2013; 14(1): 17-20

## INTRODUCCIÓN

La infección por Influenza A(H1N1) surgió por primera vez a finales de marzo en el 2009 en México y posteriormente en el resto del mundo. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) hasta el momento se ha asociado con 12,000 muertes a nivel mundial.<sup>1</sup> Dentro de las complicaciones extra-respiratorias más frecuentes se encuentran las manifestaciones

neurológicas. Aparentemente, según la literatura, estas complicaciones son más frecuentes con el virus A(H1N1) que con otros virus de influenza estacionales.<sup>2,3</sup> Ciertamente, desde 2009, continuamente aparecen reportes de casos de las complicaciones neurológicas asociadas al virus A(H1N1), especialmente en niños.<sup>2-12</sup> Sin embargo, la frecuencia de estas complicaciones no es bien conocida. Una serie reciente reportó que 18 (5.9%) de 303 pacientes infantiles hospitalizados desarrolla-

## RESUMEN

**Introducción:** La infección por influenza A(H1N1) se ha asociado con algunas complicaciones neurológicas, especialmente en niños, aunque se desconoce la frecuencia o los factores predisponentes de dichas complicaciones. **Objetivo:** Describir las complicaciones y secuelas neurológicas en adultos mexicanos con infección documentada por hisopado nasal y PCR positiva para el virus de influenza A(H1N1). **Métodos:** Se realizó un estudio prospectivo observacional desde enero de 2010 hasta abril del 2012 donde se documentaron todos los signos y síntomas neurológicos que padecieron los pacientes desde el inicio de la infección hasta su egreso hospitalario. **Resultados:** Se analizaron 118 casos con una edad promedio de  $47 \pm 18$  años de edad. Trece (11%) casos tenían antecedente de enfermedad neurológica antes de la infección, y no presentaron descontrol durante la infección. Las manifestación neurológica más común fue cefalea, que ocurrió en 63 (53%). Quince (12%) casos presentaron datos de encefalopatía difusa, caracterizadas por la combinación de cefalea, somnolencia y disautonomía. Tres casos (2.5%) tuvieron secuelas neurológicas, dos casos con temblor y rigidez parkinsoniana y un caso con cambios obvios en la personalidad. **Conclusión:** La infección por influenza A(H1N1) en adultos se asoció a datos de encefalopatía difusa en el 12% de los casos, sin embargo su evolución fue hacia la mejoría y sólo 2.5% tuvo secuelas neurológicas por la infección.

**Palabras clave:** Influenza A(H1N1), encefalopatía, complicaciones, pronóstico.

## Neurological complications of the influenza AH1N1 virus infection in Mexico

### ABSTRACT

**Background:** Influenza A(H1N1) infection has been associated with neurological complications, specially in children, although its frequency or the factors that influence its occurrence are unknown. **Objectives:** To describe the neurologic complications of influenza A(H1N1) infection in a cohort of Mexican adults. **Diagnosis** was achieved through PCR testing for A(H1N1) in a nasal exudate. **Methods:** This is a prospective study performed from January 2010 up to April 2012. All neurological signs and symptoms were documented from the beginning of the disease and through all the hospital stay. **Results:** A total of 118 patients were analyzed with a mean age of  $47 \pm 18$  years. Thirteen cases (11%) had a previous history of neurological disease, but did not show further SNC complications. The most common neurologic manifestation was headache, which occurred in 63(53%) of the cases. Fifteen cases (12%) had diffuse encephalopathy, characterized by headache, sleepiness and dysautonomia. Three cases (2.5%) had neurological sequelae, parkinsonian tremor and muscle rigidity in two and behavioral changes in one. **Conclusion:** The influenza A(H1N1) infection in adults was associated with diffuse encephalopathy in 12% of the cases. Fortunately, its course was benign, as only 2.5% of the cases presented neurological sequelae.

**Key words:** Complications, influenza A(H1N1), encephalopathy, outcome.

ron complicaciones neurológicas,<sup>3</sup> pero no existen estudios similares en adultos.

Entre las complicaciones neurológicas más frecuentes se encuentran casos de encefalitis, encefalopatía aguda necrotizante y meningitis aséptica. En adultos jóvenes se ha reportado herniación transtentorial por edema cerebral secundario a hiponatremia refractaria, somnolencia y alteraciones de la memoria, disautonomía y una lesión transitoria del espleno transitoria. Todas estas lesiones parecen autolimitadas en los adultos, a diferencia de las encefalitis infantiles.

Se desconoce la fisiopatología de las complicaciones neurológicas, aunque se ha propuesto que se encuentre asociada a la gran cantidad de productos inflamatorios y citocinas generadas a nivel sistémico por la infección, lo que ocasiona que exista un aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.<sup>13</sup>

Históricamente, las epidemias de influenza se han asociado a un aumento de casos y una disminución en la edad de aparición de la Enfermedad de Parkinson.<sup>14</sup> El primer reporte apareció en 1961, al revisar 871 casos con enfermedad de Parkinson de inicio juvenil en el Massachusetts General Hospital entre 1945 y 1959. Los autores Poskanzer y Schwab postularon que la causa probable era la exposición común a un agente viral entre 1918 y 1926.<sup>15</sup> Posteriormente Brown y Knox,<sup>16</sup> Kaplan<sup>17</sup> y Leibowitz y Feldman<sup>18</sup> apoyaron esta teoría. Kessler, en 1972, en Baltimore, interrogó a 468 pacientes con enfermedad de Parkinson, de los cuales 14% recordaban haber padecido la enfermedad del sueño, encefalitis letárgica o Influenza Española,<sup>19</sup> en contraste con sólo 5% de 468 controles.

El siguiente es un estudio prospectivo observacional de 24 meses en pacientes adultos por arriba de 18 años de edad con diagnóstico confirmado de influenza A(H1N1) con el objetivo de identificar complicaciones neurológicas.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo observacional de todos los sujetos que acudieron al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición con diagnóstico confirmado por PCR en exudado nasal de influenza tipo A(H1N1) desde enero del 2010 hasta abril del 2012. Se realizó una evaluación clínica inicial y un cuestionario para investigar específicamente datos neurológicos, así como un examen neurológico y revisión subsecuente del expediente. Se consideró como manifestaciones prodrómicas a la cefalea, mialgias y/o debilidad muscular cuando no se encontraron datos de focalización u otras alteraciones neurológicas asociadas. Estas mismas

manifestaciones se consideraron complicaciones neurológicas cuando se asociaron a datos de focalización o alteraciones de las funciones mentales. Se incluyeron todos los datos en una base de datos diseñada específicamente para dicho estudio. Se utilizó el programa estadístico SPSS 16.0 para evaluar los resultados.

## RESULTADOS

En total se incluyeron 165 pacientes consecutivos provenientes del Servicio de Urgencias, Hospitalización y Consulta Externa, así como trabajadores del Instituto que tuvieron una prueba confirmatoria positiva de influenza tipo A(H1N1). Se excluyeron 47 casos por no existir datos suficientes para ser analizados.

De los 118 sujetos analizados, 66 (56%) fueron mujeres y 52 (44%) fueron hombres. La edad promedio fue de  $47.7 \pm 18.2$  años con un rango entre 18-90 años. Nueve (5.5%) pacientes no tenían antecedentes patológicos y se conocían completamente sanos al momento de la prueba y 36 (30%) sujetos tenían algún grado de inmunosupresión. Diez (6.1%) pacientes se conocían con enfermedad respiratoria previa, principalmente asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Otras comorbilidades asociadas se encuentran en la [tabla 1](#).

Trece (11%) de los pacientes tuvieron antecedentes de enfermedad neurológica ([Tabla 2](#)), de ellas, dos se asocian directamente a disfunción de la mecánica respiratoria (*Miastenia gravis*), lo que pudo haber pre-dispuesto a la enfermedad pulmonar. Seis pacientes padecían epilepsia, sin embargo, ninguno presentó descontrol de las crisis convulsivas durante la enfermedad.

La manifestación neurológica más común fue cefalea, que ocurrió en 63 (53%) pacientes. La localización de la cefalea fue holocraneana en 37 (58.7%) casos, fron-

**Tabla 1**  
**Enfermedades asociadas (n = 118)**

Enfermedades asociadas	n (%)
Sin enfermedad previa	9 (7)
Hipertensión arterial sistémica	25 (21)
Enfermedades hematológicas	20 (16)
Enfermedades reumatológicas	20 (16)
Diabetes mellitus tipo 2	19 (16)
Enfermedades neurológicas	15 (12)
Enfermedades respiratorias	14 (11)
Infección por VIH	5 (4)
Neoplasias malignas	5 (4)
Obesidad	5 (4)

**Tabla 2**  
**Enfermedades neurológicas asociadas (n = 13)**

Enfermedad neurológica	n (%)
Enfermedad vascular cerebral	6 (46)
Epilepsia	2 (15)
Miastenia gravis	2 (15)
Polimiositis	1 (7)
Encefalitis viral	1 (7)
Esquizofrenia	1 (7)

**Tabla 3**  
**Principales manifestaciones y complicaciones neurológicas (n = 118)**

	n (%)
<i>Principales manifestaciones neurológicas</i>	
Cefalea	63 (53)
Mialgias	45 (38)
Debilidad muscular	24 (20)
Alteraciones del estado mental	22 (18.6)
Disautonomía	12 (10.1)
<i>Principales fenotipos de las complicaciones neurológicas</i>	
Cefalea y somnolencia	10 (8.5)
Somnolencia y disautonomía	3 (2.5)
Cefalea y disautonomía	1 (0.8)
Cefalea, somnolencia y disautonomía	1 (0.8)

tal en 23 (35.5%), y parieto-temporal en dos (3%). Otras manifestaciones neurológicas se encuentran en la [tabla 3](#). De los 22 casos que presentaron alteraciones en el estado mental al inicio de la enfermedad, la manifestación fue somnolencia en 21 (96%) y desorientación en un (4%) caso. Ocurrieron alteraciones disautonómicas en 12 (10.1%) casos: nueve (75%) casos presentaron inestabilidad autonómica y tres (25%) hipertensión refractaria. El síntoma de cefalea se consideró como complicación neurológica y no como parte del pródrómo cuando se asoció a datos de focalización o a alteraciones formales de las funciones mentales, lo que sugería un cuadro de encefalopatía difusa. Con esta definición, 15 (12.7%) presentaron complicación neurológicas caracterizadas por la combinación de cefalea y somnolencia, debilidad muscular focalizada o disautonomía. Los fenotipos de presentación de las complicaciones neurológicas se encuentran en la [tabla 3](#).

Tres casos (2.5%) tuvieron secuelas neurológicas. Dos casos tuvieron como secuela temblor en reposo del tipo parkinsonismo asociado a rigidez y rueda dentada; una paciente de 24 años con una estancia hospitalaria prolongada de 45 días y con complicaciones neurológicas (cefalea, somnolencia y disautonomía) durante su internamiento y una mujer de 45 años que presentó somnolencia y cefalea cuya estancia sólo duró tres días. El

tercer caso presentó como secuela cambios de personalidad posterior al egreso manifestados por impulsividad, labilidad emocional y alteraciones de la memoria a corto plazo.

El promedio de estancia hospitalaria fue de  $7.5 \pm 15$  días, con un rango entre 0 y 90 días. Doce (10%) casos requirieron de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, principalmente por falla respiratoria: siete de los 12 pacientes con disautonomía y uno de los tres casos con secuelas neurológicas.

## DISCUSIÓN

Las infecciones del tracto respiratorio por el virus de la influenza A o B se han asociado de manera heterogénea a distintos índices de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. La infección por el virus A(H1N1) generalmente es aguda y autolimitada, y se circunscribe al tracto respiratorio superior con manifestaciones que incluyen fiebre, rinorrea, tos y faringitis y en casos graves se puede presentar neumonitis difusa viral, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), falla renal o choque séptico. Entre las complicaciones neurológicas descritas se encuentran la encefalitis y encefalopatía, aunque por fortuna son muy poco frecuentes en la población adulta. No obstante, a partir la epidemia de influenza en 1918, la infección por influenza se conoce como encefalitis letárgica o enfermedad del sueño.

Las complicaciones neurológicas en esta serie se presentaron en 12% de los casos. Las complicaciones neurológicas se caracterizaron por alteraciones transitorias en el estado mental con somnolencia severa en la mayoría de los casos y acompañada de desorientación en uno de ellos, así como disautonomía. Ambos síntomas se asociaron a cefalea y se presentaron en 18 y 10%, respectivamente. Estas manifestaciones son similares a los estados de encefalopatía metabólica difusa. Se han reportado otros casos con manifestaciones similares caracterizadas por alteraciones en la homeostasis del sistema nervioso central, tales como alteraciones hipotalámicas, hiponatremia y edema cerebral.<sup>8,11</sup> Se desconoce el mecanismo exacto de la encefalopatía relacionada a la influenza, aunque se asume que se trata de un estado multifactorial, que ocurre frecuentemente en el contexto de un estado inflamatorio sistémico donde el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y el aumento de las citocinas pro-inflamatorias juegan un papel importante,<sup>13</sup> más que de lesiones cerebrales directas, como lo demuestra la ausencia de alteraciones patológicas directas en el cerebro, aún en pacientes con PCR positivo para influenza en el LCR.<sup>11,20</sup>

La evolución fue buena en todos los casos excepto en tres (2.5%) pacientes que tuvieron secuelas neurológicas; dos casos presentaron temblor de tipo parkinsoniano y un caso padeció de cambios evidentes en la personalidad posterior a la infección. Estos casos padecieron de manifestaciones neurológicas evidentes caracterizadas por cambios en el estado mental, cefalea y disautonomía. Esta asociación puede hacer sospechar que efectivamente existe una relación entre los casos graves con somnolencia y las secuelas neurológicas. No obstante, y aun cuando es llamativo que el parkinsonismo apareció en los casos cuya evolución intrahospitalaria fue tórpida, la asociación continúa siendo poco concluyente y en el mejor de los casos simplemente sospechosa. Por otro lado, será interesante observar si en la siguiente década aparecen casos de enfermedad de Parkinson en generaciones previas al parkinsonismo clásico asociado al avance en la longevidad humana y que ha no cambiado en los últimos 100 años (Moore).

## CONCLUSIÓN

Las complicaciones neurológicas en esta serie de 118 pacientes adultos mexicanos con infección por el virus de influenza A(H1N1) se dieron en 12.7% de los pacientes. Las principales complicaciones fueron cefalea asociada a alteraciones del estado mental y cefalea, seguido de alteraciones puras del estado mental y disautonomías. Sólo tres casos presentaron secuelas asociadas a la infección, dos casos presentaron temblor parkinsoniano y un caso obtuvo cambios en la personalidad.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Este trabajo se realizó con fondos del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología como parte de la convocatoria FOSIS Salud 2010.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores han declarado que no existen potenciales conflictos de interés competentes a este informe científico.

## REFERENCIAS

- Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1708-19.
- Navarro-Marí JM, Mayoral-Cortés JM, Pérez-Ruiz M, et al. Influenza A(H1N1) virus infection in humans: review to 30th October 2009. *Emerg Infect Microbiol Clin* 2010; 28(7): 446-52.
- Ekstrand JJ, Herbener J, Rawlings J et al. Heightened neurologic complications in children with pandemic H1N1 influenza. *Ann Neurol* 2010; 68: 762-6.
- Chen YC, Lo CP, Chang TP. Novel influenza A (H1N1)-associated encephalopathy/encephalitis with severe neurological sequelae and unique image features: a case report. *J Neurol Sci* 2010; 298: 110-11.
- Ng WF, Chiu SC, Lam DS, et al. A 7-year-old boy dying of acute encephalopathy. *Brain Pathol* 2010; 20: 261-4.
- Ozdemir H, Karbuz A, Cifci E, et al. Aseptic meningitis in a child due to 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection. *Turk J Pediatric* 2011; 53(1): 91-3.
- Spalice A, Del Balzo F, Nicita F, et al. Teaching Neuroimages: Acute necrotizing encephalopathy during novel influenza A (H1N1) virus infection. *Neurology* 2011; 77(21): 3121.
- Kahle KT, Walcott BP, Nahed BV, et al. Cerebral edema and a transtentorial brain herniation syndrome associated with pandemic swine influenza A (H1N1) virus infection. *J Clin Neurosci* 2011; 18(9): 1245-8.
- Ito S, Sima S, Ueda A, et al. Transient Splenic Lesion of the Corpus Callosum in H1N1 Influenza virus-Associated Encephalitis/Encephalopathy. *Intern Med* 2011; 50: 915-18.
- Chistensen PS, Pedersen BB, Gulisano H, et al. Cerebral manifestations of influenza A (H1N1)v. *Ugeskr Laeger* 2010; 29(48): 2245-6.
- Buccoliero G, Romanelli C, Loner G, et al. Encephalitis associated to novel influenza A virus infection (H1N1) in two young adults. *Recent Prog Med* 2010; 101(7-8): 307.
- González-Duarte A, Magaña Zamora L, Cantú-Brito C, García Ramos G. Hypothalamic abnormalities and Parkinsonism associated with H1N1 influenza infection. *J Neuroinflammation* 2012; 7: 47.
- Hasegawa S, Matsushige T, Inoue H, et al. Serum and cerebrospinal fluid cytokine profile of patients with 2009 pandemic H1N1 influenza virus-associated encephalopathy. *Cytokine* 2011; 54(2): 167-72.
- Moore G. Influenza and Parkinson's disease. *Public Health Rep* 1977; 92(1): 79-80.
- Poskanzer D, Schwab R. Studies in the epidemiology of Parkinson's disease predicting its disappearance as a major clinical entity by 1980. *Trans Am Neurol Assoc* 1961; 86: 234-5.
- Brown E, Knox E. Epidemiology approach to Parkinson's disease. *Lancet* 1972; 974-6.
- Kaplan S. Age distribution of patients with Parkinson's disease in 1960 and 1970 in 110 hospitals. *Neurology* 1974; 24: 972-5.
- Leibowitz U, Feldman S. Age shift in parkinsonism. *Isr J Med Sci* 1973; 9: 599-602.
- Kessler I. Epidemiologic studies of Parkinson's diseases. A community based survey. *Am J Epidemiol* 1972; 96: 242-53.
- Bal A, Suri V, Mishra B, et al. Pathology and virology findings in cases of fatal influenza A H1N1 virus infection in 2009-2010. *Histopathology* 2012; 60(2): 326-35.



**Correspondencia:** Dra. Alejandra González Duarte.

Departamento de Neurología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Sección XVI, Tlalpan, C.P. 14000, México, D.F.

Correo electrónico: aggonzalezduarte@gmail.com

Artículo recibido: Noviembre 1, 2012.

Artículo aceptado: Diciembre 12, 2012.