

Amnesia anterógrada posvacunal por fiebre amarilla: reporte de caso

Andrés Dulcey Cepeda¹

Resumen

Introducción: La encefalitis viral posvacunal es un cuadro poco frecuente y con escaso estudios acerca de sus efectos. Objetivo: Presentar el caso de una paciente de 59 años de edad que desarrolló un cuadro de encefalitis viral posterior al uso de una vacuna con virus vivos atenuados para fiebre amarilla. Diseño: Reporte de caso. Resultados: La encefalitis mencionada provocó un daño hipocampal bilateral, con un subsiguiente deterioro de la memoria declarativa anterógrada. Se presentan y discuten las imágenes y evaluaciones neuropsicológicas del caso. Se comparan las imágenes, la clínica y las evaluaciones neuropsicológicas de este caso con otros caso semejantes reportados en la literatura médica mundial. Se realiza una correlación anatomo-clínica. Conclusión: Las estructuras mediales de los lóbulos temporales son la base anatómica de la memoria declarativa; su lesión provoca un deterioro grave de la memoria, generalmente con características poco o nada reversibles.

Palabras clave: fiebre amarilla, hipocampo, memoria, amnesia, encefalitis viral.

Title: Anterograde Post Vaccinal Amnesia by Yellow Fever: A Case Report

Abstract

Introduction: Viral encephalitis by yellow fever vaccine is a rare disease and little is known about its effects. Objective: To present a case of a 59 year-old woman with viral encephalitis after being vaccinated with attenued viruses for yellow fever. Design: Case report. Results: The viral encephalitis caused bilateral hippocampal lesions, with an irreversible and pervasive affection of anterograde declarative memory. This paper discusses the images and neuropsychological evaluations of the patient. This work compares the clinical presentation, diagnostic images and neuropsychological evaluations of this case versus other similar cases reported on medical literature and presents an anatomo-clinical correlation. Conclusion: The medial temporal lobe is the anatomical seat of declarative recent memory, and the damage of these areas cause a profound, and frequently irreversible, damage of this type of memory.

Key words: Yellow fever, hippocampus, memory, amnesia, viral encephalitis.

Médico psiquiatra. Docente de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

Introducción

Con los trabajos clásicos de Milner y Scoville (hace 50 años) pudo determinarse cómo las estructuras mediales y basales de los lóbulos temporales cumplen un papel fundamental en la adquisición de la memoria a corto plazo. Milner y Scoville evaluaron un grupo de pacientes que habían sufrido ablación unilateral o bilateral de sus hipocampos, perdiendo a partir de ese momento la capacidad de almacenar información reciente para siempre.

Estudios posteriores, en los que se analizaron pacientes que habían perdido sus hipocampos debido a otras etiologías, encontraron exactamente los mismos resultados. En ellos pudo objetivarse también que existen dos tipos de memoria: explicita e implícita. La explicita se obtiene mediante un esfuerzo consciente por aprender; la implícita es producto más de un esfuerzo empírico y no consciente de aprendizaje (montar en bicicleta es un ejemplo de este tipo de memoria).

Este trabajo presenta el caso de una paciente que sufre una lesión bilateral de sus hipocampos; se discuten los hallazgos clínicos, neuropsicológicos e imagenológicos.

Presentación del caso

El caso tratado en este artículo corresponde al de una mujer, de 59 años de edad, a quien llamaremos AD, soltera, administradora de un negocio familiar, con bachillerato completo, absolutamente independiente, tanto en lo económico como en lo afectivo, con una vida productiva y "normal", sin antecedentes psicopatológicos previos, con gastritis crónica atrófica como único antecedente médico positivo, a quien se le aplicó una dosis subcutánea de la vacuna para la fiebre amarilla (Stamaril-Pasteur, con virus vivos atenuados) en la tarde del 11 de abril de 2005. Se mando aplicar la vacuna para obtener la visa de turista para visitar un país vecino. Ese mismo lote de vacuna fue empleado en varias personas más, antes de aplicarle la vacuna a la paciente y después de este procedimiento.

La noche del 11 de abril de 2005, la paciente AD reporta fiebre alta, no cuantificada, osteomialgias, cefalea occipital intensa y malestar general. Tal situación fue interpretada por la paciente y su familia como una reacción posvacunal un poco más intensa de lo usual. Por esa razón, para tratarla, recurre a remedios caseros y a la toma de acetaminofén de 500 mg, vía oral.

El 12 de abril de 2005, la paciente deja de asistir a su negocio por primera vez en años. El malestar general, la fiebre y la cefalea la mantienen postrada en la cama toda la mañana. La tarde del 12 de abril se describe un episodio de "vómito negro", en palabras de los informantes. Según uno de los familiares, la paciente, en la tarde del 12 de abril, "ya decía majaderías". La expresión

"decir majaderías" traduce hacer comentarios irrelevantes, encontrarse distraído, "como elevado" y expresar las ideas de modo poco coherente.

La noche del 12 de abril, la paciente presenta un episodio convulsivo generalizado, a partir del cual pierde la conciencia durante 5 minutos. Después de este evento, todos los familiares describen a la paciente como francamente confusa. Entre el 12 y el 16 de abril, la paciente se maneja en la ciudad de Popayán, en instituciones de segundo nivel de complejidad. La descripción del examen físico revela: fiebre de 39 grados centígrados (continua y ligera), ictericia en la piel y las mucosas, taquipnea y taquicardia.

El examen neurológico descarta una afectación de los pares craneales. No hay signos de focalización neurológica, no se presentan reflejos patológicos y no hay signos meníngeos. Su estado de conciencia fluctúa entre la somnolencia v el estupor. Su atención presenta grados variables de hipoprosexia, bradipsiquia y desorientación global, evidenciable en los momentos en que la paciente responde fragmentariamente al interrogatorio.

El cuadro de delírium franco en que se encuentra la paciente empeora rápidamente; cada vez se profundiza más su estado de conciencia. El 15 de abril se reportan alucinaciones visuales cambiantes y la aparición de incapacidad para reconocer a sus familiares. La fiebre continúa, pero sin signos meníngeos o focalizaciones.

Además del delírium, se reportan dos episodios de vómito, descrito como "en cuncho de café", y una impresión subjetiva de un empeoramiento de la ictericia, a ojos de los examinadores. En Popayán se le practican diversos exámenes paraclínicos, además de una tomografia computada (TC) cerebral simple, que reportaba edema cerebral. Los resultados de los restantes exámenes aparecen resumidos en la Tabla 1. Es de anotar que no se le practicó punción lumbar.

Ante el empeoramiento de su cuadro, se remite esta paciente a una institución de tercer nivel de complejidad, en Cali, con diagnóstico de encefalitis viral posvacunal.

| Hemograma | 4.880 leucocitos: 73% neutrófilos, 27% linfocitos | |
|-------------------------------|---|--|
| Pruebas hepáticas | Normales | |
| Sodio, potasio, cloro séricos | Normales | |
| Creatinina sérica | Normal | |
| Glucemias pre y posprandiales | Normales | |
| Ecografía de vías biliares | Normal | |
| Endoscopia digestiva alta | Gastritis crónica atrófica, <i>Helico-bacter pilori</i> (+) | |

Tabla 1. Exámenes paraclínicos iniciales

5e 3 | Se 3 | TIR/M | St. 10 |

Figura 1. Resultados de la resonancia magnética nuclear, tomada el 17 de abril

De entrada, en Cali le practican un estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR), extraído por punción lumbar (su resultado se anota en la Tabla 2), y una resonancia magnética nuclear. La paciente ingresa a una unidad de cuidado intensivo (UCI).

En la Figura 1 se observa un extenso infiltrado inflamatorio, que afecta la base de ambos hemisferios cerebrales, con especial predilección por las porciones basales y mediales de ambos lóbulos temporales, particularmente hipocampos y complejos nucleares amigdalinos.

La Figura 2, correspondiente a otro corte de la misma resonancia, muestra además una mayor afectación de las porciones basal y medial del lóbulo temporal derecho.

Con los resultados anteriores, la paciente se maneja con diagnóstico de encefalitis viral, con aciclovir como medicamento principal. Estuvo hospitalizada, entre la UCI y la sala general, seis semanas. Al cabo de ese tiempo AD egresó del hospital lúcida, alerta y caminando. El examen neurológico de egreso es descrito como normal, con la

Tabla 2. Análisis del LCR tomado el 17 de abril de 2005

| Aspecto | Incoloro | |
|--|-------------------------------------|--|
| Recuento de células | 253 por milímetro, todas linfocitos | |
| Glucorraquia | 60 con glucemia de 104 | |
| Proteinorraquia | 275 | |
| Deshidrogenasa láctica (DHL) | 59 | |
| Cultivos negativos a las 24 y 48 de incubación | | |
| Gram. Ziel Nielssen, tinta china | Negativos | |

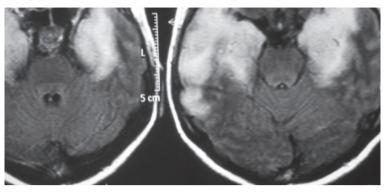


Figura 2. Resultados de la resonancia magnética nuclear: otro corte

excepción de una vejiga neurogénica, situación clínica que resuelve espontáneamente al cabo de dos meses. No existen registros acerca del examen mental de la paciente al momento del egreso. Su diagnóstico final es encefalitis viral.

Durante su permanencia en Cali se le practicaron diversos estudios paraclínicos complementarios, cuyos resultados resumidos se anotan en la Tabla 3.

La paciente, cuya familia la cree curada, retorna a su casa a principios de junio de 2005. En ese momento notan un profundo cambio conductual: "Dejó de ser la de antes". Ese cambio de comportamiento estaba dado por amnesia, situación que la incapacitaba completamente para trabajar en el negocio de toda su vida. Esto estaba asociado con desorientación en el tiempo, conductas perseverativas y un estado anímico caracterizado por placidez y perplejidad alternantes con raptos de angustia extremos de muy corta duración.

En numerosas ocasiones, la paciente llamaba telefónicamente

Tabla 3. Resumen de paraclínicos complementarios

| Elisa para VIH (27 de abril) | Negativo | |
|---|---|--|
| Dos electroencefalogramas (25 de abril y 30 de mayo) | Normales | |
| Creatinina sérica, glucemia, enzimas hepáticas (múltiples mediciones) | Normales | |
| Electrolitos séricos, uroanálisis (tres mediciones) | Normales | |
| Seis hemocultivos | Negativos | |
| Hemogramas (20 ocasiones) | Conteos leucocitarios siempre alrededor de 4.600, con un 60% de neutrófilos, hemoglobina y hematocrito normales | |

a su casa, expresando, muy confundida, encontrarse en el centro de Popayán, "sin tener ni idea de cómo había llegado allí, ni qué estaba haciendo".

Adicionalmente, los informantes perciben abandono de muchas actividades placenteras para ella: "Ya no puede ver telenovelas, porque se le olvida el capítulo anterior y lo que acabó de ver. Tampoco puede leer un libro, ni conversar, porque toca repetirle siempre lo que ya se le dijo". Reportan dificultad moderada para dar nombre a las cosas, por lo

cual se requiere permanentemente el uso de expresiones genéricas para designar objetos de uso cotidiano (por ejemplo: "páseme esa cosita"). Hay una completa amnesia respecto a la vacunación y la hospitalización posterior.

La familia de la paciente enfatiza en que la capacidad para realizar cálculos matemáticos estaba conservada y no se describen afectaciones práxicas. La capacidad para recordar eventos de su vida vividos antes de la encefalitis estaba aparentemente indemne. Los proble-

Tabla 4. Evaluaciones neuropsicológicas

| Evaluaciones | Junio 2005 | Octubre 2006 |
|--|------------|-----------------|
| Minimental test de Folstein | 15 puntos | 19 puntos |
| Figura compleja de Rey a la copia | 34/36 | 34/36 |
| Figura compleja de Rey evocación minuto 1 | 3 puntos | 3 puntos |
| Figura compleja de Rey, evocación minuto 5 | 0 puntos | 0 puntos |
| Escala de quejas subjetivas de memoria (paciente) | | 12 puntos |
| Escala de quejas subjetivas memoria (cuidador) | | 33 puntos |
| Praxias construccionales a la copia | 9/11 | 10/11 |
| Evocación de las figuras realizadas en la prueba anterior | 0 | 0 |
| Escala ADAS de memoria (recuerdo de palabras), índice de errores final | | 8/10 |
| Escala ADAS de memoria (reconocimiento de palabras), errores | | 12/12 |
| Test de Boston | Normal | Normal |
| Test de ejecución visual continua (supresión de la A) | Normal | Normal |

mas mnésicos llegaron, en un lapso menor a dos semanas, a convertir a una mujer, otrora funcional y plenamente independiente, en "alguien que necesita que la cuiden a toda hora, como una bebé de 59 años", dicen, con tristeza y asombro, sus familiares.

Los síntomas psicóticos (alucinaciones visuales) desaparecieron. De hecho, se presentaron únicamente durante el síndrome mental orgánico tipo delírium vivido por la paciente en los estadios iniciales de la enfermedad. Entre junio de 2005 y octubre de 2006, la paciente fue estudiada dos veces con pruebas neuropsicológicas, realizadas por profesionales diferentes. En la Tabla 4 resumimos sus resultados.

Con lo anterior, puede concluirse de manera inicial que existe una afectación cognitiva lo suficientemente incapacitante como para llevar a un puntaje tan bajo en la escala del minimental, pero que este déficit cognitivo se circunscribe a la memoria; respeta las praxias y el lenguaje. En la escala de quejas subjetivas de memoria -cuyo punto de corte fue determinado por la Clínica de Memoria del Hospital San Ignacio de Bogotá en 19 puntos- es llamativo ver cómo para sus cuidadores esta paciente presenta un serio problema mnésico, pero que de este déficit la paciente no es consciente. Ella cree tener una memoria normal: presenta agnosia para su amnesia. En la Figura 3 la paciente copia el modelo y obtiene

un puntaje cercano a la perfección, a juicio de la neuropsicóloga (34 puntos sobre 36).

Comparemos esta ejecución con la evocación realizada un minuto después, en la cual la paciente recuerda que lo último que dibujó fueron "unas rayas diagonales dentro de una caja" y procedió a ejecutar el dibujo mostrado en la Figura 4. Cinco minutos después la paciente aseguraba: "Yo no he hecho esos dibujitos nunca en mi vida".

Los informes de neuropsicología concluyen que "Se observa una incapacidad para el aprendizaje de nueva información, tanto verbal como no verbal. Se codifica, pero no se almacena, y esto hace imposible su recuperación. Presenta amnesia anterógrada total con leve amnesia retrógrada. No existe conciencia del déficit mnésico y tampoco es-

Figura 3. Ejecución de la figura de Rey

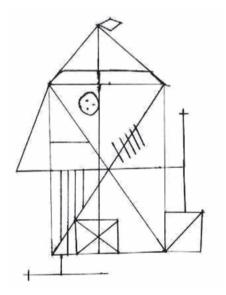
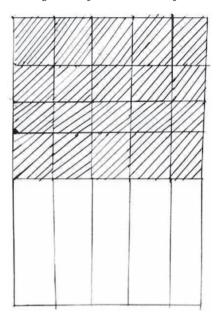


Figura 4. Ejecución del dibujo



trategias compensatorias para este problema".

En la actualidad (diciembre de 2007) la memoria de la paciente sigue tan afectada como en abril de 2005: AD no recuerda nada de lo que terminó de realizar, perdió la capacidad de trabajar, de seguir una conversación, de leer un libro. de enterarse de los sucesos cotidianos; vive en un estado de presente eterno. Su afecto continúa tan plácido como al principio, con arrebatos de angustia de muy corta duración, semejantes a un rayo que cae en una tarde de verano. Tales episodios ceden espontáneamente, de forma tan abrupta como comienzan, y cada vez son menos comunes.

Como sucede siempre, para la paciente su médico es un absoluto desconocido, a pesar que desde agosto del 2005 nos hemos visto en no menos de 20 ocasiones. El déficit mnésico tiene un comienzo cronológico casi exacto: ella recuerda bien todo lo acontecido con su vida hasta días antes de la vacuna recibida.

Discusión

En 1952, un paciente que ingresó desde entonces a la literatura médica con el nombre de HM sufrió, junto con otros, las consecuencias de una cirugía "absolutamente experimental", consistente en la ablación bilateral de sus hipocampos. HM era epiléptico y él, junto con siete pacientes más, cuyas patologías eran esquizofrenia de varios subtipos y modalidades graves de trastorno afectivo bipolar, fueron objeto de ese procedimiento quirúrgico.

A partir del momento de la cirugía, la memoria reciente de HM desapareció. Aunque su cociente intelectual permaneció alto, sólo pudo aprender tres cosas nuevas: "el asesinato de un tal Kennedy", la muerte de su madre y montar en bicicleta.

Posteriormente al de HM, se han descrito nuevos casos de afectación de las estructuras mediales de los lóbulos temporales. Uno nuevo, bastante famoso, es el caso EP, descrito por Squire, un paciente que sufrió en 1992 una encefalitis viral y presentó un profundo e incapacitante déficit mnésico al resolverse el cuadro.

Un estudio sumamente interesante, publicado en el 2000 por Stefanacci, Buffalo, Schmolk y Squire,

compara ambos casos: el de EP y el de HM, tanto con imágenes de resonancia magnética nuclear como con evaluación neuropsicológica. Estas imágenes parecen calcadas entre sí v se superponen perfectamente con las imágenes de AD.

A partir del trabajo pionero de Brenda Milner, el hipocampo se considera un área cerebral encargada de procesar la información reciente, a través de la potenciación a largo plazo. Su papel es transferir esa información nueva, fragmentando el recuerdo en múltiples fracciones. Una vez realizado este proceso, la información se convierte en memoria remota y resulta muy complicado perderla en su totalidad; pero, igualmente, es muy dificil recuperarla toda. Sin hipocampos, es imposible adquirir información nueva de tipo declarativo o explícito, por ejemplo, recordar un suceso.

Todo aquello que interfiera en la potenciación a largo plazo, lo hará también en el proceso de adquirir nueva información, por ejemplo, el consumo de agonistas GABA (amnesia posconsumo de alcohol o benzodiazepinas), el consumo de anticolinérgicos, los procesos neurodegenerativos evidentes en las demencias, así como en los cuadros depresivos crónicos y en el síndrome de estrés postraumático. En estos últimos se sugiere que existe un incremento de la apoptosis hipocampal a tal nivel que explica el déficit cognitivo visto en estas entidades, tanto que algunos consideran la depresión crónica una enfermedad

neurodegenerativa. Por supuesto, la ausencia de hipocampos interferiría absolutamente en la potenciación a largo plazo.

Squire, Zola-Morgan y Milner, los investigadores en memoria de mayor reconocimiento, definen la memoria explícita como la capacidad consciente de adquirir, retener v reutilizar información nueva acerca de eventos o hechos (memoria semántica y episódica). Estos autores hacen hincapié en que esta capacidad depende completamente de la integridad de las áreas mediales y basales de ambos lóbulos temporales, conformadas por el hipocampo, la corteza parahipocampal, las cortezas entorinal y peririnal y el complejo nuclear amigdalino, áreas lesionadas en HM y nuestra paciente. Tales estructuras mediales de los lóbulos temporales son designadas por Squire y Milner como el "sistema de memoria temporal".

Según Squire, la afectación de la memoria semántica dependerá, de manera directamente proporcional, a la extensión del área lesionada. Así, en el caso que permanezcan intactas unas estructuras temporales mediales, estas serían capaces de llevar al paciente a la adquisición de algunos recuerdos declarativos, especialmente semánticos, aunque estos recuerdos no serían perfectos, sino fragmentarios. En 1991, Tulving sugirió la hipótesis de la adquisición de memoria semántica directamente desde la neocorteza, idea que tiene tantos detractores como partidarios.

Otro tipo de recuerdo, el no declarativo o implícito, consistente en una memoria del saber hacer, no se almacena en los hipocampos y no se pierde cuando estos se lesionan. La memoria implícita o no declarativa se refiere o bien al tipo de aprendizaje que realizamos de manera no consciente, o bien al aprendizaje producto de la práctica de alguna habilidad motora específica. Ejemplos de este tipo de memoria serían montar en bicicleta, aprendernos sin proponérnoslo una melodía -cuántas canciones hay que quisiéramos olvidar, pero están firmemente asentadas en nuestro recuerdo, gracias a prolongados viajes por carretera en bus, escuchando los éxitos de algún cantante abominable-.

Dentro de las modalidades del recuerdo implícito figura una denominada por su autor, estimulación previa. Allí se encuentra la capacidad de aprendernos una canción sin estar escuchándola conscientemente. También hace parte de esta modalidad de aprendizaje el aprender a escribir en un teclado de computador o el tender a completar una palabra observando sólo unas cuantas letras -recordemos un comercial de un canal de televisión de divulgación científica que nos permite leer un mensaje con las letras de las palabras en desorden-. Esta capacidad de estimulación previa conservada en AD hace que, en la actualidad, pase su tiempo dedicándole días enteros a resolver pasatiempos tipo "sopa de letras".

El recuerdo implícito se evalúa haciendo que los pacientes realicen un dibujo uniendo los contornos de dos estrellas superpuestas, cuando se salen de ese contorno se cuenta un error. La dificultad de la prueba radica en que ellos deben realizarla observando sus manos en el reflejo de un espejo, es decir deben aprender a dibujar al revés. Los pacientes con lesiones hipocampales no recuerdan haber realizado la prueba, así lo hagan repetidamente, pero mejoran continuamente su ejecución. Esto se objetiva por un número cada vez menor de errores, a medida que la prueba se ejecuta.

Lamentablemente, para AD no existe nada medianamente esperanzador. HM nunca pudo recuperarse, como tampoco lo han logrado otros pacientes con lesiones similares o idénticas a este. Al revisar la literatura médica disponible, no existe alternativa farmacológica ni terapia cognitiva alguna que haya demostrado utilidad real en estos casos. No hay tratamiento.

En la literatura médica ya existen varios reportes de casos semejantes, provocados mayoritariamente por encefalitis virales, especialmente herpéticas, y unos cuantos casos descritos por intoxicación con monóxido de carbono. El presente parece ser el primer caso reportado de origen viral, pero posvacunal.

En mi opinión, existe una clara relación causa-efecto entre la vacuna recibida, la posterior encefalitis y la amnesia; sin embargo, sus infectólogos tratantes sugieren

otra hipótesis: la paciente ya estaba incubando una encefalitis, probablemente herpética cuando fue vacunada. Las razones para esto son el rápido inicio del cuadro (horas) v la localización de la lesión (el herpes virus tiene una especial predilección por las porciones basales y mediales de los lóbulos temporales).

La vacuna contra la fiebre amarilla es un producto realizado a partir de virus vivos congelados. La Organización Panamericana de la Salud ha reportado cinco casos de encefalitis posvacunal en todo el mundo, luego de la aplicación de la vacuna contra la fiebre amarilla. Hasta diciembre de 2005 se habían aplicado 36 millones de dosis. Las complicaciones derivadas de esta vacuna van desde el reporte (2005) de dos casos de fiebre amarilla posvacunal, falla multisistémica, encefalitis y muerte.

Bibliografía

Bayley PJ, Hopkins RO, Squire LR. The fate of old memories after medial temporal lobe damage. J Neurosci. 2006;26(51):13311-7.

- Bayley P. Squire LR. Medial temporal lobe amnesia: gradual acquisition information by nondeclarative memory. J Neurosci. 2002;22(3):5741-8.
- Bertolucci PH, Siviero MO, Bueno OF, Okamoto IH. Camargo CH. Santos RF. Permanent global amnesia: case report. Clin Invest Med. 2004;27(2):101-7.
- Kupfermann I, Kandel E. Aprendizaje y memoria. En: Jessell T, Kandel E, Schwartz J, editores. Neurociencias v conducta, Madrid: Prentice Hall: 1997.
- Llinás R. Del aprendizaje y la memoria. En: Llinás R. El cerebro y el mito del yo. Bogotá: Grupo Editorial Norma: 2002.
- Ministerio de la Protección Social de la República de Colombia, Boletín Epidemiológico Semanal SIVIGILA. La vacuna de fiebre amarilla. 2004 ene 18-24;(2-3): 1-10 y 1-8.
- Scoville W, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1957;20(1):11-21.
- Squire LR, Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system. Science. 1991;253(5026):1380-6.
- Stefanacci L. Buffalo EA, Schmolck H, Squire LR. Profound amnesia after damage to the medial temporal lobe: a neuroanatomical and neuropsychological profile of patient E. P. J Neurosci. 2000;20(18):7024-36.
- Tulving E, Schacter DL. Priming and human memory systems. Science. 1990;247:301-6.

Recibido para evaluación: 13 enero de 2008 Aceptado para publicación: 26 de julio de 2008

> Correspondencia Andrés Dulcey Cepeda Facultad de Ciencias de la Salud Universidad del Cauca Carrera 6 No. 14N-02 Popayán, Colombia adulcey@unicauca.edu.co