

Fabiola Méndez-Sánchez<sup>1</sup>  
Moisés Bolívar-Perálvarez<sup>1</sup>  
Francisco F. Rodríguez<sup>2</sup>  
Juan A. Guisado-Macías<sup>1</sup>

# Manifestaciones psiquiátricas relacionadas con oseltamivir

<sup>1</sup>Servicio de Psiquiatría del Hospital Infanta Cristina  
Badajoz

<sup>2</sup>Unidad de Patología Infecciosa del Hospital Infanta Cristina  
Badajoz

Destacar la afectación en la población del nuevo virus Influenza A/H1N1 y la posibilidad terapéutica con oseltamivir. Caso clínico. Paciente de 62 años, sin antecedentes de interés, que contrajo la Gripe A, sufre un Síndrome confusional, que responde a antipsicóticos y con recuperación completa tras el episodio. Conclusiones. Establecer la posible relación entre los diversos factores que influyen en la aparición de un síndrome confusional en un paciente infectado con la gripe A que recibe tratamiento con Oseltamivir.

**Palabras clave:**  
Gripe A, Síndrome confusional, Oseltamivir

*Actas Esp Psiquiatr* 2012;40(1):46-8

## Oseltamivir- related psychiatric manifestations

The involvement of the new Influenza A/H1N1 virus and the treatment potential with Oseltamivir in the population is stressed. Clinical case. A 62-year old patient, with no history of interest, who contracted Influenza A, suffered a confusional syndrome that responded to antipsychotics, with complete recovery after the episode. Conclusions. To establish the possible relationship between the various factors that affect the onset of a confusional syndrome in a patient infected with Influenza A treated with Oseltamivir.

**Key words:**  
Influenza A, Confusional syndrome, Oseltamivir

## INTRODUCCIÓN

La cepa H1N1 humana es un subtipo de Influenzavirus A del virus de la gripe, perteneciente a la familia de los Orthomyxoviridae. El H1N1 ha mutado en diversos subtipos, como la gripe porcina, mejor denominada como "Gripe humana", puesto que por el momento no ha sido aislado en los animales. Precisamente, la importancia de este virus es en la medida que afecta al ser humano, produciendo cuadros clínicos similares al Influenza estacional, pero en otras ocasiones, neumonías severas o incluso resultados de muerte, como viene sucediendo desde mediados de marzo de 2009, detectándose 184 casos mortales en Europa y América por la pandemia de dicho virus, sospecha de otras 100 muertes en México aún no confirmadas<sup>1</sup>. La situación registrada por la OMS hasta el 14 de junio es de 29.669 casos confirmados de gripe provocada por la nueva cepa del virus H1N1 y cientos de casos mortales en total a nivel mundial. El oseltamivir (Tamiflú®) es un inhibidor de la neuroaminidasa, utilizado en el tratamiento y profilaxis de los pacientes con sospecha de infección por el virus Influenza A y B con síntomas típicos de gripe a dosis de 75mg/dos veces al día, puede producir un amplio espectro de efectos adversos, entre los cuales destacan los neuropsiquiátricos<sup>2-4</sup>. Presentamos el caso de una paciente infectada con el nuevo virus Influenza A/H1N1 tratada con Oseltamivir, la cual varios días tras la hospitalización desarrolló un delirium o síndrome confusional, el segundo síndrome psiquiátrico más prevalente en el ámbito hospitalario (10-30%) después de los trastornos depresivos, requiriendo para su mejoría dosis altas de antipsicóticos<sup>5</sup>.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 62 años ingresada en el Hospital Infanta Cristina de Badajoz por estar infectada por el nuevo virus Influenza A/H1N1.

Como antecedentes personales, ex-fumadora de 10 cigarrillos/día hasta hace unos años y diagnosticada de EPOC. No refiere antecedentes familiares de interés.

Correspondencia:  
Dra. Méndez  
Avenida Ricardo Parapeto N° 80 1° E Badajoz CP: 06008.  
Correo electrónico: fmendezsanchez@yahoo.es

La paciente trabaja como médico de Atención Primaria y contrajo la infección en una visita domiciliaria, comenzando tres días después con fiebre (38°C), tos seca, rinorrea y artromialgias. En la exploración física habría que destacar la presencia de una orofaringe ligeramente eritematosa, e hipofonosis bilateral con sibilancias en ambos campos inferiores, en la auscultación pulmonar. El electrocardiograma mostraba un ritmo sinusal con ondas p prominentes en derivaciones II, III y avF. La radiografía de tórax al ingreso presentaba un ligero aumento de la trama bronco-vascular sin infiltrados.

Se inicia tratamiento con oseltamivir oral, apareciendo una buena respuesta inicial (desaparición de la fiebre y dolores musculares), hasta cinco días después, así como tratamiento broncodilatador asociado (bromuro de ipratropio cada 6h, terbutalina y budesonida cada 12h). Se solicitaron pruebas complementarias para la confirmación de la infección por el nuevo virus Influenza A/H1N1:

- Laboratorio: hemoglobina 14,6 g/dl, leucocitos 4300/mm<sup>3</sup>, plaquetas 141000/mm<sup>3</sup>.
- Coagulación: actividad de protrombina, TTPA y fibrinógeno normales.
- PCR: 9,4 mg/l.
- TSH normal.
- Gasometría arterial basal: pH 7,48/pCO<sub>2</sub> 32/pO<sub>2</sub> 61/HCO<sub>3</sub> 24/ SatO<sub>2</sub> 92,4%.
- Estudio de nuevo virus Influenza A/H1N1 positivo en frotis nasal y sanguíneo.
- Serología para *C. Burnetii*, *M. pneumoniae* y *C. pneumophila* negativas.
- Proteinograma normal, así como IgA, IgG e IgM.
- Subpoblaciones linfocitarias: CD4 427/40%; CD8 134/13%.
- Radiografía de tórax (realizada tras cuatro días de hospitalización): no se detectan infiltrados pulmonares ni otras imágenes importantes.

Tras estar ingresada tres días, en régimen de aislamiento, comienza a presentar un cuadro de desorientación e inquietud, que desembocó en un cuadro de agitación psicomotriz, con desorganización conductual, problemas de reconocimiento, lenguaje verborreico, incoherente y de contenido delirante; siendo fluctuante y con empeoramiento al atardecer, de forma que se procede a la sujeción mecánica de la paciente y administración de una pauta de 1 ampolla intramuscular de levomepromazina y diazepam de 10mg, la cual hubo que repetir por falta de respuesta a la primera. Dada la situación de la paciente se decide establecer dosis pautada de risperidona de 4mg y tiapride 400mg, repartidas en dos tomas. En días posteriores, se realizan pruebas de imagen: resonancia magnética (RM), en la que se evidenció una discreta atrofia cortico-subcortical con pequeñas imágenes hiperintensas en sustancia blanca periventricular de ambos hemisferios en relación con lesiones isquémico-

degenerativas crónicas; y, tomografía computerizada por emisión de fotones únicos (SPECT), en la que se objetiva una hipoperfusión frontal izquierda y discreta heterogeneidad de la perfusión global.

Durante los diez de estancia hospitalaria desaparecen las alteraciones conductuales y del pensamiento, con un curso adecuado así como adaptación al entorno hospitalario y relacional, sólo a destacar cierta hipotimia, reactiva al cuadro sufrido. Se permite un pase domiciliario para asegurar adecuación a su medio habitual, con excelente respuesta, de forma que recibe el alta hospitalaria con risperidona 2mg/24h, sertralina 50mg/24h y diazepam 5mg/24h.

## DISCUSIÓN

Las manifestaciones clínicas del virus influenza A/H1N1 son similares a cualquier infección respiratoria (fiebre, tos, mialgias, odinofagia, cefaleas, etc.), en algunos casos puede llegar a producir desorientación, confusión e irritabilidad<sup>2</sup>. En Reino Unido en 2006 realizaron un estudio de incidencia de efectos neuropsiquiátricos en pacientes infectados por el virus con respecto a la población general perteneciente a la base de datos *General Practice Research Database*, en un 75% de los pacientes infectados se obtuvo un riesgo incrementado de aproximadamente el doble, con respecto a la población general, sobre todo de alucinaciones, crisis de pánico, disminución del nivel de conciencia y distorsiones cognitivas.

La importancia de los efectos neuropsiquiátricos producidos por Oseltamivir se remontan al período 2004-2005 donde hubo un aumento de la incidencia de dichos efectos en población pediátrica, sobre todo en Japón, donde los padecían un 60% de los pacientes que estaban en tratamiento con antivirales, con respecto a un 30% en los EEUU y menos de 1% en Francia y Reino Unido<sup>2</sup>. La FDA realiza una revisión y descubre un total de 129 casos (incluyendo 3 muertes por dichos efectos neuropsiquiátricos) en el período 2005-2006, comparado con 126 casos desde la salida del Oseltamivir al mercado, en 1999 hasta 2005. Se desconocían las causas de estos resultados, puesto que no hubo un aumento de la incidencia del virus, ni cambios en sus características y modificaciones en la fabricación, dosificación ni administración del Oseltamivir. En 2007 apareció un *warning* sobre comportamiento suicida en el grupo de población con edades comprendidas entre los 10-19 años<sup>2,4,5</sup>.

Las manifestaciones psiquiátricas más frecuentes son: alteraciones comportamentales, distorsiones perceptuales y síndrome confusional; también, se han descrito casos de ideación suicida, sobre todo en adultos jóvenes<sup>2-4</sup>.

En el delirium existen unos factores facilitadores para su aparición (pluripatología, deterioro cognoscitivo previo, déficits o excesos sensoriales, aislamiento, inmovilización

prolongada, etc.), siendo los de mayor riesgo (precipitantes) los pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores, pacientes oncológicos y terminales, polimedcados y pacientes con alteraciones hidroelectrolíticas<sup>5</sup>. Por otra parte, existen una serie de factores predisponentes, definidos por Lipowski, como edad avanzada y vulnerabilidad de los niños, por el grado de maduración neurobiológica, así como personal; y, la presencia de cualquier tipo de alteración o lesión en el sistema nervioso central (accidente cerebrovascular, traumatismo craneal, enfermedad de Parkinson o toxicomanías). Los estudios de neuroimagen, en algunos casos, muestran alteraciones como atrofia o accidentes cerebrovasculares a nivel tanto córtico como subcortical (sobre todo corteza frontal y ganglios basales), pero la existencia de delirium sin lesión es más común. Con respecto a las pruebas funcionales, sucede algo similar en algunos casos, existe una disminución del flujo sanguíneo de predominio frontal y parietal, existiendo, sin embargo, dificultades en la detección de cambios globales de flujo por baja sensibilidad del SPECT<sup>6</sup>.

Teniendo en cuenta que tanto el virus como el Oseltamivir por separado producen manifestaciones neuropsiquiátricas<sup>2,7</sup>, cuando ambos confluyen podríamos pensar en un aumento del riesgo en padecerlas, como sucede en la nota clínica presentada. En ésta, además contribuyen otros factores, como la hospitalización, el aislamiento, condicionantes orgánicos (EPOC), el retraso en el inicio de la acción del oseltamivir y el tratamiento concomitante con broncodilatadores<sup>5,8</sup>. En la literatura se informa de casos de comportamiento delirante transitorio, 2-3 días después del inicio de la infección y del tratamiento con Oseltamivir, que tratando con antipsicóticos mejoran y no sufren secuelas neuropsiquiátricas<sup>2</sup>; sin embargo, en nuestro caso destacamos una prolongada estancia hospitalaria, por síntomas paranoides persistentes una vez resuel-

ta la infección<sup>7</sup>, que mejoraron finalmente con tratamiento antipsicótico sin presentar residualidad.

El objetivo de la publicación es presentar la probable relación entre la aparición del delirium y múltiples factores, que ejercen un efecto sinérgico entre los mismos, como son la infección del virus, el tratamiento con oseltamivir, hospitalización, aislamiento y alteraciones en las pruebas de imagen, en una paciente con un buen funcionamiento premórbido y sin antecedentes de interés, que recuperó su nivel basal.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Alerta y respuesta ante epidemia y pandemia. Gripe A/H1N1.
2. Toovey S. Assessment of Neuropsychiatric Adverse Events in Influenza Patients Treated with Oseltamivir. *Drug Safety*. 2008;31(12):1097-114.
3. Okumura A, Kubota T, Kato T. Oseltamivir and Delirious Behavior in Children With Influenza. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2006;25(6):572.
4. Oseltamivir: neuropsychiatric disorders. *Revision Prescrire*. June 2007;27(284):435.
5. Matías González T, Joan de Pablo R, Valdés M. The clinical confusion about delirium. *Revista médica de Chile*. 2003;131:1051-60.
6. Alsop DC, Fearing MA, Johnson K, Sperling R, Fong TG, Inouye SK. The Role of Neuroimaging in Elucidating Delirium Pathophysiology. *The Journals of Gerontology*. 2006;61A(12):1287-93.
7. Kruker AT, Krause M. Oseltamivir - induced delirium. *Therapeutis Umschau*. *Revue thérapeutique*. 2010 Dec;67(12):613-5.
8. Jefferson TO, Demichell V, Pietranonj DI, Jones M, Rivetti D. Inhibidores de neuroaminidasa para la prevención y el tratamiento de la Influenza en adultos sanos. *Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4.