

Mielitis flácida aguda e infección por enterovirus: una enfermedad grave emergente

Acute flaccid myelitis and enterovirus infection: a severe emerging disease

Raúl Bustos B.^{a,g}, Franco Díaz^{b,c,d}, Camila Cores^b, Francisca Castro Z.^f, Pablo Cruces^{b,d,e}

^aUnidad Cuidados Intensivos Pediátricos, Clínica Sanatorio Alemán. Concepción Chile.

^bUnidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital El Carmen de Maipú. Santiago, Chile.

^cEscuela de Medicina, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

^dLA Red Network. Santiago, Chile.

^eFacultad de Ciencias de la Vida, Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile.

^fUnidad Cuidados Intensivos Pediátricos, Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

^gFacultad de Medicina y Ciencia, Universidad San Sebastián. Concepción, Chile.

Recibido: 10 de mayo de 2022; Aceptado: 2 de julio de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La mielitis flácida aguda es una enfermedad neuromuscular emergente que afecta la médula espinal, principalmente en niños. Ha sido descrita desde el año 2014 en Norte América.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se presentan 3 casos de mielitis flácida aguda secundaria a Enterovirus, enfermedad grave no reportada previamente en nuestro país. Se hace énfasis en la sospecha clínica, examen clínico, virológico e imagenológico para confirmar el diagnóstico.

Resumen

La mielitis flácida aguda (MFA) es una enfermedad neuroinflamatoria de la médula espinal caracterizada por la aparición aguda de parálisis flácida asimétrica de predominio proximal y una lesión longitudinal de la sustancia gris de la médula espinal. Afecta principalmente a los niños y se ha descrito desde el año 2014. **Objetivo:** Reportar una enfermedad pediátrica neurológica grave emergente en Chile. **Casos Clínicos:** Tres niños, (2 sexo femenino), rango de edad 4 - 6 años, previamente sanos, que tras infección respiratoria alta febril, presentaron una parálisis aguda asimétrica de predominio proximal en extremidades, que progresó en dos de ellos hacia tetraparesia. En todos se aisló enterovirus en el aspirado nasofaríngeo. En el líquido cefalorraquídeo presentaron pleocitosis, la resonancia magnética demostró hiperintensidad en T2 de la sustancia gris de la médula cervical. Todos ingresaron a cuidados intensivos (UCI) y dos requirieron ventilación mecánica (VM). La terapia con corticoides, inmunoglobulina y plasmáferesis fue ineficaz. A 12 meses de seguimiento, un paciente permaneció tetrapléjico y dependiente de VM, otro falleció de arritmia ventricular en la UCI, el tercero

Palabras clave:

Mielitis Flácida Aguda;
Enterovirus;
Parálisis Flácida

permanece en rehabilitación con recuperación parcial. **Conclusiones:** Estos son los primeros reportes de esta enfermedad neurológica emergente en nuestro país. Frente a un niño con una parálisis aguda de extremidades de predominio proximal y asimétrica, los pediatras debemos tener un alto índice de sospecha de una MFA. Dado que puede progresar rápidamente y llevar a una insuficiencia respiratoria, la sospecha de MFA debe ser considerada como una emergencia médica.

Abstract

Acute flaccid myelitis (AFM) is a neuroinflammatory disease characterized by acute asymmetric weakness of the limbs associated with lesions of the gray matter of the spinal cord. It mainly affects children and has been increasingly identified since 2014. **Objective:** To describe a severe emerging neurological disease in Chile. **Clinical Case:** Three children (2 females), previously healthy were included. The age at the onset was between 4 and 6 years. All presented an acute febrile illness associated with upper respiratory symptoms, rapid onset of proximal asymmetric limb weakness, spinal fluid pleocytosis, and enterovirus isolated from nasopharyngeal swab; two patients developed tetraparesis. The MRI of the spinal cord showed T2 hyperintensity of the grey matter. The three patients were admitted to the Pediatric Intensive Care Unit (PICU), and two required mechanical ventilation. No significant improvements were observed after the use of immunomodulatory therapy and plasma exchange. At 12 months of follow-up, one case was quadriplegic and ventilator-dependent; the second died of ventricular arrhythmia in the PICU, and the third one is under rehabilitation with partial recovery. **Conclusions:** We report the first cases of this severe emerging neurological disease in our country. In a child with predominantly proximal and asymmetric acute limb paralysis, pediatricians must have a high index of suspicion for AFM. Since it can progress rapidly and lead to respiratory failure, suspected AFM should be considered a medical emergency.

Keywords:

Acute Flaccid Myelitis;
Enterovirus;
Flaccid Paralysis

Introducción

La mielitis flácida aguda (MFA) es una enfermedad neuroinflamatoria que afecta la médula espinal, principalmente en niños. Se caracteriza por la aparición aguda de parálisis flácida de al menos una extremidad, siendo el compromiso habitualmente asimétrico y de la musculatura proximal. En EEUU, el *Center for Diseases Control and Prevention* (CDC) comenzó la vigilancia de esta entidad en agosto del año 2014, observándose un *peak* de casos cada dos años, principalmente entre los meses de agosto y noviembre, estableciéndose una relación temporal con infecciones por el enterovirus D68 (EV-D68). Se han confirmado a la fecha 679 casos^{1,2}. La MFA, también se ha descrito en series de casos en Europa, Japón, Argentina y Australia³⁻⁶.

El *Council of State and Territorial Epidemiologists* adoptó una definición usada por el CDC para clasificar pacientes como caso confirmado o probable de MFA, siendo actualizada en Junio del año 2019⁷. Recientemente, el *Acute Flaccid Myelitis Working Group* también ha propuesto una definición de caso confirmado⁸. Estas definiciones aparecen en las tablas 1a y 1b.

La sospecha clínica de la MFA es fundamental para un tratamiento temprano, dado el riesgo de deterioro respiratorio y complicaciones derivadas de la disautonomía. No existen ensayos clínicos de alta calidad para el tratamiento de la MFA, sin embargo, varias estrate-

gias terapéuticas han sido utilizadas en esta enfermedad, sin una evidencia concluyente de eficacia⁹.

Nuestro objetivo es presentar tres casos de MFA, una enfermedad neuromuscular pediátrica grave emergente en Chile.

Casos Clínicos

Caso 1

Preescolar de 4 años sexo femenino, previamente sana y vacunada al día. Tres días previo al ingreso, presentó fiebre 39°C, tos, cefalea, dolor cervical, consultando por parálisis del brazo derecho. El examen físico reveló una parálisis braquial derecha de predominio proximal y cefaloparesia leve, hiporeflexia de extremidades superiores, ausencia de compromiso sensitivo y presencia de signos meníngeos. Sus signos vitales y nivel de conciencia fueron normales, sin presentar compromiso de otros sistemas. Ingresa a UCI por sospecha de meningoencefalitis viral o infarto cerebral. Todos los exámenes generales se encontraban en rango normal. En el líquido cefalo raquídeo (LCR) destacó pleocitosis de 26 células, 95% mononucleares, iniciando tratamiento empírico con aciclovir y ceftriaxona. El panel de reacción de polimerasa en cadena (RPC) múltiple y cultivo en LCR fueron negativos, por lo que se suspendió tratamiento. El panel viral respiratorio de

Tabla 1a. Definiciones de caso (actualización de 2020) para mielitis flácida aguda confirmada, probable y sospechada según lo definido por el Council of State and Territorial Epidemiologists y adaptada por el Centers for Disease Control and Prevention

Criterios clínicos

Una enfermedad con inicio agudo de debilidad de las extremidades*

*Tono muscular disminuido, extremidad flácida, colgando, no espástica ni contraída

Criterios de laboratorio / imágenes

Una imagen de resonancia magnética (RNM) que muestra una lesión de la médula espinal en sustancia gris¹ y que abarca uno o más segmentos vertebrales, Y

Excluyendo lesiones de la sustancia gris en la médula espinal como resultado de un diagnóstico médico de malignidad, enfermedad vascular o anomalías anatómicas.

¹Los términos en el informe de RNM de la médula espinal como "afecta principalmente a la sustancia gris", "afecta las células del asta anterior o del asta anterior", "afecta la médula central", "mielitis anterior" o "poliomielitis" serían todos compatibles con esta terminología.

Caso confirmado

Caso clínicamente compatible CON

Pruebas confirmatorias de laboratorio / imágenes: RNM que muestra una lesión de la médula espinal con compromiso predominante de materia gris y que abarca uno o más segmentos vertebrales, Y

Excluir a las personas con lesiones de materia gris en la médula espinal como resultado de un diagnóstico médico de malignidad, enfermedad vascular o anomalías anatómicas, Y

Ausencia de un diagnóstico alternativo claro atribuible a una afección de declaración obligatoria a nivel nacional.

Fuente: <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/acute-flaccid-myelitis/case-definition/2020/>

Tabla 1b. Definición de caso confirmado según el Acute Flaccid Myelitis Working Group

Historia clínica

Debilidad de las extremidades de inicio agudo. (período de horas hasta 10 días)

Pródromo febril

Examen físico

Debilidad que involucra una o más extremidades, cuello, cara o nervios craneanos.

Disminución del tono muscular en al menos una extremidad con debilidad

Disminución o ausencia de reflejos osteotendinosos en al menos una extremidad con debilidad

Resonancia magnética

Lesión en la médula espinal con compromiso predominante de la sustancia gris con o sin realce en las raíces nerviosas

Líquido céfalorraquídeo

Pleocitosis (Recuento de glóbulos blancos > 5 cel/L)

hisopado nasofaríngeo fue positivo para *Enterovirus*. La resonancia magnética (RM) de cerebro y médula espinal identificó un incremento en la señal en secuencia T2 de la sustancia gris de la médula espinal en región cervical (C1 a C7), sin lesiones corticales ni en núcleos centrales (figuras 1a y 1b). El fondo de ojo fue normal. Se inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona (30 mg/kg) por 5 días, seguido por prednisona oral. La paciente no presentó compromiso respiratorio durante su estadía, por lo que no se planteó uso de otras terapias.

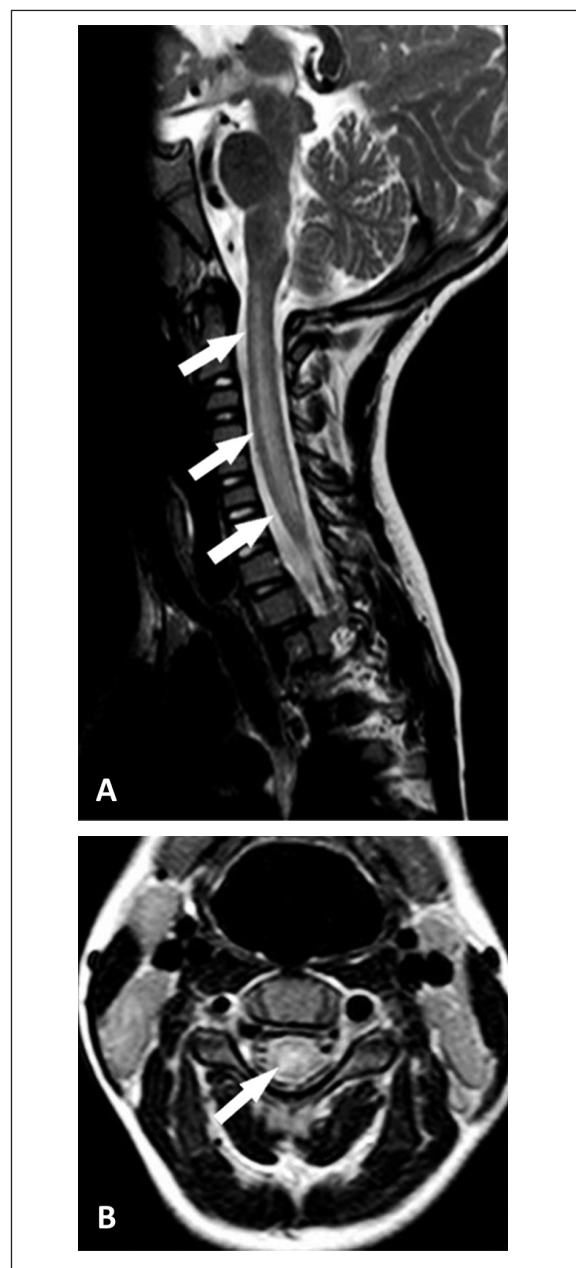


Figura 1. a. Corte sagital de resonancia magnética cervical con aumento de la intensidad en sustancia gris médula espinal en secuencia T2 en caso 1. **b.** Corte axial médula espinal cervical con aumento de intensidad en secuencia T2 en caso 1.

Fue egresada a los 6 días con programa de rehabilitación integral. A los seis meses de seguimiento se observó una lenta recuperación de la fuerza de la extremidad afectada y de musculatura cervical, logrando incorporar el uso de su extremidad afectada en actividades de la vida diaria.

Caso 2

Preescolar de 4 años y 8 meses de sexo masculino, sin antecedentes mórbidos y vacunas al día, con inicio de síntomas en noviembre de 2019. Previo al ingreso presentó tos y coriza, a lo que se agregó cefalea, fiebre, dolor cervical y paresia de la extremidad superior derecha al 5º día. El examen físico reveló una parálisis braquial derecha de predominio proximal, hiporeflexia, ausencia de compromiso sensitivo y presencia de signos meníngeos. Sus signos vitales y nivel de conciencia fueron normales, sin presentar compromiso inicial de otros sistemas. Ingresó a UCI por sospecha de meningocefalitis viral. En el LCR destacó una pleocitosis de 70 células, 55% mononucleares y 5 eritrocitos, inició tratamiento empírico con aciclovir, el cual se suspendió a las 48 h tras panel RPC múltiple y cultivo en LCR negativos. El panel viral respiratorio de hisopado nasofaríngeo fue positivo para *Enterovirus*. La RM identificó un incremento en la señal en secuencia T2 de la sustancia gris de las regiones laterales de la unión bulbo-cervical y médula espinal en región cervical (C2 a C6).

Evolucionó con tetraparesia flácida y plejía braquial derecha en menos de 24 horas, requiriendo ventilación mecánica (VM) por compromiso respiratorio. El videoelectroencefalograma reportó lentitud del ritmo de base, sin actividad epileptiforme. Los anticuerpos antiaquaporinas 4 y antiMOG en plasma fueron negativos y el fondo de ojo fue normal.

Inició tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IG) 2 g/kg, pulsos de metilprednisolona (30 mg/kg) por 5 días, seguido por prednisona oral, sin objetivar mejoría, por lo que se inició plasmaféresis (PF), con 7 recambios en días alternos. Posteriormente se usó Rituximab, ya que se consideró como diagnóstico probable la neuromielitis óptica. Se realizó traqueostomía (TQT) y gastrostomía (GTT) considerando rehabilitación de largo plazo.

El menor permaneció consciente, obedeciendo órdenes simples, con tetraparesia asimétrica predominantemente proximal, revirtiendo lenta y progresivamente el compromiso motor, pero evidenciando fenómenos de disautonomía cardíaca grave entre los que destacaron la hipertensión arterial que se presentó a las dos semanas de inicio de los síntomas neurológicos. El control con RM de medula 1 mes después se reportó una regresión casi completa de las lesiones.

Durante un episodio disautonómico, a la séptima semana de evolución presentó una fibrilación ventri-

cular que no respondió a maniobras de reanimación avanzada, falleciendo en compañía de sus padres.

Caso 3

Preescolar de 3 años 7 meses, sexo femenino, previamente sana. Consultó por cuadro caracterizado por rinorrea, tos y febrículas, a las 24 horas se agregó fiebre alta de difícil manejo. A las 48 horas presentó cambio de conducta, irritabilidad y compromiso del estado general, evolucionando al quinto día con fotofobia, debilidad muscular generalizada, sialorrea y dificultad respiratoria.

Al examen físico al ingreso destacó, paciente conectada al medio con midriasis bilateral, reflejo fotomotor conservado, hipotonía generalizada sin control de tronco, signo de Brudzinski presente, los reflejos osteotendinosos rotulianos estaban presentes, pero los de extremidades superiores disminuidos. La movilidad de las extremidades inferiores fue simétrica con poca movilidad de extremidades superiores, polipnea y sialorrea con disfagia. Requirió intubación y VM, ingresando a UCI con diagnóstico de tetraparesia flácida asimétrica en estudio.

En el LCR se observaron 70 leucocitos, con glucosa y proteínas normales. Los anticuerpos antiaquaporina en plasma fueron negativos. La RPC viral y bacteriana en LCR fueron negativas, en cambio, la RPC en hisopado nasofaríngeo fue positiva para *Enterovirus*. El electroencefalograma (EEG) no demostró actividad epileptiforme, y el fondo de ojo fue normal. La RM de medula demostró moderado grado de expansión del cordón medular, con aumento de la intensidad de la señal centromedular que compromete extensamente la sustancia gris especialmente a nivel cervical, se extiende entre C2 y T8 con aéreas más intensas en C2-C4 y T5-T8. No se evidenció mejoría clínica a pesar de tratamiento con metilprednisolona 30 mg/kg por 5 días, IG 2g/kg y 4 sesiones de PF.

A las 2 semanas, la RM de control demostró mielitis cívica torácica, longitudinalmente extensa de características aguda más poliradiculo neuropatía. A los 2 meses de evolución se realizó estudio con potenciales somatosensoriales y de velocidad de conducción el que demostró compromiso motor con características de denervación de extremidad superior izquierda. Evolucionó con tetraplejía, con necesidad de TQT con soporte ventilatorio 24 h y GTT.

Fue dada de alta luego de 4 meses con programa de hospitalización domiciliaria continuando con la neurorehabilitación. Actualmente tiene 8 años, dependiente de VM 24 hrs, postrada con movilidad gruesa de extremidades inferiores y rotación de mano derecha, plejía de mano izquierda, sin compromiso cognitivo.

La tabla 2 resume los hallazgos de los pacientes reportados.

Tabla 2. Características demográficas, clínicas, imagenológicas y curso clínico de los 3 casos presentados

Características demográficas	1	2	3
Edad	4a	4a 8m	3a 7m
Genero	Femenino	Masculino	Femenino
<i>Pródromo</i>			
Tiempo desde aparición de síntomas al déficit neurológico (días)	3	5	5
Fiebre	Sí	Sí	Sí
Síntomas respiratorios	Sí	No	Sí
Síntomas gastrointestinales	No	Sí	No
Dolor de cuello	Sí	Sí	No
Identificación de enterovirus en aspirado nasofaríngeo	Sí	Sí	Sí
<i>Compromiso neurológico</i>			
Parálisis de extremidades	Extremidad superior derecha	4 extremidades	4 extremidades
Patrón asimétrico en extremidades	Sí	Sí	Sí
Hiporeflexia/arreflexia	Sí	Sí	Sí
Predominio proximal	Sí	Sí	Sí
Compromiso nervios craneanos	No	Sí	Sí
Sínos meníngeos	Sí	Sí	Sí
Requerimiento de ventilación mecánica	No	Sí	Sí
<i>Líquido céfaloorraquídeo</i>			
Pleocitosis en LCR (GB/ μ L)	26	70	70
Identificación de enterovirus en LCR	No	No	No
<i>Resonancia magnética</i>			
Localización de lesiones hiperintensas en T2	C1-C7	C2-C6	C2-T8
Lesiones cerebrales en la RM	No	No	No
Lesiones en tronco cerebral	No	Sí	Sí
<i>Tratamiento</i>			
Corticoides	Sí	Sí	Sí
Inmunoglobulina	No	Sí	Sí
Plasmaféresis	No	Sí	Sí
Rituximab	No	Sí	No
<i>Respuesta al tratamiento</i>			
	No	No	No
<i>Diagnóstico final</i>			
Pronóstico motor	MFA confirmada Razonable	MFA confirmada Pobre	MFA confirmada Pobre
Desenlace	Vivo	Fallece	Ventilación domiciliaria

VM: ventilación mecánica LCR: líquido cefaloorraquídeo RM: resonancia magnética MFA : Mielitis flácida aguda.

Discusión

En nuestro conocimiento, estos son los primeros casos de MFA reportados en nuestro país. Todos cumplen con los criterios establecidos por el CDC y el *Acute Flaccid Myelitis Working Group*, como casos confirmados de MFA^{7,8}.

Es importante destacar que todos los niños de nuestra casuística, se presentaron con signos de irritación meníngea, el estudio de LCR fue inflamatorio, existió compromiso motor agudo asimétrico, sin compromiso de conciencia asociado. La edad de presentación de la MFA predomina en preescolares y escolares y la clínica se caracteriza por debilidad muscular que se

desarrolla en horas a días, a menudo con marcada asimetría. Este compromiso es mayor en zonas proximales y en extremidades superiores, con un espectro que va desde la paresia de una extremidad a la tetraplejía. Un 30% de los casos pueden presentar compromiso de pares craneanos afectando la musculatura ocular, facial y bulbar⁹. Los reflejos osteotendinosos suelen estar disminuidos o ausentes en la o las extremidades comprometidas. También, es frecuente la presencia de pródromo respiratorio febril y el dolor cervical o de espalda previo a la parálisis¹⁰.

Algunas enfermedades neurológicas que se presentan con debilidad aguda de extremidades y hallazgos similares en la RM deben ser consideradas en el diag-

nóstico diferencial, como la mielitis transversa, encefalomiélitis diseminada aguda y la neuromielitis óptica, las cuales responden a la inmunoterapia, en particular a los corticoides o PF. El infarto de la medula espinal podría ser considerado frente a pacientes con factores de riesgo vascular, trauma y una presentación hipergada. Por último, el síndrome de Guillain Barre (SGB)

se diferencia por un *pattern* de parálisis de predominio distal y ascendente, déficit sensitivo y disociación albúmico citológica en el LCR, generalmente sin anomalías en la RM de la médula espinal¹¹. En la tabla 3 se resumen las características clínicas e imagenológicas que podrían diferenciar la MFA del SGB y la mielitis transversa.

Tabla 3. Características clínicas, de laboratorio e imagenológicas en mielitis flácida aguda, síndrome de Guillain Barre y mielitis transversa

	Mielitis flácida aguda	Síndrome Guillain- Barre	Mielitis transversa aguda
Pródromo			
Tipo	Enfermedad febril con síntomas respiratorios y/o gastrointestinales	Enfermedad febril con síntomas gastrointestinales y/o respiratorios	Enfermedad febril
Tiempo hasta aparición de debilidad	Menos de una semana	Algunas semanas	Días a semanas
Examen clínico			
Déficit neurológico	Debilidad flácida asimétrica con ext superiores >inferiores Proximal >distal asimétrica	Debilidad ascendente, Extremidades inferiores > extremidades superiores	Debilidad simétrica
Reflejos	Disminuidos a ausentes	Disminuidos o ausentes	Usualmente normales al inicio
Síntomas sensitivos	No	Parestesia	Común
Déficits pares craneanos	Parálisis facial asimétrica Compromiso bulbar Déficit oculomotor	Déficit oculomotor en MF Paresia facial simétrica	No
Otros síntomas	Dolor Disfunción autonómica	Dolor Disfunción autonómica	Disfunción vesical e intestinal
Tiempo de instalación	Horas a días	Días	Horas a 21 días
Exámenes			
Líquido cefalorraquídeo	Pleocitocis leve, aumento de proteínas .Podría ser normal	Aumento de proteínas sin pleocitocis	Pleocitocis leve, aumento de proteínas. Podría ser normal
Microbiología	EV-D68 en muestra respiratoria	<i>Campylobacter jejuni</i> en deposiciones	No
Resonancia magnética cerebro	Podría existir hiperintensidad T2 en núcleo caudado y dorsal pons	Normal	Normal
Resonancia magnética de medula	Lesión longitudinal hiperintensa en T2 más pronunciada en la región cervical	En algunos casos realce de raíces en cauda equina	Lesiones hiperintensas en múltiples niveles afectando sustancia blanca y gris
Electromiografía	VCN normal	Disminución VCN	Normal
Anticuerpos anti MOG y aquaporina-4 en suero	Negativos	Negativos	Podrían estar presentes
Tratamiento	No hay tratamiento efectivo	IG y/o plasmaféresis efectiva	Dosis altas de esteroides IGIV y/o plasmaféresis
Pronóstico	Recuperación parcial en meses Debilidad residual y atrofia muscular	Recuperación completa en semanas o meses	Recuperación parcial en meses o años

IG: inmunoglobulina, VCN: velocidad de conducción nerviosa, EMG: electromiografía, LCR: líquido cefalorraquídeo, EV-D68: enterovirus D68, RM: resonancia nuclear magnética, MF: Síndrome de Miller Fisher . MOG : (*myelin oligodendrocyte-glycoprotein*) glucoproteína del oligodendrocito asociado a la mielina

Respecto a los exámenes complementarios, el análisis del LCR revela pleiocitosis moderada (hasta 100 elementos), de predominio linfocitario, y niveles de proteínas levemente aumentados o normales. Como en nuestro reporte, el *Enterovirus* es aislado en la mayoría de los casos en muestras respiratorias, seguido de deposiciones y raramente en el LCR¹². Es importante enfatizar la búsqueda activa del *Enterovirus*, ya que este hallazgo nos permitiría orientar al diagnóstico y evitar terapias innecesarias como la PF.

La RM de médula se caracteriza por una lesión longitudinal hiperintensa en secuencia T2, afectando principalmente la sustancia gris central, o más focalmente en el asta anterior. El sitio más común de compromiso es la región cervical seguido de la zona dorsal y cono. La RM de cerebro puede ser normal pero también puede demostrar hiperintensidades T2 en el tronco encefálico, incluidas las protuberancias dorsales y compromiso ocasional del núcleo dentado del cerebelo¹³.

La etiología exacta de la MFA aún no está completamente determinada, pero se cree que es de origen viral, ya que la mayoría de los casos confirmados están asociados a un pródromo infeccioso: fiebre, síntomas respiratorios altos o gastrointestinales. Respecto al virus específico responsable de la MFA, el EV-D68 ha sido el principal agente sospechoso, dado su asociación temporal y geográfica con los brotes de casos de MFA en EEUU. Dos estudios recientes, que usaron los criterios de Bradford Hill (fuerza de asociación, consistencia, temporalidad, plausibilidad biológica, criterios de coherencia, evidencia experimental y analogía) han establecido una relación causal entre EV-D68 y MFA^{14,15}.

Se han postulado algunos mecanismos potencialmente patogénicos de esta condición, que podrían incluir: daño viral directo, daño de la médula espinal secundario a la respuesta inmune antiviral y factores genéticos del huésped. Modelos experimentales avalan la primera hipótesis, ya que se ha observado un neurotropismo del EV-D68 por las neuronas motoras de la médula espinal, causando parálisis. Así, cepas de EV-D68 del brote del año 2014, provocaron parálisis en un modelo animal, mientras que EV-D68 aislados de médula espinal de animales ya paralizados, lograron transmitir la parálisis a animales no previamente expuestos al virus¹⁶.

Hoy en día, no existe una terapia conocida eficaz para esta enfermedad, por lo que la mayoría de los pacientes afectados presentan una recuperación motora parcial y discapacidad permanente, a pesar de programas de rehabilitación intensivos. Las guías clínicas para el tratamiento de la MFA de la CDC concluyen que no existe evidencia suficiente para recomendar o descartar un tratamiento específico¹⁷. Los pacien-

tes con MFA han sido tratados con una combinación de IG, esteroides en altas dosis y/o PF, no existiendo correlación entre estos tratamientos y un mejor desenlace¹⁸.

En los casos presentados, el uso de esteroides a dosis elevada fue motivado por el edema medular en la RM y la poca claridad en el diagnóstico inicial. En un modelo experimental de mielitis por EV-D68, la administración de IG al día 1 post infección, protegió contra la parálisis, pero el efecto se atenuó si se administraba entre los días 3 y 6 post infección, lo que sugiere que su eficacia podría ser tiempo-dependiente. En este mismo modelo hubo menor mortalidad y carga viral en la médula espinal en sujetos tratados con IG¹⁸. A pesar de que se ha confirmado la presencia de anticuerpos neutralizantes contra EV-D68 en las IG disponibles comercialmente, la experiencia clínica no ha demostrado evidencia clara de mejoría¹⁹. La PF ha sido usada en casos refractarios de MFA, sin evidencia de algún beneficio, por otro lado, podría ser deletérea por la posibilidad de "barrido" de los posibles anticuerpos contra el enterovirus²⁰. La ausencia de respuesta que se ha observado con la inmunoterapia en el tratamiento agudo de la MFA, avalaría la teoría que la MFA podría estar más bien relacionada a una infección viral directa más que un fenómeno autoinmune, sin embargo, dado la falta de claridad en la fisiopatología de esta enfermedad, el tratamiento inmunomodulador continúa siendo usado de manera empírica. También se ha reportado que el uso experimental de la flusetina, que tiene propiedades anti enterovirales *in vitro*, pero un estudio retrospectivo en 56 pacientes en 12 centros de EEUU no demostró mejoría en los desenlaces neurológicos, tras iniciar tratamiento 5 días después de la aparición de los síntomas²¹.

El tratamiento crónico de la MFA involucra la terapia física y ocupacional, fundamentales para recuperar la funcionalidad y la fuerza muscular, así como minimizar el dolor y la deformidad de la extremidad afectada. Datos recientes sugieren que pacientes con MFA presentan una mejoría funcional con terapia continua²².

Se ha propuesto una aproximación quirúrgica al tratamiento de las secuelas de la MFA, que consiste en la transferencia de nervios. En 16 niños con MFA que no recuperaron la movilidad de la extremidad superior después de 6 meses, esta cirugía permitió la recuperación en la movilidad del codo en 87% de los casos²³.

En cuanto a los desenlaces, la mayoría de los pacientes presentan un déficit motor persistente, existiendo casos aislados de recuperación inmediata. La fuerza muscular proximal parece ser la más lenta en recuperar. El tiempo de recuperación es variable, con algunos pacientes que demuestran mejoría con-

tinua después de 12 meses del comienzo de los síntomas^{24,25}.

Conclusión

Frente a un niño con una parálisis aguda de extremidades de predominio proximal y asimétrica asociado a signos de irritación meníngea con LCR inflamatorio y ausencia de compromiso de conciencia, los pediatras debemos tener un alto índice de sospecha de una MFA. Dado que la MFA puede progresar rápidamente y llevar a una insuficiencia respiratoria, la sospecha de MFA deben ser considerada como una emergencia médica y el paciente debe ser hospitalizado en UCI. Se requiere de estudios multicéntricos para seguir avanzando en los mecanismos fisiopatológicos, factores de riesgo que predisponen a algunos niños a presentar parálisis después de una infección viral y evaluar la eficacia de las distintas alternativas de tratamiento y modalidades de rehabilitación de este nuevo tipo de mielitis.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. <https://www.cdc.gov/acute-flaccid-myelitis/cases-in-us.html>. Última visita 27 marzo 2022 .
2. Kidd S, Yee E, English R, et al. National Surveillance for Acute Flaccid Myelitis - United States, 2018-2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(44):1534-38. DOI: 10.15585/mmwr.mm7044a2
3. Hopkins SE Acute Flaccid Myelitis: Etiologic Challenges. *Diagnostic and Management Considerations. Curr Treat Options Neurol* 2017;19(12):48-55. DOI: 10.1007/s11940-017-0480-3.
4. Carballo CM, Erro MG, Sordelli N, et al. Acute flaccid myelitis associated with enterovirus D68 in children, Argentina, 2016. *Emerg Infect Dis* 2019;25(3):573-6. DOI: 10.3201/eid2503.170897.
5. Andersen EW, Kornberg AJ, Freeman JL, Leventer RJ, Ryan MM. Acute flaccid myelitis in childhood: a retrospective cohort study. *Eur J Neurol.* 2017;24(8):1077-83. DOI: 10.1111/ene.13345.
6. Knoester M, Helfferich J, Poelman R, Van Leer-Buter C, Brouwer OF, Niesters HGM; 2016 EV-D68 AFM Working Group. Twenty-nine Cases of Enterovirus-D68-associated Acute Flaccid Myelitis in Europe 2016: A Case Series and Epidemiologic Overview. *Pediatr Infect Dis J.* 2019 ;38(1):16-21. DOI: 10.1097/INF.0000000000002188.
7. <https://www.cdc.gov/nndss/conditions/acute-flaccid-myelitis/case-definition/2020/>. Última visita 24-08-20.
8. Murphy OC, Messacar K, Benson L et al. Acute flaccid myelitis: cause, diagnosis, and management. *Lancet.* 2021; 397(10271):334-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32723-9
9. Ide W, Melicosta M, Trovato MK. Acute Flaccid Myelitis. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2021;32(3):477-49. DOI: 10.1016/j.pmr.2021.02.004.
10. Elrick MJ, Gordon-Lipkin E, Crawford TO, et al. Clinical Subpopulations in a Sample of North American Children Diagnosed With Acute Flaccid Myelitis, 2012-2016. *JAMA Pediatrics* 2019; 173(2):134-39. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.4890.
11. Helfferich J, Knoester M, Van Leer-Buter CC et al. Acute flaccid myelitis and enterovirus D68: lessons from the past and present. *Eur J Pediatr.* 2019;178(9):1305-15. DOI: 10.1007/s00431-019-03435-3.
12. Hardy D, Hopkins S. Update on acute flaccid myelitis: recognition, reporting, aetiology and outcomes. *Arch Dis Child* 2020;105(9):842-47. DOI: 10.1136/archdischild-2019-316817.
13. Bitnun A, Yeh EA. Acute flaccid paralysis and enteroviral infections. *Curr Infect Dis Res* 2018;20(9):34. DOI: 10.1007/s11908-018-0641-x.
14. Maloney JA, Mirsky DM, Messacar K, Dominguez SR, Schreiner T, Stence NV. MRI findings in children with acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction occurring during the 2014 enterovirus D68 outbreak. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015; 36(2):245-50. DOI: 10.3174/ajnr.A4188.
15. Messacar K, Asturias EJ, Hixon AM, et al. Enterovirus D68 and acute flaccid myelitis -evaluating the evidence for causality. *Lancet Infect Dis* 2018;18(8):e239-47. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30094-X.
16. Dyda A, Stlezer-Braid S, Adam D, Chughtai AA, MacIntyre CR. The association between acute flaccid myelitis and Enterovirus D68 -what is the evidence for causation?. *Euro Surveill.* 2018; 23(3):17- 00310. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.3.17-00310.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Acute flaccid myelitis: interim considerations for clinical management. 2018. <https://www.cdc.gov/acuteflaccid-myelitis/hcp/clinical-management.html>.
18. Nelson GR, Bonkowsky JL, Doll E, et al. Recognition and management of acute flaccid myelitis in children. *Pediatr Neurol.* 2016;55:17-21. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.10.007.
19. Hixon AM, Clarke P, Tyler KL. Evaluating treatment efficacy in a mouse model of Enterovirus D68- associated paralytic myelitis. *J Infect Dis.* 2017;216(10):1245-53. DOI: 10.1093/infdis/jix468.
20. Zhang Y, Moore DD, Nix WA, Oberster MS, Weldon WC. Neutralization of

- Enterovirus D68 isolated from the 2014 US outbreak by commercial intravenous immune globulin products. *J Clin Virol.* 2015;69:172-5. DOI: 10.1016/j.jcv.2015.06.086.
21. Messacar K, Sillau S, Hopkins SE, et al. Safety, tolerability, and efficacy of fluoxetine as an antiviral for acute flaccid myelitis. *Neurology* 2019;92(18):e2118-26. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006670.
22. Melicosta ME, Dean J, Hagen K, et al. Acute flaccid myelitis: rehabilitation challenges and outcomes in a pediatric cohort. *J Pediatr Rehabil Med* 2019;12(3):245-53. DOI: 10.3233/PRM-180549.
23. Pino PA, Intravia J, Kozin SH, Zlotolow DA. Early Results of Nerve Transfers for Restoring Function in Severe Cases of Acute Flaccid Myelitis. *Ann Neurol.* 2019;86(4):607-15. DOI: 10.1002/ana.25558.
24. Kirolos A, Mark K, Shetty J, et al. Outcome of paediatric acute flaccid myelitis associated with enterovirus D68: a case series. *Dev Med Child Neurol* 2019;61(3):376-80. DOI: 10.1111/dmcn.14096.
25. Yea C, Bitnun A, Branson H M et al. Association of outcomes in acute flaccid myelitis with identification of enterovirus at presentation: a Canadian, nationwide, longitudinal study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4(11): 828-36. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30176-0.