

Caso Clínico

Episodios recidivantes de estupor como manifestación insólita de migraña

J.J. LARREINA, R. ARTEAGA, M. MARTÍNEZ-PARDO, J.L. HERRANZ

Departamento de Neuropediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

RESUMEN

Episodios recidivantes de afectación de la conciencia ocurren en la epilepsia y en algunas metabopatías, pero también en el contexto de migrañas, como el caso que se refiere, un niño que desde los 3 años padece episodios paroxísticos de estupor de hasta más de 24 horas de duración, con trastornos vegetativos y, ocasionalmente, movimientos desordenados de un hemicuerpo. Sin antecedentes personales, con migraña en madre y abuela. Durante los episodios y en las intercrisis son normales la exploración clínica y neurológica, el fondo de ojo, y los exámenes complementarios: hemograma, coagulación, glucosa, transaminasas, amilasa, aminoácidos, amonio, lactato, iones, equilibrio ácido-base, ácido úrico, urea y creatinina. TAC y RM cerebral normales. EEG con grupos generalizados de ondas lentas y agudas (*sharp waves*) de hasta 20 minutos de duración.

Tratado sin éxito con todos los antiepilépticos, durante una crisis se detecta en orina 65 mmol/mol de creatinina de 5-hidroxiindolacético (normal < 10). Suspendiendo el antiepiléptico y administrando pizotifeno se reduce la frecuencia y la duración de los episodios, que desaparecen tras la toma de flunarizina. A los seis meses de iniciado este último tratamiento se realiza nueva determinación de indolacético en orina con resultado normal (6 mmol/mol de creatinina).

En conclusión, aunque existan datos electroclínicos sugestivos de epilepsia, la resistencia al tratamiento espe-

cífico justifica descartar otros diagnósticos, en ocasiones tan singulares como el de este paciente.

Palabras clave: Estupor; Migraña; Serotonina; Triptanes.

ABSTRACT

Recurrent episodes that affect consciousness occur in epilepsy and in some metabolic disorders but also in the context of migraines, as is the case which is reported herein of a male child who suffered paroxistic stupor episodes from 3 years of age which lasted more than 24 hours, with vegetative disorders and occasionally irregular movements of a hemibody. The child had no personal background, and his mother and grandmother suffered migraines. The clinical and neurological examination, eye fundus, and complementary examinations –complete blood count, coagulation, glucose, transaminases, amylase, amino acids, ammonium, lactate, ions, acid-base balance, uric acid, urea and creatinine– were normal during and between seizures. The brain CT and RMI were normal. The EEG had generalized groups of slow and sharp waves of up to 20 minutes in time.

Having been treated unsuccessfully with all the anti-epileptic agents, 65 mmol/mol of creatinine of 5-hydroxyindolacetic (normal < 10) was detected in urine during a seizure. The anti-epileptic agent was discontinued and pizotifen was administered. The frequency and duration

Correspondencia: Prof. J.L. Herranz. Dep. de Neuropediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. 39008 Santander
Recibido: Febrero 2001 - *Aceptado:* Febrero 2001

of the seizures decreased and disappeared after taking flunarizin. Six months after this last treatment was initiated, a new determination of indolacetic acid in urine was performed, with normal results (6 mmol/mol of creatinine).

In conclusion, although there are electroclinical data suggestive of epilepsy, the resistance to the specific treatment justifies discarding other diagnoses at such unusual occasions as that of this patient.

Key words: Stupor; Migraine; Serotonin; Triptans.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos de las funciones superiores del sistema nervioso central revisten una gravedad especial, tanto si derivan de un proceso primario del encéfalo o si forman parte de un trastorno sistémico, habiendo algunas situaciones clínicas que implican riesgo de muerte. Se habla de coma cuando el niño no puede ser despertado, permaneciendo ajeno a su entorno a pesar de aplicarle estímulos físicos intensos. En el estupor el estado mental de inactividad se parece al del sueño normal y, a diferencia del coma, esa situación puede desaparecer aplicando estímulos energéticos, aunque sea de modo parcial o transitorio. Por último, el término letargia se utiliza para indicar somnolencia o disminución del estado de alerta. El paciente letárgico puede estar delirante y confuso, pero conserva una mínima capacidad para comunicarse, aunque sólo sea a través del llanto.

Presentamos el caso clínico de un niño con episodios paroxísticos de afectación de la conciencia, que motivaron muy diversas actitudes diagnóstico-diferenciales.

CASO CLÍNICO

Niño de 4 años y 4 meses, remitido a Neuropediatría como epilepsia refractaria, con episodios recidivantes de estupor. Con antecedentes familiares de migraña y de epilepsia, un hermano normal de 7 años sano, sin antecedentes personales de interés. Desde los 3 años y 3 meses padecimiento de episodios paroxísticos de incoordinación motora y de pérdida del tono muscular, seguidos de desconexión del medio durante 20-30 minutos, en algunos episodios con

rubefacción de hemicuerpo superior y clonías de extremidades y, al despertar, vómitos reiterados.

Exploración clínica, neurológica y fondo de ojo normales. Cuatro registros EEG normales. Monitorización EEG durante 24 horas: actividad basal normal, recogándose un episodio de afectación de la conciencia de 20 minutos de duración, que coincide con ondas agudas de gran amplitud, a veces de morfología *onda aguda-onda lenta*. Potenciales evocados acústicos y ópticos normales. TAC y RMN cerebral normales. Estudios séricos durante las crisis y en las intercrisis normales: bioquímica amplia, gasometría, amonio, lactato, etc.

Con todos estos datos se siguen ensayando fármacos antiepilépticos en monoterapia y en politerapia, que no modifican la frecuencia y la duración de los episodios de estupor. En uno de ellos se recoge orina y se envía a un laboratorio de referencia, demostrándose una elevación importante del ácido 5-hidroxiindolacético (**65 mmol/mol de creatinina**). **Aminoácidos en sangre y orina normales.** Valores normales de 5-hidroxiindolacético en orina < 10 mmol/mol de creatinina.

Con estos datos se suprime la medicación antiepiléptica y se administran 500 mg diarios de pizotifeno, con lo que se reduce la frecuencia y la intensidad de las crisis de afectación de la conciencia. Sustituyendo este fármaco por flunarizina, desaparecen espectacularmente estos episodios durante 6 meses, por lo que se reduce la dosis de flunarizina a 5 mg/día, reapareciendo las crisis, más distanciadadas y menos duraderas que al comienzo. Reinstaurados 10 mg diarios de flunarizina desaparecen definitivamente las crisis, al mismo tiempo que se normaliza la concentración sérica de 5-hidroxiindolacético. Estos episodios paroxísticos no se han producido nunca más, a pesar de que el niño tiene actualmente 13 años y lleva 4 sin ningún tipo de tratamiento.

DISCUSIÓN

La evolución clínica de este paciente ha sido muy instructiva, porque ha obligado a considerar numerosas causas de afectación de la conciencia de forma aguda, paroxística y recidivante. En primer lugar la **epilepsia**, concretamente las crisis parciales complejas, compatibles por otra

parte con las alteraciones demostradas en el EEG obtenido durante el registro de 24 horas. Sin embargo, el fracaso de todos los antiepilépticos con dosis adecuadas, confirmadas mediante la determinación de niveles séricos, obligó a descartar otras etiologías^(1,2).

La **narcolepsia** es una perturbación del sueño paradójico (sueño REM) al que se accede tras una latencia muy breve, con disociación de los elementos del sueño y dos criterios diagnósticos relevantes: ataques de sueño y cataplejía, es decir, abolición brusca del tono muscular con incapacidad para articular palabra o levantar los párpados y, en ocasiones, caída de la cabeza o de todo el cuerpo. Casi siempre se inicia en la adolescencia, pero en algunos casos comienza en menores de 15 años, siendo síntomas precursores la falta de atención, el rendimiento escolar deficiente, la hiperactividad, las alteraciones de la conducta y, especialmente, las siestas prolongadas. La sintomatología puede ser semejante a la del paciente, pero en él no se pudo demostrar influencia alguna de la administración de metilfenidato, el fármaco más eficaz en casos de narcolepsia.

Otra alternativa diagnóstica puede ser el **estupor idiopático recurrente**, entidad descrita esencialmente en varones adultos, con algunos casos en adolescentes. Los episodios de estupor son de duración variable, de pocas horas a varios días, estando precedidos o seguidos de cambios comportamentales, agresividad, depresión, amnesia, confabulación, disartria, ataxia o enlentecimiento psicomotor. Como sustrato bioquímico se ha objetivado el aumento de los niveles de endozepina 4 en plasma y en LCR, sustancia de bajo peso molecular con alta afinidad por la región benzodiazepínica de los receptores GABA-A, especialmente de los ubicados en el hipocampo, lo que justificaría los trastornos de la memoria observados en estos pacientes. El flumazenilo es capaz de reducir la frecuencia de crisis en algunos pacientes, fármaco que no ensayamos por no considerar esta etiología entre las probables en el paciente⁽³⁻⁶⁾.

Mucho menos probable es el **síndrome de apnea obstructiva durante el sueño**, en el que los episodios de somnolencia son el síntoma guía, pero es verdaderamente excepcional durante la infancia. Lo mismo que el **síndrome de Kleine-Levine**, que puede aparecer en adolescentes, en cuya fisiopatología está involucrada una disfunción hipotalámica. Se trata de crisis de hipersomnia de aparición súbita, con una duración de días a semanas, con pequeños intervalos

en los que el paciente despierta para alimentarse o satisfacer necesidades biológicas. Los estímulos fuertes pueden interrumpir el sueño, despertando de mal humor y durmiéndose después de nuevo. Otros síntomas acompañantes son hiperfagia, hipersexualidad, cambio de carácter, irritabilidad, alucinaciones, desorientación y despersonalización. La remisión de los síntomas suele ser tan abrupta como su comienzo, habiéndose descrito beneficio clínico con litio y con carbamazepina. Este antiepiléptico también fue administrado a nuestro paciente, con dosis con las que se alcanzaron niveles séricos de 9,8 mg/L, por encima del rango terapéutico habitual en nuestro medio, de 4 a 8 mg/L.

Algunos **errores congénitos del metabolismo** pueden cursar con alteración de la conciencia, pudiendo distinguirse dos grupos: 1) los que cursan con **hiperamoniemia**, en los que deben distinguirse a su vez los que conllevan una *acidosis* (acidemias orgánicas) y los que no la tienen; en este subgrupo es conveniente medir las cifras de los diversos aminoácidos en plasma así como obtener datos sobre la citrulina plasmática y el ácido orótico urinario. Si existe elevación de algún aminoácido específico deberá establecerse el diagnóstico de argininemia, citrulinemia o acidemia argininsucínica. Si no existe elevación de dichos aminoácidos, pero está aumentado el ácido orótico urinario, debe diagnosticarse un déficit de ornitina transcarbamilasa. Si, en cambio, el orótico urinario es normal o bajo y la citrulina plasmática está baja, se tratará de un déficit de carbamilsfosfato sintetasa o de N-acetilglutamato sintetasa; 2) los que cursan con **hipoglucemia**, en cuyo caso debe determinarse simultáneamente el *lactato en plasma*; su elevación orienta a un defecto de la neoglucogénesis, mientras que el lactato normal sugiere un trastorno de la oxidación de los ácidos grasos de cadena media. Evidentemente, todas estas determinaciones en sangre y orina se realizaron en diversas ocasiones en el paciente, tanto durante las crisis como en las intercrisis, por lo que se descartaron estas etiologías.

El aumento del 5-hidroxiindolacético en orina durante uno de los episodios de estupor orientó el diagnóstico hacia las migrañas, concretamente hacia una de las tres siguientes. Entre éstas, la **migraña confusional aguda** suele ser la más frecuente durante la infancia y la adolescencia, con estados confusionales que se prolongan durante algunas horas, menos de un día, asociados a cefalea y vómitos, con amnesia y agitación⁽¹⁰⁾. La **migraña basilar** se precede de vértigo,

alteraciones visuales (fosfenos, escotomas), ataxia y disartria, tras los que aparece cefalea occipital intensa con alteraciones vegetativas y estado confusional durante varios días⁽⁷⁾. Por último, la **migraña hemipléjica familiar** es una enfermedad autosómica dominante con alta penetrancia de la que se han referido más de 40 familias, en las que se producen episodios transitorios de déficit neurológico focal durante horas o días en forma de hemiplejía o hemiparesia, disfasia, afasia o disartria y amaurosis, que preceden al dolor de cabeza. En el 20% de las familias hay individuos con síntomas cerebelosos permanentes, como nistagmo o ataxia. Los genes involucrados en esta entidad son: *19p* (gen que codifica para una subunidad del canal de calcio), *1q21-23* y *1q*⁽⁹⁾.

En la migraña están involucrados: disfunción en los canales de calcio de las membranas nerviosas, metabolismo anormal del óxido nítrico, disfunción mitocondrial y anomalías en el metabolismo del magnesio. Es importante diferenciar tres fases en el transcurso del ataque de migraña:

1) *Pródromos*: en un tercio de los pacientes, en forma de aavidez por los dulces (chocolate), bostezos, retención hídrica y cambios de humor, lo que ha hecho sugerir un origen hipotalámico de esta sintomatología, concretamente del núcleo supraquiasmático.

2) *Aura*: también en aproximadamente la tercera parte de los pacientes, con síntomas neurológicos focales, preferentemente visuales, y más raramente en forma de déficits sensitivos, motores o verbales. Existe una disminución del flujo cerebral durante la fase de aura, sin que se ajuste el área de hipoperfusión al territorio irrigado por ninguna de las grandes arterias cerebrales. Por tanto, la naturaleza de esa hipoperfusión se atribuye al fenómeno de la depresión propagada, onda de actividad eléctrica cortical que avanza a una velocidad aproximada de 3 mm/min desde el córtex occipital hacia delante. Esta onda tiene su origen en el tronco cerebral, concretamente en los núcleos del rafe dorsal (inervación serotoninérgica) y en el locus ceruleus (inervación adrenérgica), hecho que es apoyado porque estos núcleos permanecen activados incluso tras la desaparición del dolor. Además, la estimulación de estos núcleos en animales de experimentación es capaz de condicionar una hipoperfusión cerebral. Los pacientes con migraña sin aura no presentan anomalías en los estudios de perfusión-metabolismo cerebral, por lo que se puede afirmar que la depresión

propagada es un epifenómeno, que se pone en marcha sólo en determinadas ocasiones^(14,17,18).

3) *Cefalea*: que no es originada por un aumento del flujo sanguíneo cerebral, como se creía hasta ahora, como lo demuestran: a) los pacientes con migraña con aura tienen cefalea pulsátil cuando todavía se detecta una hipoperfusión cerebral; b) muchos de estos pacientes tienen posteriormente hiperperfusión cerebral; sin embargo, este aumento del flujo sanguíneo cerebral se mantiene alrededor de dos días después del cese del dolor; y c) los pacientes con migraña sin aura no presentan cambios significativos en el flujo sanguíneo cerebral. El origen del dolor de cabeza está en la activación del sistema trigémino-vascular, también a cargo de los núcleos del tronco cerebral; en esta fase se liberan sustancias como el VIP (péptido intestinal vasoactivo), responsable de la vasodilatación de las arterias craneales extracerebrales y el PRGC (péptido relacionado con el gen de la calcitonina), responsable de la inflamación vascular. Paralelamente la serotonina liberada desde el rafe dorsal estimula el área postrema, induciendo el vómito. Las señales que parten del núcleo trigeminal llegan tanto al hipotálamo (fotofobia, fonofobia), como a la zona craneal de la médula espinal (contractura de la musculatura cervical)⁽²²⁻²⁴⁾.

El papel de la serotonina (5-HT, 5-hidroxitriptamina) en la migraña es muy controvertido. Algunos estudios sugieren que su concentración está elevada, mientras que otros postulan lo contrario^(8,13); además, algunos fármacos aumentan el número de receptores serotoninérgicos mientras que otros los antagonizan, y ambos pueden ser igualmente beneficiosos. En realidad, es necesario diferenciar la serotonina periférica, que puede ser medida en el torrente sanguíneo y parece que inhibe al núcleo dorsal del rafe, de la serotonina central, que activa los vasos sanguíneos, estimulando así al núcleo trigeminal y desencadenando el dolor.

El objetivo del tratamiento de la migraña parece radicar en mantener elevados los niveles de 5-HT periférica y bajos los niveles de 5-HT en parénquima cerebral. Estos objetivos se solapan con los mecanismos de acción sugeridos en los fármacos antimigrañosos: los que suprimen la crisis aguda influyen en la serotonina periférica, mientras que los fármacos preventivos de dichas crisis actúan en los receptores centrales (antagonistas serotoninérgicos)^(12,15,16). Existen numerosos tipos de receptores serotoninérgicos, de entre los cuales existen dos con una función claramente establecida: 5-

HT1, localizados en los vasos meníngeos, cuya activación produce una vasoconstricción, y 5-HT1D, localizados en las neuronas sensitivas trigeminales, cuya activación interrumpe la inflamación neurogénica mediante la inhibición de la liberación de neuropéptidos. Sobre ambos tipos de receptores ejercen su acción la nueva familia farmacológica de los triptanes. Otros tipos de receptores de la serotonina son: 5HT1A (sobre el que actúa la buspirona), 5HT1C (sensible a metisergida y pizotifeno), 5HT2 (sensible a metisergida, pizotifeno y ciproheptadina), 5HT3 (sensible al ondansetrón) y 5HT5 (sensible a metoclopramida y cisaprida).

La elección de uno u otro fármaco va a depender de las características de la migraña y, consecuentemente, de lo demandado por el paciente. Cuando se busca un efecto rápido, en unos 15 minutos, se administra Sumatriptan por vía intravenosa. Si puede demorarse el inicio del efecto durante 1 ó 2 horas, se administran rizatriptán, zolmitriptan o sumatriptan por vía oral o mediante spray nasal. Para evitar recurrencias son especialmente eficaces naratriptan y frovatriptan.

En reiteradas ocasiones se han descrito anomalías electroencefalográficas durante los episodios migrañosos en los pacientes que las padecen; por lo cual, atribuir estos episodios a fenómenos críticos epilépticos conlleva un tratamiento y una yatrogenia considerable⁽¹⁹⁻²¹⁾.

En conclusión, la problemática clínica del paciente pudo resolverse mediante la identificación de su cuadro clínico con las migrañas, evitando más pruebas terapéuticas con las que además de prolongarse el padecimiento de crisis podían inducirse efectos adversos yatrógenos de los fármacos administrados. Se trata de una etiología poco común con la sintomatología descrita y por ello el interés en su descripción para que pueda ser considerada en otros casos de características similares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bazil CW. Migraine and epilepsy. *Neurol Clin* 1997; **15**: 115-128.
2. Welch KMA, Lewis D. Migraine and epilepsy. *Neurol Clin* 1997; **15**: 107-114.
3. Tinuper P, Montagna P, Plazzi G, Avoni P. Idiopathic recurring stupor. *Neurology* 1994; **44**: 621-625.
4. Lugaresi E, Montagna P, Tinuper P. Endozepine stupor: recurring stupor linked to endozepine-4 accumulation. *Brain* 1998; **121**:127-133.
5. Tinuper P, Montagna P, Cortelli P. Idiopathic recurring stupor: a case with possible involvement of the Gamma-aminobutyric acid (GABA) ergic system. *Ann Neurol* 1992; **31**: 503-506.
6. Rothstein JD, Guidotti A, Tinuper P. Endogenous benzodiazepine receptor ligands in idiopathic recurring stupor. *Lancet* 1992; **340**: 1002-1004.
7. Requena I, Indakoetxea B, Lema C. Coma asociado a migraña. *Rev Neurol* 1999; **29** (11):1048-1051.
8. Chugani DC, Niimura K, Chaturvedi S. Increased brain serotonin synthesis in migraine. *Neurology* 1999; **53**: 1473-79.
9. Echenne B, Ducros A, Rivier F. Recurrent episodes of coma: an unusual phenotype of familial hemiplegic migraine with linkage to chromosome 1. *Neuropediatrics* 1999; **30**: 214-217.
10. Atsuo Nezu, Seiji Kimura, Noriyuki Ohtsuki. Acute confusional migraine and migrainous infarction in childhood. *Brain Dev* 1997; **19**: 148-151.
11. Olver JS, Burrows GD, Trevor R, Norman TR. Discontinuation syndromes with selective reuptake inhibitors. *CNS Drugs* 1999; **12**(3): 171-177.
12. Marcus DA. Safety and efficacy of new migraine therapies. *Neurology Treatment Updates*; 2000 Medscape, Inc.
13. Pascual J. Migraña, serotonina y receptores serotoninérgicos; *Neurología* 1993; Vol.8: N°6.
14. Pascual J, Castro ME. Fisiopatología de la migraña. *Neurología* 1998; Vol.13, N°1.
15. Tepper SJ, Rapoport AM. The triptans. *CNS Drugs* 1999; **12** (5).
16. Jiménez MD, Aguilera JM, Márquez C, Friera G. Antiserotonínicos. *Rev Neurol* 1995; **23** (Supl. 2): 190-192.
17. Junichi Oki, Akie Miyamoto, Satoru Takahashi. Cyclic vomiting and elevation of creatine kinase associated with bitemporal hypoperfusion and EEG abnormalities: a migraine equivalent? *Brain Develop* 1998; **20**:186-189.
18. Ferrari MD. Migraine. *Lancet* 1998; **351**; April 4;
19. John T.Slevin, Edward Faught, George R.Hanna: Temporal relationship of EEG abnormalities in migraine to headache and medication. *Headache* 1981; **21**: 245-254.
20. R.Gil, J.P.Lefevre and Y.Burelout: Migraine, seizures and epileptic focal EEG. Abnormalities in a young adult: a nine year follow-up. *Headache* 1984; **24**: 23-25.
21. Gary W.Jay: Epilepsy, Migraine and EEG abnormalities in children: a review and hypothesis. *Headache* 1982; **22**: 110-114.
22. Balbir V. Singh, E.S. Roach. Diagnóstico y tratamiento de la cefalea en los niños. *Pediatrics in Review (ed esp.)* 1998; Vol. 19: N°5.
23. JL Herranz, A Argumosa. Cefaleas. *Bol Pediatr* 2000; **40**: 100-108.
24. JL Herranz. Cefaleas. *Bol Pediatr* 2000; **40**: 199-209.