

Análisis clínico y epidemiológico de 38 casos de infección respiratoria aguda causados por el Enterovirus D68

Clinical and epidemiological analysis of 38 cases of acute respiratory infection caused by Enterovirus D68

Jordi Reina¹ , Francesc Ferrés² , Carmen Morales¹,
María Busquets¹ , Cristina Norte¹ , Victoria López-Corominas² 

1. Unidad de Virología 2. Servicio de Microbiología, Unidad de Urgencias
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Son Espases.

Correspondencia

Jordi Reina
Unidad de Virología, Hospital Universitario Son Espases
E-mail: jorge.reina@ssib.es

Recibido: 28 -X - 2020
Aceptado: 22 - XI - 2020

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.36.01.13

Resumen

Introducción: Analizar de forma prospectiva la incidencia de infecciones respiratorias agudas causadas (IRA) por el Enterovirus D68 (EV-D68).

Pacientes y método: Durante el período comprendido entre Julio de 2017 y Junio de 2018 se ha estudiado la presencia de EVs y otros virus respiratorios en las muestras respiratorias (aspirados o frotis faríngeos) de pacientes pediátricos con sospecha de IRA. La detección viral se realizó mediante una técnica de amplificación genómica comercial, tipo RT-PCR en tiempo real, que detecta de forma simultánea y diferencial 16 virus distintos.

Resultados: A lo largo del estudio se han analizado 4.590 muestras respiratorias, siendo consideradas positivas 2.436 (53%). En ellas se detectó la presencia de EVs en 135 muestras. De estos 135 EVs, 38 (28.1%) fueron tipificados como EV-D68, lo que representa el 0.8% de todas las muestras y el 1.5% de las positivas. Todos los casos fueron comunitarios y esporádicos no relacionados con ningún brote.

Las principales patologías respiratorias detectadas fueron bronquiolitis (26.3%), broncoespasmo (23.6%) y cuadro catarral (23.6%), lo que determinaron que el 37.1% de los pacientes requirieran de ingreso hospitalario, siendo trasladado a la UCI pediátrica uno de ellos (7.9%). No se detectaron síntomas ni afectación neurológica en ninguno de ellos. Todos los pacientes evolucionaron favorablemente a pesar de lo cual el 25.7% fueron tratados con algún tipo de antibiótico. Ningún paciente falleció a causa o como consecuencia de la infección por el EV-D68.

Conclusiones: A la vista de nuestros datos parece que la cepa de EV-D68 que circula en nuestro país no presenta la misma virulencia o predilección por el sistema nervioso central que la cepa epidémica americana. Es posible que exista un clon europeo del EV-D68 que determine su comportamiento clínico y epidemiológico.

Palabras clave: Infecciones del sistema respiratorio, enterovirus humano D, epidemiología.

Abstract

Introduction: To prospectively analyze the incidence of acute respiratory infections (ARI) caused by Enterovirus D68 (EV-D68).

Patients and method: During the period from July 2017 to June 2018, the presence of EVs and other respiratory viruses in respiratory samples (aspirates or pharyngeal swabs) of pediatric patients with suspicion of ARI has been studied. Viral detection was performed using a commercial genomic amplification technique, real-time RT-PCR type, which simultaneously and differently detects 16 different viruses.

Results: Throughout the study, 4,590 respiratory samples were analyzed, being considered 2,436 positive (53%). The presence of EVs was detected in 135 samples. Of these 135 EVs, 38 (28.1%) were typified as EV-D68, representing 0.8% of all samples and 1.5% of the positive ones. All cases were community-based and sporadic unrelated to any outbreak.

The main respiratory pathologies detected were bronchiolitis (26.3%), bronchospasm (23.6%) and flu syndrome (23.6%), which determined that 37.1% of the patients required hospital admission, one of them being transferred to the pediatric ICU 7.9%). No symptoms or neurological involvement were detected in any of them. All patients evolved favorably despite which 25.7% were treated with some type of antibiotic. No patient died because of or due to infection with EV-D68.

Conclusions: In view of our data it seems that the EV-D68 strain circulating in our country does not present the same virulence or predilection for the central nervous system as the American epidemic strain. It is possible that there is an European clone of the EV-D68 that determines its clinical and epidemiological behavior.

Key words: Respiratory tract infections, enterovirus D human, epidemiology.

Introducción

Los enterovirus constituyen un grupo vírico muy amplio que infectan preferentemente a la población infantil dando en muchas ocasiones manifestaciones clínicas inespecíficas o asintomáticas^{1,2}.

Estas infecciones se presentan generalmente como brotes epidémicos durante los meses de verano (predominio estacional) o como casos esporádicos a lo largo de todo el año. Las principales manifestaciones clínicas son meningitis linfocitaria, síndromes febriles autolimitados, exantemas, procesos diarreicos y patologías neuromusculares¹⁻³.

Aunque existen muchos estudios sobre la mayoría de infecciones por enterovirus, no es así sobre su participación en las infecciones respiratorias agudas (IRAs) tanto del tracto superior como inferior. Estudios clásicos parecen indicar que los enterovirus podrían ser los principales virus causantes de las enfermedades respiratorias agudas durante los meses de invierno³⁻⁵, pudiendo llegar a representar entre el 23-27% de todos los virus en este período anual⁶.

El enterovirus D68 (EV-D68) es un virus que pertenece a la especie D del género *Enterovirus* dentro de la familia *Picomaviridae*¹. En 2014 se comunicó en EE.UU una importante epidemia de infecciones respiratorias causadas por el EV-D68 afectando a más de 1.100 pacientes⁷. A raíz de esta situación diferentes países iniciaron la búsqueda de este virus en las infecciones respiratorias, tanto pediátricas como de adultos, del tracto respiratorio alto y bajo. Este virus se ha descrito en Francia, Italia, Holanda y Alemania entre otros países europeos^{8,9}.

En nuestro país se han comunicado algunos casos aislados de infección respiratoria aguda (IRA) asociados al EV-D68 tanto en población adulta como en niños comunitarios y hospitalizados¹⁰⁻¹². Por ello se presenta un estudio prospectivo sobre la participación de este virus en las IRAs pediátricas.

Pacientes y métodos

Durante el período comprendido entre Julio de 2017 y Junio de 2018 se ha estudiado la presencia de EVs y otros virus respiratorios en las muestras respiratorias (aspirados o frotis faríngeos) de pacientes pediátricos (<15 años) con sospecha de IRA.

La detección viral se realizó mediante una técnica de amplificación genómica comercial, tipo RT-PCR en tiempo real, que detecta de forma simultánea y diferencial 16 virus distintos (Allplex Respiratory Full Panel Assay; Seegen, Corea del Sur). Esta técnica permite diferenciar

entre enterovirus y rinovirus pero no tipifica los diferentes enterovirus. Las muestras positivas a enterovirus fueron remitidas al Centro Nacional de Microbiología (Madrid) donde se realizó el tipado definitivo.

Resultados

A lo largo del estudio se han analizado 4.590 muestras respiratorias, siendo consideradas positivas (detección de algún virus) 2.436 (53%). En ellas se detectó la presencia de EVs en 135 muestras, lo que representa el 5.5% de las muestras positivas y el 2.9% del total de muestras analizadas. De estos 135 EVs, 38 (28.1%) fueron tipificados como EV-D68, lo que representa el 0.8% de todas las muestras y el 1.5% de las positivas. Los porcentajes de detección del EV-D68 variaron a lo largo de los meses del estudio, alcanzando la mayor incidencia en el mes de mayo de 2016 (70.5%) (**Figura 1**). Todos los casos fueron comunitarios y esporádicos no relacionados con ningún brote.

Los 38 casos de IRA causados por el EV-68 correspondían a 27 niños (71.4%) y 11 niñas (28.6%). La edad media de los pacientes fue de 2.7 años (rango 1 mes-9 años), en 10 (28.5%) casos la edad era inferior a 1 año.

Las características generales de los pacientes se presentan en las **tablas I y II**. Las principales patologías respiratorias detectadas fueron bronquiolitis (26.3%), broncoespasmo (23.6%) y cuadro catarral (23.6%), lo que determinaron que el 37.1% de los pacientes requirieran de ingreso hospitalario, siendo trasladado a la UCI pediátrica uno de ellos (7.9%).

En 8 pacientes (21.1%) se detectó coinfección con otro virus, siendo su asociación con el EV-71 la predominante (42.8%). No se detectaron síntomas ni afectación neurológica en ninguno de ellos. Todos los pacientes evolucionaron favorablemente a pesar de lo cual el 25.7% fueron tratados con algún tipo de antibiótico. Ningún paciente falleció a causa o como consecuencia de la infección por el EV-D68.

Figura 1: Evolución del número de casos y porcentaje de la incidencia de IRAs causados por el EV-D68.

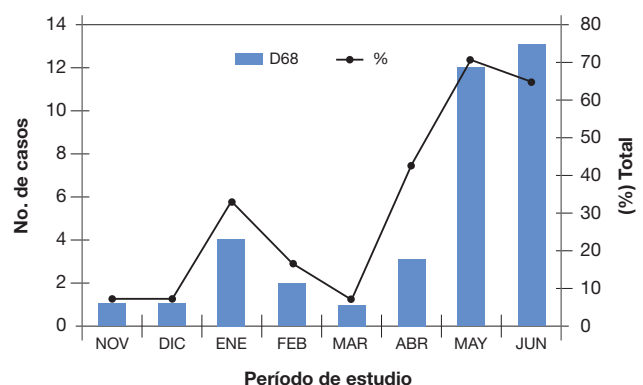


Tabla I: Características generales de los pacientes con infección respiratoria causada por el EV-D68.

Niño	27 (71.1)*
Niña	11 (28.9)
Patología respiratoria:	
Bronquiolitis	10 (26.3)
Broncoespasmo	9 (23.6)
Cuadro catarral	9 (23.6)
Bronquitis	4 (10.5)
Neumonía	3 (7.8)
Faringoamigdalitis	3 (7.8)
Síntomas:	
Fiebre	26 (68.4)
Sibilancias	3 (7.8)
Distress	2 (5.2)
Vómitos	2 (5.2)
Expectoración	1 (2.6)

* porcentaje.

Tabla II: Características generales de los pacientes con infección respiratoria causada por el EV-D68.

Patología de base	12 (31.5)*
Asma	8 (21.1)
Prematuridad	3 (7.8)
Cardiopatía congénita	1 (2.6)
Ingreso hospitalario	14 (36.8)
Ingreso en UCI	1 (2.6)
Tratamiento antibiótico	10 (26.3)
Coinfección con otro virus:	8 (21.1)
Enterovirus A71	3
Rinovirus	2
Echovirus 13	1
Coxsackievirus B4	1
Adenovirus	1

* porcentaje.

Discusión

La participación de los EVs en las IRAs varía ampliamente dependiendo de la edad, época del año y zona geográfica^{3,6,13}. En general las grandes epidemias se han presentado clásicamente en las zonas asiáticas, en donde pueden llegar a representar el 25% de estas patologías⁶.

En Europa la incidencia siempre ha sido menor (3-9%) aunque no existe un registro específico de todos los países. Sin embargo desde el brote epidémico ocurrido en EE.UU en 2014 se han realizado estudios prospectivos para conocer la incidencia real de los diferentes EVs en las IRAs pediátricas^{8,9}. En un amplio estudio realizado en Alemania en 14.838 muestras pediátricas, se comprobó que en el período 2013-2014 los EVs representaban tan solo el 1.7% de los virus implicados en patologías respiratorias⁹. En nuestro estudio el porcentaje ha sido del 5.5%, mucho más elevado que de estos autores, quizás por ser un estudio prospectivo y dirigido. Aunque en un estudio previo realizado entre 1997 y 1999⁵ los EVs representaban el 4% de los virus respiratorios, utilizando en este estudio el cultivo celular como técnica diagnóstica, presentando una menor sensibilidad que la técnica molecular utilizada

en este nuevo estudio. Rojo-Bello et al.¹¹ en Valladolid han comunicado una incidencia del 2%.

De los diferentes EVs conocidos casi todos ellos han sido descritos como causantes de IRAs, sin embargo alguno de ellos lo hacen con mayor frecuencia. Así en un estudio previo comprobamos como los Coxsackievirus tipo A (35%) y los Echovirus (18%) eran los detectados con porcentajes más elevados, aunque variaban en función de la patología respiratoria¹⁴⁻¹⁶.

La presencia del EV-D68 en las IRAs se ha estudiado recientemente, de este modo en Francia se ha comunicado que representa entre el 5-12% de todos los EVs, mientras que en Alemania alcanza valores situados entre el 13-18% dependiendo del año analizado⁸. Los 38 casos de EV-D68 detectados en este estudio han representado el 0.8% de todas las muestras respiratorias analizadas, porcentaje un poco más elevado del 0.3% descrito por Böttcher et al.⁹. Sin embargo el EV-D68 representó el 28.1% de todos los EVs estudiados, valor mucho más elevado que en otros estudios^{8,9}. Es posible que los países del sur de Europa presenten epidemiológicamente valores de prevalencia e incidencia de infecciones por EVs superiores a países del norte, quizás las condiciones ambientales favorezcan su mayor difusión^{16,17}.

Desde el punto de vista patológico lo llamativo de la epidemia americana eran los cuadros de broncoespasmo, asma y distress respiratorio que obligaban casi al 60% al ingreso en las UCIs pediátricas¹⁸, aunque en un estudio canadiense sólo el 6.8% requirieron del ingreso en intensivos¹⁹. Nuestros pacientes presentaron la mayoría procesos respiratorios leves, como bronquiolitis, bronquitis o simples cuadros catarrales, que presentaron una evolución favorable. Tan solo el 37.1% de los pacientes precisaron de ingreso hospitalario básicamente por alguna de las patologías de base que presentaban previamente. El asma ha sido, como ya se ha descrito, el principal factor asociado a las crisis de broncoespasmo y sibilancias inducidas por la infección del EV-D68 y la causa del único ingreso en la UCI de nuestros pacientes¹⁸⁻²⁰.

La implicación del EV-D68 en las neumonías está poco descrito, pero en China puede representar hasta el 10% de las patologías respiratorias de este tipo viral^{1,2}. Los tres casos (7.8%) observados en nuestro estudio eran pacientes de entre 3-5 años sin antecedentes previos y que evolucionaron favorablemente, a pesar de precisar de ingreso hospitalario.

Una de las manifestaciones que más destaca en la epidemia americana de EV-D68 es su asociación con cuadros de parálisis flácida aguda. De este modo se observó que el 45% de los niños con esta patología neurológica presentaban este tipo de virus

en la faringe^{18,21}. Los casos estaban concentrados en una determinada área geográfica y globalmente sólo representaron el 0.1% de todos los pacientes con infección EV-D68 demostrada virológicamente^{1,16,21}.

En los estudios europeos, sólo el comunicado por Schuffenecker et al.⁸ en Francia ha descrito un caso de parálisis flácida aguda, representando el 0.5% de todos los pacientes infectados, aunque el número de pacientes analizados es bajo. También han descrito dos casos de convulsiones y un cuadro de meningismo⁸. Por su parte el estudio alemán no ha detectado ninguna patología neurológica entre sus pacientes, coincidiendo con nuestro estudio. Parece en general que su implicación debe de ser baja dado los escasos datos comunicados, al menos en los países europeos^{8,9}.

A la vista de nuestros datos parece que la cepa de EV-D68 que circula en nuestro país no presenta la misma virulencia o predilección por el sistema nervioso central, ya que las manifestaciones de este territorio son escasas. Es posible que exista un clon europeo del EV-D68 que determine su comportamiento clínico y epidemiológico. A pesar de ello debe realizarse una vigilancia activa de los casos respiratorios o neurológicos causados por este enterovirus para establecer conclusiones definitivas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Chonmaitree T, Mann L. Respiratory infections. En: Rotbart HA, editor. Human enterovirus infections. American Society for Microbiology, Washington. 1995, p.255-72.
- Pallansch MA, Oberste MS, Whitton JL. Enteroviruses: Polioviruses, Coxsackieviruses, Echoviruses and newer Enteroviruses. En: Knipe DM, Howley PM (eds). Fields Virology (6th). Wolter Kluwer, Philadelphia, 2013, p.490-530.
- Horn ME, Brain E, Gregg I, Yealland SJ, Inglis JM. Respiratory viral infection in childhood. A survey in general practice, Roehampton 1967-1972. *J Hyg* 1975; 74:157-68.
- Denny FW, Collier AM, Henderson FW. Acute respiratory infections in day care. *Rev Infect Dis* 1986; 8:527-32.
- Reina J, Ballesteros F, Ferrer F, Figuerola J, Mesquida X, Galmes M et al. Características clínicas y virológicas de las infecciones respiratorias causadas por Enterovirus. *Rev Esp Pediatr* 2000; 56:395-8.
- Al-Hajjar S, Akhter J, Al-Jumaah S, Hussain SM. Respiratory viruses in children attending a major referral centre in Saudi Arabia. *Ann Trop Paediatr* 1998; 18:87-92.
- Nelson R. Outbreaks of enterovirus D68 continue across the USA. *Lancet Respir Med*. 2014; 2:791.
- Schuffenecker I, Mirand A, Josset L, Henqueli C, Hecquet D, Pillorge L, Petitjean-Lecherbonnier J et al. Epidemiological and clinical characteristics of patients infected with enterovirus D68, France, July to December 2014. *Euro Surveill* 2016; 21:pii=30226.
- Böttcher S, Prifert C, Weibrich B, Adams O, Aldabbagh S, Els-Hübinger AM, Dietrich S. Detection of enterovirus D68 in patients hospitalised in three tertiary university hospitals in Germany, 2013 to 2014. *Euro Surveill* 2016; 21:pii=30227.
- Gimferrer L, Campins M, Codina MG, Esperalba J, Martín MC, Fuentes F et al. First enterovirus D68 (EV-D68) cases detected in hospitalised patients in a tertiary care university hospital in Spain, October 2014. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33:585-9.
- Rojo-Rello S, Sanz-Muñoz I, Ortiz de Lejarazu R. El enterovirus D68 sí que existe en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016; doi:10.1016/j.eimc.2015.12.011.
- Calvo C, Cuevas MT, Pozo F, Garcia-Garcia ML, Molinero M, Calderón A et al. Respiratory infections by Enterovirus D68 in outpatients and inpatients spanish children. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35:45-9.
- Weigl JAI, Puppe W, Gröndahl B, Schmitt HJ. Epidemiological investigation of nine respiratory pathogens in hospitalized children in Germany using multiplex reverse-transcriptase polymerase chain reaction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:336-43.
- Moral Gil L, Rubio Caldach EM, Broto Escapa P, Caballero requero E, Calico Bosch I, Bertran Sangues JM. Infecciones por enterovirus en pediatría. Casuística entre 1984-1991 (530 pacientes). Aspectos epidemiológicos y clínicos. *An Esp Pediatr* 1993; 39:521-7.
- Trallero G, Avellon A, Otero A, De Miguel T, Pérez C, Rabella N et al. Enteroviruses in Spain over the decade 1998-2007: Virological and epidemiological studies. *J Clin Virol* 2010; 47:170-6.
- Centers for Disease Control Prevention. Enterovirus surveillance United States, 2002-2004. *Morb Mort Wkly Rep* 2006; 55(06):153-6.
- Oberste MS, Maher K, Schnurr D, Flamister MR, Lovchik JC, Peters H, et al. Enterovirus 68 is associated with respiratory illness and shares biological features with both the enteroviruses and the rhinoviruses. *J Gen Virol*. 2004; 85:2577-84.
- Messacar K, Abzug MJ, Dominguez SR. 2014 Outbreak of enterovirus D68 in North America. *J Med Virol* 2016; 88:739-45.
- Peci A, Winter AL, Warshawsky B, Booth TF, Eshaghi A, Li A, Perusini S et al. Epidemiology of enterovirus D68 in Ontario. *PLoS ONE* 2015, doi:10.1371/journal.pone0142841.
- Renois F, Bouin A, Andreoletti L. Enterovirus 68 in pediatric patients hospitalized for acute airway diseases. *J Clin Microbiol* 2013; 51:640-3.
- Messacar K, Schreiner TL, Maloney JA, Wallace A, Ludke J, Oberste MS, et al. A cluster of acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction temporally associated with an outbreak of enterovirus D68 in children in Colorado, USA. *Lancet* 2015; 385:1662-71.