

CARTAS CIENTÍFICAS

Brote de infección por enterovirus causantes de afectación neurológica grave en un hospital terciario[☆]



Infection outbreak due to an enterovirus causing severe neurological complications in a tertiary hospital

Sr. Editor:

La infección por enterovirus (IEV) causa frecuentemente brotes en niños en primavera y verano. Aunque mayoritariamente produce cuadros banales, hay descritos casos con afectación neurológica grave (encefalitis, rombencefalitis, parálisis flácida aguda y disregulación autonómica con edema pulmonar) que dejan secuelas irreversibles o son mortales. Los serotipos relacionados con los casos más graves son A71 y D68¹⁻⁶. Tras el brote en Cataluña de IEV con clínica neurológica grave en 2016¹, describimos los casos que ingresaron en un hospital terciario de Madrid en el mismo año, todos ellos agrupados temporalmente en el mes de mayo.

Se realizó un estudio descriptivo y prospectivo de las características clínicas, epidemiológicas, pruebas complementarias y evolución de los pacientes ingresados con sospecha de IEV y clínica neurológica grave (tabla 1).

Se analizaron 11 casos, 10 confirmados definidos como clínica neurológica aguda de encefalitis, rombencefalitis y/o parálisis flácida aguda, con resonancia magnética (RM) compatible y PCR positiva para enterovirus en frotis nasofaríngeo y/o rectal, sin encontrar otro agente causal. Un caso fue probable, por clínica y pruebas complementarias compatibles, sin confirmación microbiológica.

Todos los pacientes estaban previamente sanos, con mediana de edad de 26 (RIQ 22-32) meses y predominio femenino (6/11). No se encontró asociación epidemiológica aparente entre los distintos casos. Los síntomas iniciales fueron irritabilidad (11/11), fiebre (10/11) y afectación mucocutánea (8/11). La clínica neurológica apareció con una mediana de 3 (RIQ 2-4) días tras el inicio de síntomas sistémicos, destacando ataxia (11/11), somnolencia (10/11), temblor (9/11) y mioclonías durante el sueño

(7/11). Solo 2 pacientes presentaron clínica bulbar y una sospecha inicial de parálisis flácida (arreflexia y necesidad de ventilación mecánica), que finalmente se descartó por la rápida resolución del cuadro en 24 h. Cuatro pacientes ingresaron en la UCIP por disregulación del sistema nervioso autónomo y disfunción cardíaca.

En todos los casos se realizó punción lumbar, mostrando en 9/11 pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de predominio linfocitario (7/11). Se realizó RM en 10 pacientes, objetivando en 8/11 rombencefalitis, con asociación de mielitis en 7/11 y mielitis aislada en 2/11 (fig. 1). Debido al alto porcentaje de pacientes con somnolencia e irritabilidad se realizaron 10 electroencefalogramas (EEG) mostrando trazado enlentecido en 9. Resultaron normales los 9 potenciales evocados auditivos de tronco cerebral realizados por afectación de tronco del encéfalo en RM o clínica bulbar, así como los 3 electromiogramas por afectación medular extensa.

El enterovirus fue detectado en frotis rectal (10/11) y nasofaríngeo (5/9) mediante PCR (GeneXpert[®]) realizado en nuestro hospital y posteriormente serotipado en el Centro Nacional de Microbiología. No se aisló en LCR ni en sangre. El serotipo más frecuente fue el A71 (5/10), no se encontró ningún D68. Se administró tratamiento inmunomodulador precoz (primeras 24-48 h de ingreso), siguiendo los protocolos de tratamiento utilizados en brotes previos^{1,2} en los 10 casos clasificados como moderados (somnolencia significativa) o graves (clínica o neuroimagen de afectación bulbar o medular). En todos ellos se administraron inmunoglobulinas (1 g/kg/día, 2 días) y, en los casos graves, además bolos de metilprednisolona iv (30 mg/kg/día, 3 días), simultáneamente. Solo los pacientes que ingresaron en la UCIP recibieron como uso compasivo fluoxetina (0,3 mg/kg/día), por su actividad *in vitro*, sin objetivar clara mejoría.

Dos de los casos más graves tuvieron secuelas inmediatas durante 3 meses, desapareciendo posteriormente y estando asintomáticos neurológicamente todos los pacientes tras 12 meses de seguimiento. De las pruebas complementarias repetidas, los 4 EEG realizados se han normalizado, y de las 2 RM una es normal y en la otra persisten hallazgos de mielitis.

En conclusión, se presenta un conjunto de casos agrupados temporalmente de IEV con clínica neurológica, siendo la afectación más frecuente la rombencefalitis. La clínica fue similar a otros estudios publicados¹⁻³. El serotipo de enterovirus más frecuente fue el A71. De forma similar a lo ocurrido en Cataluña, a pesar de la presentación inicial grave de algunos pacientes, todos evolucionaron favorablemente

[☆] Comunicación oral presentada en la XX Reunión Anual de la Sociedad de Pediatría de Madrid y Castilla-La Mancha, Oropesa, Toledo, 30 de septiembre de 2016.

Tabla 1 Tabla resumen con las características clínicas, pruebas complementarias, tratamiento y evolución de los pacientes

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7	Paciente 8	Paciente 9	Paciente 10	Paciente 11
<i>Edad (meses)</i>	25	49	26	22	29	32	25	48	14	11	26
<i>Sexo</i>	Mujer	Varón	Varón	Mujer	Varón	Varón	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Varón
<i>Clinica general</i>											
Fiebre	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Irritabilidad	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Afectación mucocutánea	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Exantema tipo mano-pie-boca	No	No	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	No	No	Sí
Enantema	No	No	Sí	Sí	No	No	No	No	No	No	No
<i>Clinica neurológica</i>											
Aparición (días) desde el inicio del cuadro	7	3	2	2	3	4	5	3	1	2	3
Somnolencia	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Ataxia	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Leve
Mioclónias	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí
Temblor	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No
Crisis convulsivas	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Parálisis flácida	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	Sospecha inicial	No
Afectación pares bulbares	Sí	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No
<i>Disfunción autonómica</i>											
Alteración del ritmo respiratorio	Sí	Sí	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No
Edema pulmonar neurogénico	Sí	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Disfunción cardíaca	Sí	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Hipertensión arterial	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No
<i>RM cerebral y medular</i>	Afectación rombencéfalo y médula	Afectación tronco cerebral, bulbo y médula cervical	Mielitis segmentaria cervical	Afectación médula cervical y cono medular	Afectación núcleos dentados de señal a nivel y medular hasta D1	Dudoso aumento de señal a nivel de C3 a C6 y en sustancia blanca periacueductal	Lesiones en tálamo izquierdo, pedúnculos cerebrales y mielitis cervical	Aumento de señal en pedúnculos, sustancia periacueductal, médula cervical hasta C6	Realce a nivel medular cervical, dorsal y cono medular	Discreta hiperintensidad en núcleos dentados	No realizada
<i>Serotipo enterovirus</i>	No tipable	A	A 71	A 71	A 71	A 71	B	—	Echo 32	No tipable	A 71
<i>Tratamiento</i>											
Días desde el inicio de los síntomas	8	5	4	3	4	6	7	7	3	4	No tratamiento
Inmunoglobulinas	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Corticoides	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Fluoxetina	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	No	No	Sí	No
<i>Evolución</i>											
Ingreso UCIP (días)	Sí (12)	Sí (11)	Sí (2)	No	No	No	No	No	No	Sí (2)	No
Ventilación mecánica (días)	Sí (7)	Sí (7)	No	No	No	No	No	No	No	Sí (2)	No
Estancia hospitalaria (días)	26	25	8	5	5	9	7	6	5	10	5
Secuelas precoces	Alteración del sueño e irritabilidad	Temblor e irritabilidad	No	No	No	No	No	No	No	No	No

LCR: líquido cefalorraquídeo; RM: resonancia magnética; UCIP: unidad cuidados intensivos pediátricos.

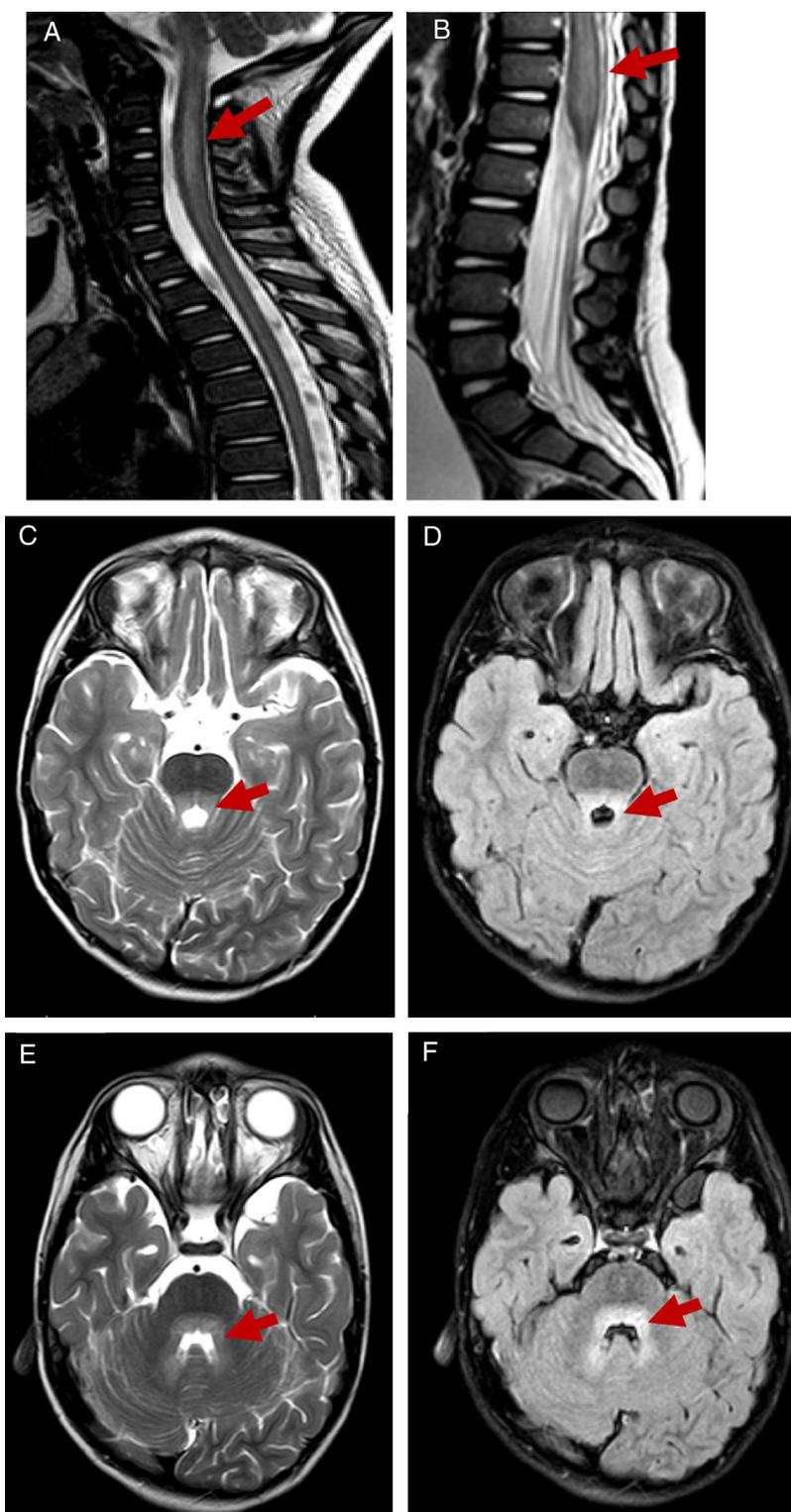


Figura 1 RM potenciadas en T2 y en FLAIR con afectación de rombencefalomielitis. Aumento de señal en T2 de la médula cervical hasta C6 en paciente 2 (A) e importante engrosamiento del cono medular en paciente 4 (B). Hiperintensidad en T2 y en FLAIR en la región posterior de la protuberancia, rodeando al cuarto ventrículo (C-F) en paciente 2.

sin fallecimientos ni secuelas¹, no sucediendo así en otros países^{2,3,6}.

Dada la potencial gravedad de los cuadros neurológicos producidos por enterovirus, y que no se había descrito un brote en España de tal magnitud hasta 2016, creemos

importante dar a conocer los casos ocurridos en nuestro país. Así se podrán reconocer de manera más precoz, ofreciendo un mejor abordaje inicial (especialmente de soporte) a una infección que puede ser fatal en las primeras 24 h del inicio de la sintomatología neurológica.

Bibliografía

- Casas-Alba D, de Sevilla MF, Valero-Rello A, Fortuny C, García-García JJ, Ortez C, et al. Outbreak of brainstem encephalitis associated with enterovirus-A71 in Catalonia Spain (2016): A clinical observational study in a children's reference centre in Catalonia. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23: 874–81.
- Lee KY, Lee MS, Kim DB. Neurologic Manifestations of Enterovirus 71 Infection in Korea. *J Korean Med Sci.* 2016;31:561–7.
- Teoh HL, Mohammad SS, Britton PN, Kandula T, Lorentz MS, Booy R, et al. Clinical Characteristics and Functional Motor Outcomes of Enterovirus 71 Neurological Disease in Children. *JAMA Neurol.* 2016;73:300–7.
- Macaya A, Felipe-Rucián A. Enterovirus y complicaciones neurológicas. *An Pediatr.* 2017;86:107–9.
- Cabrerizo M, García-Iñiguez JP, Munell F, Amado A, Madurga-Revilla P, Rodrigo C, et al. First Cases of Severe Flaccid Paralysis Associated with Enterovirus D68 Infection in Spain, 2015–2016. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36:1214–6.
- Chao-Ching H, Ching-Chuan L, Ying-Chao C, Cheng-Yu C, Shan-Tair W, Tsu-Fuh Y. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. *N Engl J Med.* 1999;341:936–42.

Andrea María Leal Barceló^{a,*}, Paula Carrascosa García^a, Elena María Rincón López^b, María Concepción Miranda Herrero^c y María Luisa Navarro^b

^a Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Servicio de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^c Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: andremar_5@hotmail.com (A.M. Leal Barceló).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.01.014>
1695-4033/

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

Programa de autocontrol del tratamiento anticoagulante oral con antagonistas de la vitamina K en pacientes pediátricos



Self-monitoring treatment program with oral vitamin K antagonists in paediatric patients

Sr. Editor:

El aumento de la supervivencia de las cardiopatías congénitas ha conllevado un incremento del uso de anticoagulantes orales (ACO) a largo plazo en la edad pediátrica¹. Los más utilizados son los antagonistas de la vitamina K, caracterizados por su estrecho margen terapéutico y la necesidad de controles frecuentes de la ratio internacional normalizada (INR, por sus siglas en inglés). Su manejo en niños se complica por problemas inherentes a la edad como la ingesta inconsistente o los procesos infecciosos^{1,2}.

La calidad del tratamiento se calcula mediante el tiempo en rango terapéutico (TRT), porcentaje de tiempo durante el que el paciente mantiene una INR dentro del intervalo deseado. Mientras que valores <60% se consideran inefectivos, su incremento se relaciona con una disminución del riesgo de hemorragia y eventos tromboticos^{1,3}.

Los programas de autocontrol del tratamiento con ACO han demostrado un aumento del TRT en niños^{1,4,5}. Presentamos la primera serie pediátrica en nuestro país que evalúa la implantación de un programa de autocontrol del tratamiento con ACO.

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo entre enero de 2015 y mayo del 2017 en pacientes de edades comprendidas entre 1 y 17 años. El objetivo fue comparar el TRT tras implantar un programa de autocontrol con el obtenido durante el año anterior.

Se recogieron los datos demográficos, la edad, el motivo del tratamiento con ACO, el rango terapéutico diana, los resultados de la INR, la frecuencia de medición, la fecha de inicio del autocontrol, la aparición de complicaciones tromboticas o hemorrágicas y los motivos que justificaran variaciones de la INR > 5 o < 1,4.

Tras la aceptación a participar en el estudio, los niños y sus cuidadores recibieron formación para el manejo de: dispositivo portátil CoaguChek[®] XS (Roche Diagnostics); tablas para la auto-dosificación de ACO; plataforma web (TAONet[®]); y aplicación móvil (TAONet[®] Me), que envía al profesional sanitario información en tiempo real.

El TRT fue evaluado mediante la fórmula de Rosendaal, un método de interpolación lineal que reduce el impacto de múltiples valores de INR en un periodo corto de tiempo. Siguiendo la metodología de otras series, el TRT se calculó según la INR diana estricta y ampliando su margen $\pm 0,2$ puntos, puesto que no se suelen realizar cambios de dosis en esos valores^{1,3}. El estudio para evaluar la significación estadística se realizó mediante el test de la t de Student para muestras relacionadas tras comprobar la normalidad de la muestra. Se consideraron significativos los resultados con p-valor por debajo de 0,05.

El estudio incluyó 38 pacientes, todos bajo tratamiento con acenocumarol. La [tabla 1](#) resume los datos de interés para nuestra serie. La [tabla 2](#) recoge los resultados del TRT según la edad, la enfermedad de base y la INR diana. Como complicaciones del tratamiento, una paciente de 15 años presentó una menorragia durante el periodo de control hospitalario. Ningún paciente presentó eventos tromboembólicos. Los motivos más frecuentes de desviación de la INR fueron los procesos infecciosos (30%) y la no adherencia al tratamiento. Entre los niños < 5 años, los procesos infecciosos justificaron la desviación de la INR en el 71% de las ocasiones.

En nuestra serie, el TRT global mejoró significativamente tras la puesta en marcha del programa de autocontrol,